

Maligní melanom – diagnostika a léčba

Adaptovaný 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)

Autoři: Prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc, MBA, FCMA (garant);
(pracovní tým) Prof. MUDr. Monika Arenbergerová, Ph.D., MUDr. Marek Pásek, doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA, doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA
(metodický tým) Ing. Mgr. Tereza Vrbová, Ph.D.; Mgr. Pavla Drapáčová
Verze: 3.0
Datum: 13. 12. 2022

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	
Pracovní tým	Prof. MUDr. Monika Arenbergerová, Ph.D.	
	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	

Obsah

ZÁKLADNÍ INFORMACE O KDP	2
OBSAH	4
SOUHRN DOPORUČENÍ	5
SEZNAM ZKRATEK	17
VÝCHODISKA	20
GUIDELINE (KLINICKÉ) OTÁZKY/OBLASTI	23
VYLUČOVACÍ A ZAHRNUJÍCÍ KRITÉRIA VE FORMÁTU PICO	23
VYHLEDÁVÁNÍ EXISTUJÍCÍCH RELEVANTNÍCH KDP	26
ROZHODOVÁNÍ O PŘIJETÍ DOPORUČENÍ A ZÁKLADNÍ POPIS METODIKY ADAPTOVANÝCH KDP	31
DOPORUČENÍ	35
1. DIAGNOSTIKA MALIGNÍHO MELANOMU	35
2. DIAGNOSTIKA A LÉČBA LOKOREGIONÁLNÍCH METASTÁZ	67
3. DIAGNOSTIKA A TERAPIE VZDÁLENÝCH METASTÁZ	84
4. SLIZNIČNÍ MELANOM	102
5. DISPENZARIZACE PACIENTŮ	111
INFORMACE PRO PACIENTY	123
DOPORUČENÍ PRO PRAXI – PERSONÁLNÍ A MATERIÁLNÍ VYBAVENÍ	125
POZNÁMKA AUTORŮ KDP KE KLINICKÝM DOPORUČENÍM	125
DOPORUČENÍ PRO DALŠÍ VÝZKUM	125
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY A ZDROJŮ	126
PŘÍLOHY	164

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	
1.9 Hloubka excize na úroveň podkožní tukové tkáně je považována za dostatečnou, resekce fascie totiž neposkytuje žádné další výhody.	2b	B	⊕⊕⊕⊖	↑?
1.10 U melanoma in-situ musí být provedena kompletní resekce s histopatologickým vyšetřením.	EK 88 %		EK	
1.11 V případě maligních melanomů (např. lentigo maligna melanom, akrální melanomy) ve specifických anatomických lokalitách, jako je obličej, uši, prsty na ruce a nohou, je možná excize s menšími, modifikovanými bezpečnostními lemy. Retrospektivní studie využívající mikrograficky kontrolovaný chirurgický zákrok neprokázaly zvýšenou pravděpodobnost lokální recidivy ani nižšího celkového přežití. Jelikož jsou v současné době k dispozici pouze omezená data, mělo by být	EK 88 %		EK	

případné rozhodnutí o využití těchto metod diskutováno mezi chirurgem a poučeným pacientem.		
<p>1.12 V případě R1 nebo R2 resekce (mikroskopicky nebo makroskopicky detekovaná rezidua tumoru) v oblasti primárního nádoru se vždy musí provést reexcize, pokud je technicky možné dosáhnout R0 resekce. Pokud chirurgickým zákrokem nelze dosáhnout R0 resekce, měly by být použity jiné způsoby léčby k dosažení lokální kontroly nad nádorem podle rozhodnutí mezioborového dermatoonkotýmu (např. radioterapie, systémová imunoterapie a další systémová léčba).</p> <p>V případě R1 nebo R2 resekcí metastaticky infiltrovaných spádových lymfatických cest a uzlin by měla být doplněna další resekce s cílem dosáhnout R0. Pokud jsou spádové lymfatické uzliny inoperabilní, je třeba zvážit další terapeutické postupy.</p> <p>V případě R1 a R2 resekce vzdálených metastáz (stadium IV) musí být zvolen individuální přístup na základě rozhodnutí mezioborového dermatoonkotýmu.</p>	EK 88 %	EK

Klinická otázka 3:

Má radioterapie inoperabilních primárních nádorů nebo pooperační radioterapie po R1 nebo R2 resekci primárních nádorů nebo v přítomnosti jiných rizikových faktorů (bezpečnostní lemy, které nelze dodržet) vliv na přežití bez progresu nebo celkové přežití?

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.13 Primární radioterapie by měla být použita u lentigo maligna melanomů, které nejsou vhodné pro chirurgickou léčbu vzhledem k jejich rozsahu, umístění a/nebo věku pacienta. Pomocí této metody lze dosáhnout dobré míry kontroly nad nádorem.	4	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
1.14 V případě neoperovatelných primárních nádorů resekovaných R1 nebo R2 lze použít radioterapii s cílem dosažení lokální kontroly nad nádorem.	4	0	⊕⊕⊕⊕	?
1.15 U desmoplastických melanomů, které nebyly resekovány s dostatečnými bezpečnými lemy (<1 cm nebo R1/R2), by měla být provedena pooperační radioterapie pro zajištění lokální kontroly nad nádorem.	2b	B	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka 4:

Jaká diagnostika metastatického šíření má být indikována u asymptomatických pacientů s diagnózou primárního tumoru do stadia II A?

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>1.16 Histologický staging dle platné TNM klasifikace je povinný (tloušťka nádoru podle Breslowa, ulcerace). Rovněž je preferováno stanovení typu nádoru podle aktuální klasifikace WHO.</p> <p>Jsou-li přítomny histopatologické rysy, jako je hloubka invaze dle Clarka, asociace s melanocytárním névem, regrese, morfologické charakteristiky (desmoplastické části tumoru), mitotický index, lymfovaskulární invaze, angioinvaze, lymfocytární infiltrát (brisk a non-brisk), měly by být rovněž zaznamenány.</p>	EK 100 %		EK	

Metoda	Doporučení pro diagnostiku metastatického šíření u asymptomatických pacientů s primárním melanomem až do stadia IIA	Oxford	AWMF	GRADE	
		Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.17 MRI hlavy	Ne	3b	A	⊕⊕⊕⊕	↓↓
1.18 CT zobrazení (celotělové bez hlavy)*	Ne	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↓↓
1.19 RTG hrudníku	Ne	2b	A	⊕⊕⊕⊕	↓↓
1.20 Sonografie břicha	Ne	2b	B	⊕⊕⊕⊕	↓?
1.21 Sonografie lymfatických uzlin	Ano (od stadia IB)	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
1.22 Scintigrafie skeletu	Ne	3b	A	⊕⊕⊕⊕	↓↓
1.23 Tumor marker S100B	Ano (od stadia IB)	1a	0	⊕⊕⊕⊕	?
1.24 Tumor marker LDH	Ne	2b	B	⊕⊕⊕⊕	↓?

* PET/CT, CT, MRI (celotělové)
Síla konsenzu: 100 %.

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.25 Celotělové CT vyšetření by nemělo být standardním vyšetřením pro asymptomatické pacienty s primární diagnózou maligního melanomu.	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↓↓
1.26 MRI vyšetření mozku by nemělo být standardním vyšetřením pro asymptomatické pacienty s primární diagnózou maligního melanomu.	3b-	A	⊕⊕⊕⊕	↓↓
1.27 RTG vyšetření hrudníku by nemělo být standardním vyšetřením pro asymptomatické pacienty s primární diagnózou maligního melanomu.	2b	A	⊕⊕⊕⊕	↓↓
1.28 Sonografie spádových lymfatických uzlin musí být provedena u pacientů s primární maligním melanomem od stádia IB (≥pT1b).	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
1.29 Sonografie břicha by neměla být standardním vyšetřením pro asymptomatické pacienty s primární diagnózou maligního melanomu.	2b	B	⊕⊕⊕⊕	↓?
1.30 Hladina S100B může být stanovena u asymptomatických pacientů s diagnózou primárního melanomu.	1a	0	⊕⊕⊕⊕	?
1.31 Hladina sérového LDH by neměla být stanovována u asymptomatických pacientů s diagnózou primárního melanomu.	2b	B	⊕⊕⊕⊕	↓?
1.32 PET a PET/CT vyšetření by nemělo být prováděno jako standardní vyšetření pro počáteční staging pacientů do stadia IIA	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↓↓
1.33 Scintigrafie skeletu by neměla být prováděna jako standardní vyšetření pro počáteční staging pacientů do stadia IIA/IIB.	3b	A	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Klinická otázka 5:

V jakých případech by měla být indikována biopsie sentinelové uzliny?

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.34 Pro určení stagingu by měla být provedena biopsie sentinelové lymfatické uzliny u tumoru tloušťky > 1,0 mm za současné nepřítomnosti loko-regionalních nebo vzdálených metastáz.	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Doplnění českých tvůrců: Před provedením biopsie sentinelové lymfatické uzliny je indikováno provedení USG vyšetření spádových LU od pT1b (Br. < 0,8 mm s ulcerací nebo Br. 0,8–1,0 mm s/bez ulcerace) tedy klinického stádia IB. V případě pT3b (Br. 2,1–4,0 mm s ulcerací) tedy klinického st. IIB je indikováno provedení USG vyšetření spádových LU a CT nebo PET/CT vyšetření (krku, hrudníku, břicha a pánve) a MRI vyšetření mozku.				
1.35 V případě přítomnosti dalších rizikových faktorů pro pozitivitu sentinelové lymfatické uzliny by mělo být zváženo provedení biopsie sentinelové lymfatické uzliny i u tumoru s menší tloušťkou dle Breslow ($\leq 1,0$ mm); rizikové faktory zahrnují ulceraci, vysoký mitotický index (≥ 2 mitózy/mm ²) a nižší věk (< 40 let).	1a	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
1.36 Spádové lymfatické cesty/oblasti by měly být vizualizovány pomocí předoperační lymfoscintigrafie. Sentinelové lymfatické uzliny by měly být detekovány intraoperačně, pomocí manuálního navádění gamma sondou. Rovněž je možné i využití dalších metod.	EK 100 %		EK	
1.37 Sentinelové lymfatické uzliny musí být hodnoceny histopatologem vyškoleným na hodnocení primárních melanomů. Technické zpracování sentinelové lymfatické uzliny musí být v souladu s národními nebo mezinárodními postupy.	EK 100 %		EK	
1.38 Tyto informace musí být zahrnuty do hlášení vyšetření sentinelových lymfatických uzlin: 1. Nález névu nebo melanomových buněk 2. V případě nálezu melanomových buněk vyznačení prognosticky významných parametrů 3. Největší rozměr mikrometastázy	EK 100 %		EK	

Klinická otázka 6:

Má nádor v sentinelové uzlině prognostický význam?

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.39 Detekce mikrometastáz v sentinelové lymfatické uzlině je spojena s velmi špatnou prognózou. Prognóza koreluje s velikostí nádorové nálože a lokalizací melanomových buněk v sentinelové lymfatické uzlině. V současné době zbývá objasnit, které parametry jsou nejvýznamnějšími prognostickými měřítky nádorové nálože a lokalizace nádorových buněk.	2b	ST	⊕⊕⊕⊖	ST

Klinická otázka 7:

Jaká diagnostika metastatického šíření by měla být indikována u pacientů s podezřením na lokoregionální metastázy a u pacientů, u kterých již byly metastázy prokázány?

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 dermatoonkotýmu.	EK 100 %		EK	
2.2 Pacienti stadia IIB a IIC mají vysoké riziko rekurence 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	

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 %.

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	⊕⊕⊕⊕	↓?
2.11 Rentgen hrudníku by neměl být standardním vyšetřením pro pacienty s podezřením nebo potvrzeným lokoregionálním metastazováním maligního melanomu.	2b	B	⊕⊕⊕⊕	↓?
2.12 Sonografie spádových lymfatických uzlin musí být provedena u pacientů s podezřením nebo potvrzeným lokoregionálním metastazováním maligního melanomu.	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
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
2.14 Pro detekci mozkových metastáz melanomu je největší diagnostické přesnosti dosaženo pomocí MR.	EK 100 %		EK	
2.15 S100B má být stanoven u pacientů se suspektními nebo potvrzenými lokoregionálními metastázami.	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
2.16 LDH může být využito jako další prognostický marker u pacientů se suspektními nebo potvrzenými lokoregionálními metastázami.	1b	0	⊕⊕⊕⊕	?

Klinická otázka 8:

V jakých případech má být indikována elektivní (profylaktická) LAD?

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
2.17 Elektivní (profylaktická) lymfadenektomie není u maligního melanomu doporučována , bez ohledu na tloušťku primárního tumoru dle Breslowa.	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Klinická otázka 9:

V jakých případech má být indikována léčebná LAD?

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
2.18 Léčebná lymfadenektomie by měla být provedena v případě klinické evidence lymfogenního metastazování (cytologicky nebo histologicky potvrzené, potvrzené sonografií lymfatických uzlin, CT, PET/CT), pokud není přítomna evidence vzdálených metastáz.	EK	100 %	EK	
2.19 U pacientů s uzlinovým relapsem v již operované oblasti bez známek vzdáleného metastazování, musí být provedena disekce lymfatických uzlin, pokud již dříve nebyla provedena. Resekce metastatické uzliny je indikována pouze v případě předchozí disekce uzlin v postižení oblasti.	EK	100 %	EK	

Klinická otázka 10:

Má být indikována kompletní lymfadenektomie u mikrometastáz v SLN?

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
2.20 U pacientů s metastázou o max. průměru < 0,1 mm nebo s jednotlivými nádorovými buňkami v sentinelové uzlině nemusí být provedena kompletní disekce lymfatických uzlin.	2b	0	⊕⊕⊕⊖	?
2.21 U pacientů s metastázou o max. velikosti mezi 0,1 a 1 mm nemusí být provedena kompletní disekce lymfatických uzlin.	2b	0	⊕⊕⊕⊖	?
2.22 U pacientů s metastázou o max. průměru > 1 mm by měla být zvážena kompletní disekce lymfatických uzlin <i>pouze v případě, že pacient nesplňuje kritéria pro zahájení moderní adjuvantní terapie (cílená terapie nebo imunoterapie) a zároveň se u něj vyskytuje některý z následujících rizikových faktorů (viz další doporučení).</i>	2b	B	⊕⊕⊕⊖	↑?
2.23 Vážené skóre, které zahrnuje více histologických a/nebo klinických rizikových faktorů, lze použít k určení rizika metastazování do ne-sentinelových lymfatických uzlin. Obecné doporučení jeho použití však stále vyžaduje další klinické ověření. Mezi relevantní parametry patří maximální průměr metastáz, infiltrace pouzdra, hloubka penetrace metastázy v sentinelové lymfatické uzlině, počet postižených sentinelových lymfatických uzlin, tloušťka a ulcerace primárního nádoru.	2b	0	⊕⊕⊕⊖	?
2.24 Před provedením disekce infiltrovaných lymfatických uzlin by se měla provést diagnostika postižené oblasti pomocí zobrazovacích metod. Nádorová infiltrace lymfatických uzlin se musí potvrdit pomocí zobrazovací techniky nebo pomocí histologie. Kvůli značnému riziku relapsu v oblasti lymfatických uzlin by měla být provedena systematická (radikální) disekce lymfatických uzlin. To platí pro lymfatické uzliny v tříslech. V podpaží by měla být disekce spádových lymfatických uzlin úrovně I–III prováděna pouze u primárních nádorů, které mají v této oblasti lymfatické zásobení. V oblasti hlavy a krku je nutný individuální postup s ohledem na anatomické drenážní dráhy a s ohledem na předoperační diagnostiku.	EK	100 %	EK	

Klinická otázka 11:

Která adjuvantní léčba prodlužuje celkové přežití ve stadiu III?

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
2.25 V případě kontraindikace systémové adjuvantní terapie je možné zvážit provedení pooperační adjuvantní radioterapie, pokud je splněno alespoň jedno z následujících kritérií: <ul style="list-style-type: none"> • 3 postižené lymfatické uzliny • perforace pouzdra • metastázy v lymfatických uzlinách > 3 cm • lymfogenní relaps 	1b	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
2.26 Pokud je doporučeno ozáření lymfatické oblasti, měla by být použita radioterapie v dávce 50–60 Gy ve standardní frakcionaci (5 x 1,8–2,5 Gy/týden).	2b	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
2.27 Pozitivní vliv pooperační adjuvantní radioterapie ve spádové lymfatické oblasti na celkové přežití nebyl potvrzený.	1b	ST 100 %	⊕⊕⊕⊕	ST
2.28 Za relevantní parametr hodnotící účinnost adjuvantní léčby se považuje celkové přežití a přežití bez relapsu onemocnění.	EK 85,7 %.		EK	
2.29 Adjuvantní léčba anti-PD1 protilátkou by měla být nabídnuta pacientům s melanomem ve stadiu IIIA-D dle AJCC 8.	1b	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
2.30 Adjuvantní léčba BRAF a MEK inhibitory by měla být nabídnuta pacientům s melanomem ve stadiu IIIA-D dle AJCC 8 a potvrzenou mutací BRAF V600E nebo V600K.	1b	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Klinická otázka 12:

Která adjuvantní léčba prodlužuje celkové přežití ve stadiu IV (NED)

2.31 Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Adjuvantní léčba anti-PD1 protilátkou by měla být nabídnuta pacientům s melanomem stadia IV (NED) dle AJCC 8.	1b	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Klinická otázka 13:

Jaká diagnostika metastatického šíření by měla být indikována u pacientů s podezřením na vzdálené metastázy a u pacientů, u kterých byly metastázy již potvrzené?

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 konsenzů: 100 %.

*PET/CT, CT, MRI (celotělové)

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
3.8 MRI vykazuje nejvyšší diagnostickou přesnost v detekci mozkových metastáz melanomu.	EK 100 %		EK	
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	
3.10 U pacientů s progresí onemocnění a bolestí v kostech, scintigrafie skeletu může být další diagnostickou metodou.	EK 100 %		EK	
3.11 S100B by mělo být stanoveno u pacientů se suspektními nebo s potvrzenými vzdálenými metastázami maligního melanomu.	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
3.12 LDH musí být stanoveno jako součást AJCC klasifikace u pacientů s podezřením nebo s potvrzenými vzdálenými metastázami maligního melanomu.	1b	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Klinická otázka 14:

Jaká vyšetření by měla být indikována u metastazujícího melanomu neznámého origa pro vyhledávání primárního nádoru a diagnostiku jeho šíření?

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.13 V případě detekce melanomu neznámého origa, s metastatickým postižením lymfatických uzlin nebo s přítomností vzdálených metastáz je vhodné zvážit vyloučení mimokožního primárního melanomu.	EK 100 %		EK	
3.14 Od stadia IIIA by měly být stanoveny mutace (BRAF, NRAS, TERT u BRAFwt, c-kit u akrolentiginózních melanomů a slizničních melanomů). Specifické léky jsou dostupné pro BRAF, NRAS a c-kit mutované melanomy.	EK 100 %		EK	

Klinická otázka 15:

Kdy by měla být u vzdálených metastáz indikována chirurgická léčba?

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.15 Pokud je metastazektomie technicky proveditelná s dosažením R0 resekce, měla by se zvážit , pokud: <ul style="list-style-type: none"> je plánováno následné nasazení moderní adjuvantní terapie se nepředpokládají žádné nepřijatelné funkční deficity (mutilace pacienta) existují pozitivní prediktivní faktory pro lokální zákrok (nízký 	2b	B	⊕⊕⊕⊖	↑?

<p>počet metastáz, dlouhý interval bez metastáz</p> <ul style="list-style-type: none"> jiné terapeutické metody jsou vyčerpané nebo méně slibné 				
<p>3.16 Po kompletní metastazektomii je vhodné zahájit adjuvantní imunoterapii nivolumabem, pokud tato terapie není kontraindikována.</p>	<p>EK 100 %</p>		<p>EK</p>	

Klinická otázka 16:

Které látky (substance) prokazatelně zlepšují celkové přežití v metastatickém stadiu (první a druhá linie)?

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>3.17 Pacienti s BRAF-V600 mutací musí být léčeni kombinací BRAF a MEK inhibitoru nebo inhibitory kontrolních bodů (monoterapie PD-1 nebo terapie protilátkami PD-1 + CTLA-4). V současné době nejsou k dispozici žádné údaje o nejlepší sekvenci léčby BRAF/MEK inhibitory a inhibitory kontrolních bodů.</p>	1b	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
<p>3.19 U pacientů s pokročilým inoperabilním nebo metastatickým melanomem by měla být v první linii systémové léčby zahájena, nezávisle na statusu mutace BRAF-V600, terapie anti PD-1 monoklonálními protilátkami (nivolumab, pembrolizumab) jako monoterapie nebo kombinace s anti CTLA-4 monoklonální protilátkou (ipilimumab). U BRAF-V600 pozitivních pacientů je rovněž možné zahájit v první linii systémové terapie cílenou léčbu kombinací BRAF inhibitoru a MEK inhibitoru při rychlé progresi onemocnění, symptomatickém pacientovi, kontraindikaci imunoterapie a na přání informovaného pacienta. Monoterapie anti PD-1 monoklonální protilátkou či kombinace anti PD-1 monoklonální protilátky a anti CTLA-4 monoklonální protilátky prokázala v první linii systémové terapie lepší efekt na poli celkového přežití ve srovnání s monoterapií anti CTLA-4 monoklonální protilátkou.</p>	1b	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Klinická otázka 17:

Jaká farmakoterapie by měla být nasazena u mozkových metastáz?

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>3.18 Pro terapii asymptomatických mozkových metastáz je vhodné zahájit systémovou terapii kombinací anti PD-1 a anti CTLA-4 monoklonálních protilátek nezávisle na statusu BRAF mutace. V případě kontraindikace imunoterapie je vhodné u BRAF-V600 mutovaných pacientů zahájit systémovou terapii kombinací BRAF inhibitoru a MEK inhibitoru. U BRAF V600 mutovaných pacientů se symptomatickými mozkovými metastázami a nutností systémových kortikosteroidů (dávka vyšší než Prednison 10mg/den nebo ekvivalent) je vhodné zahájit systémovou terapii kombinací BRAF inhibitoru a MEK inhibitoru. U BRAF nemutovaných pacientů se symptomatickými mozkovými metastázami a nutností systémových kortikosteroidů (dávka vyšší než</p>	<p>EK 100 %</p>		<p>EK</p>	

Prednison 10mg/den nebo ekvivalent) je vhodné zvážit zahájení systémové terapie kombinací anti PD-1 a anti CTLA-4 monoklonálních protilátek.		
--	--	--

Klinická otázka 18:

Jaká počáteční diagnostika metastázování u slizničního melanomu by měla být provedena?

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>4.1. Pro slizniční melanomy nejsou stanoveny standardy histopatologického hodnocení. Ve zprávě je třeba uvést následující povinné parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> • makroskopická velikost nádoru • vertikální tloušťka nádoru v mm • přítomnost ulcerace • cytomorfologické podtypy • přítomnost a počet mitóz/mm² • přítomnost perineurální (Pni) a lymfo-vaskulární invaze (LVi) • šíření do orgánově typických anatomických struktur • potvrzení diagnózy imunohistochemickým barvením specifickým pro melanocyty <p>Mezi volitelné parametry patří:</p> <ul style="list-style-type: none"> • přítomnost pigmentace • přítomnost nekrózy • popis a složení zánětlivého infiltrátu <p>Melanom vulvy se hodnotí histopatologickými technikami podle klasifikace pTNM pro kožní melanom.</p>	EK 91 %		EK	
<p>4.2. Pro slizniční melanomy horní části trávicího traktu by měla být použita klasifikace TNM/AJCC 8 Melanomy vulvy by měly být klasifikovány podle aktuální klasifikace AJCC TNM pro kožní melanomy. U všech ostatních míst na těle by měly být jednotlivě dokumentovány histopatologické charakteristiky primárního nádoru definované v části 10.1 a rozsah lymfatických uzlin a vzdálené metastázy.</p>	EK 96 %		EK	
<p>4.3 Počáteční diagnostika šíření tumoru by měla být provedena analogicky k doporučením pro kožní melanom. Oblast primárního tumoru by měli hodnotit také odborníci v příslušných oborech (např. otorhinolaryngologie, ústní a maxilofaciální chirurgie, gynekologie, urologie). K diagnostice šíření nemoci by měla být provedena sonografie spádových lymfatických uzlin, s výjimkou <i>in situ</i> melanomů. Nález a terapeutický postup by měly být vždy prodiskutovány na mezioborovém dermatoonkologickém setkání.</p>	EK 100 %	ST	EK	ST
<p>4.4 Do léčby slizničních melanomů musí být vždy zahrnuti odborníci pro příslušnou anatomickou oblast (např. otorhinolaryngologie, ústní a maxilofaciální chirurgie, gynekologie, urologie a viscerální chirurgie).</p>	EK 100 %		EK	

Klinická otázka 19:

Jaká systémová léčba by měla být indikována v inoperabilním nebo metastatickém stadiu?

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
4.5 U pokročilého inoperabilního a metastatického slizničního melanomu se indikace léčby kombinací BRAF a MEK inhibitory, nebo imunoterapií anti PD-1 +/- anti CTLA-4, v přítomnosti mutace BRAF V600, řídí analogicky jako u kožních melanomů.	3a	A	⊕⊕⊕⊖	↑↑
4.6 V případě mutace c-KIT, která je citlivá na terapii c-KIT inhibitory, je možné zahájení této cílené léčby po selhání imunoterapie inhibitory kontrolních bodů.	2b	ST	⊕⊕⊕⊖	ST
4.7 Sledování slizničních melanomů musí být mezioborové. Mělo by být prováděno jak dermatology, tak i příslušnými odbornostmi pro danou anatomickou lokalizaci. Musí být přizpůsobeno riziku a stadiu stejně jako u kožních melanomů.	EK 96 %		EK	

Klinická otázka 20:

Jak dlouho by měli být pacienti s melanomem sledováni?

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
5.1 Sledování pacientů s melanomem dle rizikovosti tumoru by mělo být prováděno po dobu 10 let. Po tomto období by měly být intervence omezeny na pravidelné samovyšetření spádových lymfatických uzlin a kožního povrchu a každoroční vyšetření celého těla dermatologem k odhalení sekundárních melanomů.	1b	B	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka 21:

Mělo by být samovyšetření součástí následné péče?

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
5.2 Samovyšetření pacientem je považováno za nezbytnou součást následné péče a může vést k včasnému odhalení recidiv nebo sekundárního melanomu. Pacienti by měli být poučeni o samovyšetření, aby mohli detekovat nové melanomy nebo relapsy.	3b	B	⊕⊕⊕⊖	↑?

Klinická otázka 22:

V jakých intervalech by měla probíhat následná péče?

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE																					
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla																				
5.3 Dispenzarizace pacientů s melanomem by mělo být prováděna na základě rizikovosti primárního melanomu s intervaly podle aktuálního schématu.																								
<table border="0"> <tr> <td></td> <td>Rok 1–3</td> <td>Rok 4–5</td> <td>Rok 6–10</td> <td></td> </tr> <tr> <td>IA</td> <td>6 měsíců</td> <td>Každoročně</td> <td>Každoročně</td> <td></td> </tr> <tr> <td>IB-IIA</td> <td>3 měsíce</td> <td>6 měsíců</td> <td>6 až 12 měsíců</td> <td></td> </tr> <tr> <td>IIB-IV*</td> <td>3 měsíce</td> <td>3 měsíce</td> <td>6 měsíců</td> <td></td> </tr> </table>		Rok 1–3	Rok 4–5	Rok 6–10		IA	6 měsíců	Každoročně	Každoročně		IB-IIA	3 měsíce	6 měsíců	6 až 12 měsíců		IIB-IV*	3 měsíce	3 měsíce	6 měsíců		EK 100 %		EK	
	Rok 1–3	Rok 4–5	Rok 6–10																					
IA	6 měsíců	Každoročně	Každoročně																					
IB-IIA	3 měsíce	6 měsíců	6 až 12 měsíců																					
IIB-IV*	3 měsíce	3 měsíce	6 měsíců																					
*při dosažení R0 resekcí																								

Klinická otázka 23:

Která vyšetření by měla být indikována v rámci sledování asymptomatických pacientů?

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
5.4 Fyzikální vyšetření by mělo být provedeno u všech pacientů s melanomem jako pravidelná součást dispenzární péče.	2b	A	⊕⊕⊕⊖	↑↑
5.5 Sonografie spádových lymfatických uzlin by měla být provedena u pacientů s melanomem od stadia IB, jako pravidelná součást dispenzární péče.	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
5.6 Nádorový marker S100B by měl být stanoven u všech asymptomatických pacientů od stadia IB, jako pravidelná součást dispenzární péče.	1a	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
5.7 RTG hrudníku by se nemělo rutinně provádět v rámci dispenzární péče u pacientů s melanomem.	2b	B	⊕⊕⊕⊖	↓?
5.8 Ultrasonografie břicha by se neměla rutinně provádět u asymptomatických pacientů s melanomem v rámci dispenzární péče.	2b	B	⊕⊕⊕⊖	↓?
5.9 CT/MRI a PET/CT vyšetření by mělo být provedeno u pacientů s melanomem od stadia IIB jako pravidelná součást dispenzární péče.	1a	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
5.10 Scintigrafie skeletu by se neměla rutinně provádět u asymptomatických pacientů s melanomem v rámci dispenzární péče.	3b	B	⊕⊖⊖⊖	↓?
5.11 Dispenzarizace pacientů s melanomem by měla být prováděna podle následujícího schématu s použitím doporučených vyšetřovacích metod.	EK 100 %		EK	

Seznam zkratk

Zkratka	Význam
A.	Artérie
AR	Connection rehabilitation measure
ASCO	Americká společnost klinické onkologie
AUC	Oblast pod křivkou
BCG	Bacillus Calmette Guérin
CI	Interval spolehlivosti
CLND	Disekce spádových uzlin
CLSM	Konfokální laserová skenová mikroskopie
CNS	Centrální nervový systém
CR	Kompletní léčebná odpověď
CT	Výpočetní tomografie
CTSQ	Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire
DFI	Bezpříznakové období
DFS	Přežívání bez choroby
DNCB	Dinitrochlorobenzen
DCP	Difencypron
DSS	Přežívání v asociaci s chorobou
DTIC	Dakarbazin
ECT	Elektrochemoterapie
EK	Konsensus odborníků
EMA	Evropská léková agentura
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EARTH	Rozšířená disekce krčních lymfatických uzlin
FLAME	Familiární syndrom spojený s atypickými névy a melanomem
FDG	Fluorodeoxyglukóza
FN	Febrilní neutropenie
FUS	Fokusevaný ultrazvuk
G-CSF	Granulocytové kolonie stimulující faktor
GLQ	Obecná kvalita života
Gp100	Glykoprotein 100
Gy	Gray
HADS	Škála úzkosti a deprese z hospitalizace
HDI	Vysokodávkovaný interferon
HDR	Vysokodávkovaný režim
HE	Hematoxylin-eosin
HF	Hornheiderův dotazník
HIAC	Jaterní intraarteriální chemoterapie
HR	Hazard ratio
HRQL	Kvalita života vztažená ke zdravotnímu stavu
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
IDI	Střednědávkovaný interferon
IFN	Interferon
IHP	Izolovaná jaterní perfuze
IL-2	Interleukin 2

ILI	Izolovaná končetinová infuze
ILP	Izolovaná končetinová perfuze
ITT	Intention to treat
LOAD	lymfadenektomie
LDH	Laktátdehydrogenáza
LDI	Nízkodávkovaný interferon
LITT	Laser-induced thermotherapy
LK	Lymfatické uzliny
LM	Lentigo maligna
LMM	Lentigo maligna melanom
LND	Lymfadenektomie
LQ	Kvalita života
M.	Sval
MIA	Inhibiční aktivita melanomu
MM	Maligní melanom
MPT	Multiphoton laser tomography
MRND	Modifikovaná radikální krční disekce
MRI	Magnetická rezonance
MSLT	Multicentrická studie selektivní lymfadenektomie u melanmu
mSv	Milisievert
MW	Mikrovlny
N.	Nerv
NCIC	National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group
NK1-RA	Neurokinin 1 receptorový antagonist
NSAID	Nesteroidní antirevmatika
n.s.	Nesignifikantní
OCT	Optická koherenční tomografie
OR	Odds ratio
OS	Celkové přežití
QI	Indikátor kvality
QWB-SA	Quality of Well Being Self-administered Questionnaire
PCR	Polymerázová řetězová reakce
PET	Pozitronová emisní tomografie
p.i.	Infuzně
p.o.	Per os
PO-BaDo	Základní psychoonkologická dokumentace
R1	Mikroskopický reziduální nádor (podle R-klasifikace)
R2	Makroskopický reziduální nádor (podle R-klasifikace)
RCT	Randomizovaná klinická studie
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RFA	Radiofrekvenční ablace
RFS	Přežívání bez návratu choroby
rhTNF	Rekombinantní humánní tumor necrosis factor
RND	Radikální krční disekce
RPA	Recursive partitioning analysis
RR	Relativní riziko
RSCL	Rotterdam Symptom Checklist
RT	Radioterapie

s.c.	Podkožní
SDD	Sekvenční digitální dermatoskopie
SD	Stabilizace choroby
SIR	Selektivní interní radioterapie
SND	Selektivní krční disekce
SPECT	Jednofotonová emisní výpočetní tomografie
STAI	State Trait Anxiety Inventory
Sv	Sievert
TACE	Transarteriální chemoembolizace
TCM	Tradiční čínská medicína
TD	Totální dávka
TLND	Terapeutická disekce lymfatických uzlin
TMZ	Temozolamid
TNF	Tumor necrosis factor
UAW	Nežádoucí účinky (Německo)
V.	Véna
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
SLB	Sentinelová lymfatická uzlina
SLNB	Biopsie sentinelové uzliny

Východiska

Maligní melanom může představuje agresivní zhoubný nádor kůže neuroektodermového původu, který vychází z melanocytů bazální vrstvy epidermis. Tento nádor zaujímá přibližně 4 % ze všech zhoubných kožních tumorů, avšak je zodpovědný až za 65–75 % případů úmrtí asociovaných s kožními nádory. Mortalita maligního melanomu přitom dosahuje cca 12 %. Maligní melanom může představuje jednu z nejčastějších malignit diagnostikovaných zejména u bílé kavkazské populace Evropy, USA a Austrálie. Dle dat z programu Globocan z roku 2018 bylo v Evropě diagnostikováno celkem 144 000 nových případů maligního melanomu, a přitom bylo evidováno 27 000 úmrtí na tento nádor. Incidence maligního melanomu v mnoha evropských zemích meziročně narůstá přibližně až o 3–7 %.

Cíl KDP

Cílem doporučení KDP týkající se melanomu je poskytnout klinickým onkologům a dermatoonkologům v praxi přijímanou, důkazy podloženou rozhodovací pomůcku pro výběr a implementaci vhodných opatření pro diagnostiku, léčbu a sledování kožního melanomu. Lékařům by při jejich rozhodování měla pomoci systematická analýza výsledků studií, resp. hodnocení jejich přínosů a rizik.

Doporučení vycházejí z kritérií medicíny založené na důkazech, přizpůsobení současných mezinárodních doporučení a pokynů založených na důkazech a dobré klinické praxi. Všechna doporučení byla hodnocena a odsouhlasena po interdisciplinární diskuzi.

Doporučení mají stanovit standardy kvality, a zlepšit tak dlouhodobou péči o pacienty s melanomem.

Cílové skupiny pacientů

Tato doporučení obsahují doporučení pro diagnostiku, léčbu a sledování kožního a slizničního melanomu v primárních, loko-regionálně pokročilých a metastatických stádiích. Okulární melanomy nebyly zahrnuty.

Cílová skupina uživatelů KDP

KDP týkající se melanomu jsou primárně zaměřeny na dermatology, praktické lékaře, specialisty v interním lékařství, gynekology, chirurgy, interní onkology, radiology a radioterapeuty a na další lékařské obory podílející se na diagnostice a léčbě pacientů s kožním melanomem. Kromě toho mají sloužit jako vodítko pro plátce péče a osoby odpovědné za politické rozhodování.

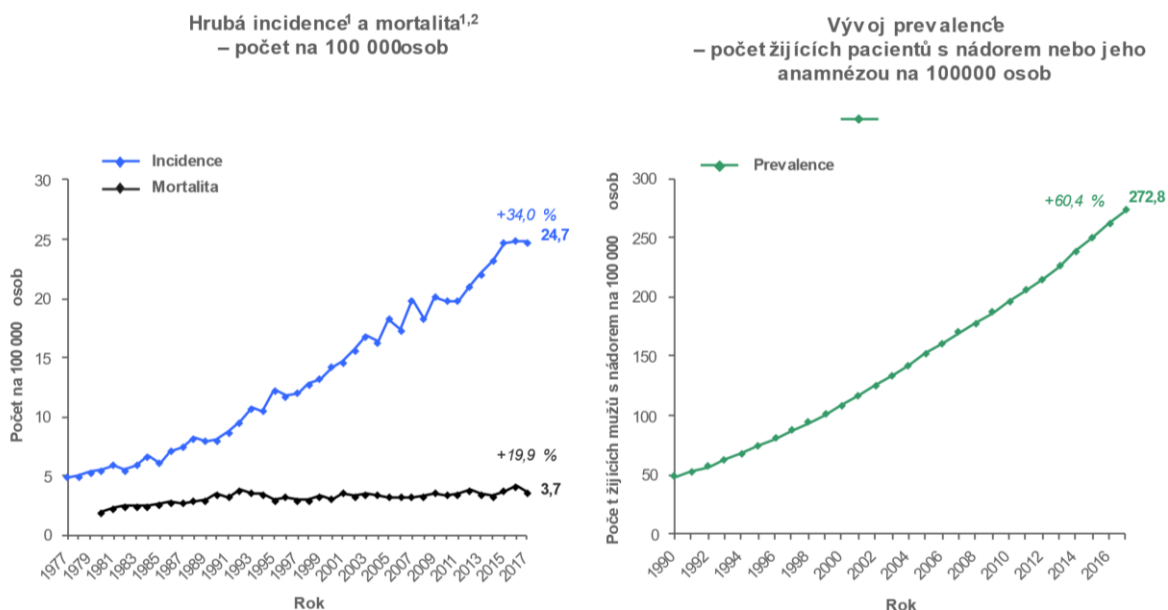
Doba platnosti a pravidelné aktualizace

Platnost této verze doporučení je maximálně 5 let. Předpokládá se však nepřetržitá aktualizace doporučení v kratších intervalech (1–2 roky). Nejnovější verzi pokynů lze najít na webových stránkách ministerstva zdravotnictví České republiky.

Epidemiologická analýza v České republice

V České republice (ČR) představuje maligní melanom 6. nejčastější zhoubný nádor u mužské populace a dokonce 5. nejčastější nádor u ženské populace.¹ Hrubá incidence maligního melanomu v ČR mezi roky 1977 a 2017 přitom stoupla o 34 %, v roce 2017 tak dosáhla 24,7 nových případů na 100 000 obyvatel/rok (viz obrázek 1) V případě hrubé mortality byl rovněž mezi roky 1977 a 2017 pozorován vzestupný trend až o 19,9 %, přitom v roce 2017 dosahovala 3,7 úmrtí na 100 000 obyvatel/rok.

Obrázek 1. Trendy incidence, mortality a prevalence zhoubného melanomu kůže (C43) v ČR



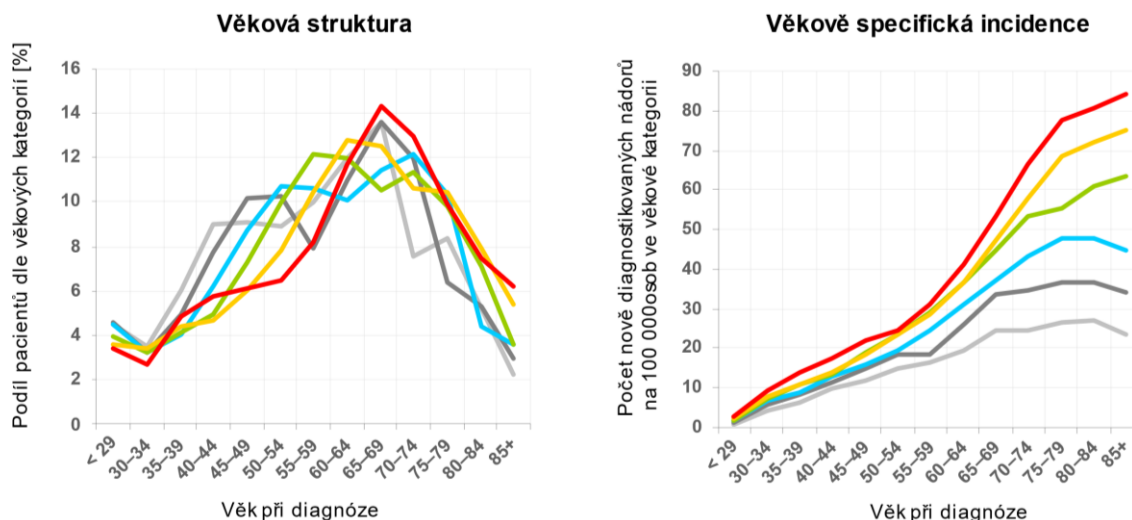
% – trend nárůstu mezi roky 2007– 2017

Zdroj: Národní onkologický registr (1), ÚZIS ČR; Český statistický úřad (2)

Prevalence maligního melanomu v roce 2017 představovala 272,8 případů na 100 000 obyvatel (celkem 28 888 pacientů s maligním melanomem). Rovněž vývoj prevalence mezi lety 1990 a 2016 vykazoval vzestupný trend o 60,4 %. V roce 2017 přitom bylo v ČR diagnostikováno celkem 2620 nových případů invazivního maligního melanomu (stadium I – 1 709/65,2 %, stadium II – 434/16,6 %, stadium III – 156/6,0 %, stadium IV – 101/3,9 %, neurčené stadium – 220/8,4 %). Mezi rokem 2007 a 2017 se každoročně diagnostikovalo mezi 72-103 pacienty s metastatickým melanomem ve st. IV. Tito pacienti představují skupinu, která je primárně léčena systémovou terapií kombinací BRAF inhibitorů a MEK inhibitorů nebo inhibitory kontrolních bodů. Úmrtí asociovaných s maligním melanomem bylo hlášeno 388.¹

Meziroční nárůst (mezi roky 2013–2017) hrubé incidence v ČR dosahoval 3,7 %, hrubé mortality 1,6 % a prevalence 5,1 %. 5leté relativní přežití historicky dosahovalo mezi roky 1990–1993 nezávisle na stadiu 67,2 %.

Obrázek 2. Věk pacientů se zhoubným melanomem kůže (C34) v čase



Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR.

Během posledních 20 let však došlo díky časnějšímu záchytu (dermatoskopie) a nové systémové terapii (cílená léčba a imunoterapie) k významnému zlepšení na poli 5letého relativního přežití. Mezi roky 2013–2017 dosahovalo 5leté relativní přežití 87,2 %. Průměrný věk a medián věku pacientů s maligním melanomem (viz obrázek 2) se mezi roky 2013–2017 pohyboval okolo 62 let a 65 let, došlo tak ke zvýšení věkové kategorie ve srovnání s historickými daty mezi roky 1988–1992 (průměr 57 let, medián 59 let). Osoby ve věkové skupině < 60 let přitom představovaly 37,6 % ze všech pacientů s maligním melanomem.

Guideline (klinické) otázky/oblasti

Předkládaný KDP se věnuje následujícím klinickým oblastem:

- Diagnostika maligního melanomu
- Diagnostika a terapie lokoregionálních metastáz
- Diagnostika a terapie vzdálených metastáz
- Diagnostika a terapie slizničního melanomu
- Dispenzarizace pacientů

Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO

Klinická (guideline) otázka kap. 1 – diagnostika maligního melanomu

P	POPULACE	Pacienti s maligním melanomem
I	INTERVENCE	Primární diagnostika, ruční a digitální dermatoskopie, následné histopatologické nebo imunohistochemické vyšetření
C	KOMPARACE	MRI, CT, RTG, sonografie, scintigrafie, markery S100B, DLH, biopsie
O	VÝSTUPY	Kvalita života, snížení rizika progresu onemocnění, prodloužení RFS a OS

Klinická (guideline) otázka kap. 1 – radioterapie

P	POPULACE	Pacienti s melanomem s primárním tumorem, před nebo po (částečné) resekci
I	INTERVENCE	Radioterapie
C	KOMPARACE	Bez radioterapie
O	VÝSTUPY	RFS, OS

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

P	POPULACE	Pacienti s podezřením na lokoregionální metastázy, pacienti s prokázanými metastázami
I	INTERVENCE	MRI, PET/CT, sonografie, scintigrafie, marker S100B, DLH
C	KOMPARACE	
O	VÝSTUPY	Senzitivita, specificita testu

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	Varianty/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	Varianty/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

Vyhledávání existujících relevantních KDP

Vyhledávání existujících klinických doporučených postupů bylo provedeno v srpnu 2019 v celkem 78 databázích, repositářích a na webových stránkách zdravotnických organizací (seznam zdrojů viz níže). Na základě primárních zahrnujících kritérií podle určených klinických oblastí byla stanovena vyhledávací strategie skládající se z těchto klíčových slov: melanoma, melanomas a jejich ekvivalentů v dalších jazycích.

Celkově bylo identifikováno 42 potenciálně relevantních klinických doporučených postupů, které byly následně Kontrolní komisí a členy pracovního týmu zhodnoceny stran relevance, zaměření a použitelnosti doporučení, aktuálnosti, robustnosti a rigoróznosti tvorby metodiky.

Zvolený klinický doporučený postup:

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ publikován organizací AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. – Association of the Scientific Medical Societies in Germany).

Seznam prohledávaných zdrojů pro identifikaci KDP

Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV)	https://aedv.es/investigacion/publicaciones-cientificas-de-interes/
American Society of clinical oncology	https://www.asco.org/practice-guidelines
American Academy of Dermatology	https://www.aad.org/practicecenter/quality/clinical-guidelines
American College of Physicians	https://www.acponline.org/clinical-information/guidelines
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	https://www.awmf.org/awmf-online-das-portal-der-wissenschaftlichen-medizin/awmf-aktuell.html
Associazione Italiana Dermatologi Ambulatoriali	https://www.aida.it/best-practice/
Basque Office for Health Technology Assessment (OSTEBA)	http://www.euskadi.eus/information/clinical-practice-guidelines/web01-a3ikeost/en/
Belgian Health Care Knowledge Centre	https://kce.login.kanooh.be/en/publications/all-reports
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud	http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica
Bibliothèque médicale AF Lemanissier	http://www.bmlweb.org/consensus.html
BIGG international database of GRADE guidelines	http://sites.bvsalud.org/bigg/biblio/
British Association of Dermatologists	http://www.bad.org.uk/healthcare-professionals/clinical-standards/clinical-guidelines
British Columbia Guidelines	https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/guidelines-by-alphabetical-listing#D
Canadian Agency for Drugs and Technology in Health	https://www.cadth.ca/
Catalogue & Index des Sites Médicaux Francophones (CISMef)	http://www.chu-rouen.fr/cismef/
CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines	https://joulecma.ca/cpg/homepage
Česká dermatovenerologická společnost	https://www.derm.cz/

Deutsche Dermatologische Gesellschaft	https://derma.de/fuer-patienten/leitlinien/
Domus medica Belgium	https://domusmedica.be/richtlijnen
Dynamed	https://www.dynamed.com
ECRI Guidelines Trust	https://guidelines.ecri.org/
Epistemonikos GRADE Guideline Repository	https://www.epistemonikos.org/en/groups/grade_guideline
ESMO	https://www.esmo.org/Guidelines/Melanoma
European Academy for Dermatology and Venereology	https://www.eadv.org/clinical-guidelines
European Association for Dermato-Oncology (EADO)	www.eado.org
European Dermatology Forum	https://www.edf.one/home/Guidelines/EDF-Guidelines.html
European Organisation for Research and Treatment of Cancer	https://www.eortc.org/guidelines/
Guías de práctica clínica, Argentina	https://www.argentina.gob.ar/salud/calidadatencionmedica/guiaspracticaclinica
Guías de práctica clínica, Argentina	http://afam.org.ar/guias.html
Guías de práctica clínica, Argentina	http://www.msal.gob.ar/ent/index.php/informacion-equipos-de-salud/guias-de-practica-clinica
Guías de práctica clínica, Argentina	http://www.hospitalneuquen.org.ar/institucional/sistema-de-salud/gpc/?cp_gu-as-de-pr-ctica-cl-nica=1
Guías de práctica clínica, Columbia	https://unisalud.unal.edu.co/guias-practicas-clinica.html
Guías de práctica clínica, Columbia	http://www.iets.org.co/Busqueda/FrmResumen.aspx?valor=Gu%C3%ADa%20de%20Pr%C3%A1ctica%20Cl%C3%Adnica
Guías de práctica clínica, Columbia	https://sumimedical.com/guias-de-practica-clinica-gpc/
Guías de práctica clínica, Columbia	https://coosalud.com/documentos-tecnicos-ripss/
Guías de práctica clínica, Columbia	http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePages/buscador_gpc.aspx
Guías de práctica clínica, Uruguay	https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/areas-programas-salud
Guideline Central	https://www.guidelinecentral.com/
Haute Autorité de Santé (HAS)	https://www.has-sante.fr/
Health Quality Ontario	https://www.hqontario.ca/Evidence-to-Improve-Care/Health-Technology-Assessment/Reviews-And-Recommendations
Health Technology Assessment Section, Ministry of Health Malaysia (MaHTAS)	http://www.moh.gov.my/index.php/pages/view/135?mid=67
Hellenic Society of Dermatology and Venereology	http://www.edae.gr/newsslidefull.php?id=182
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux	https://www.inesss.qc.ca/outils-cliniques/outils-cliniques/outils-par-types/guides-dusage-optimal.html
Institut national du cancer	https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Collections/Recommandations-et-referentiels
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)	https://www.icsi.org/guidelines/
Leitlinienprogramm Onkologie	https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/home/
MAGICapp	https://app.magicapp.org/app#/guidelines
MEDLINE (Ovid)	https://ovidsp.ovid.com/
Medscape	https://reference.medscape.com/features/guidelines
Ministère de la santé et des services sociaux du Québec	http://www.msss.gouv.qc.ca/ministere/lutte-contre-le-cancer/pratique-medicale-en-cancerologie/

Ministry of Health New Zealand	https://www.health.govt.nz/publications
Ministry of Health Singapore	https://www.moh.gov.sg/hpp/all-healthcare-professionals/guidelines/GuidelineDetails/clinical-practice-guidelines-medical
National Clinical Guidelines Qatar	https://www.moph.gov.qa/health-strategies/Pages/national-clinical-guidelines.aspx
National Health and Medical Research Council, Australia	https://www.nhmrc.gov.au/
National Institute for Clinical Evidence (NICE)	https://www.nice.org.uk/guidance
National Patient Safety Office, Ireland	https://health.gov.ie/national-patient-safety-office/ncec/national-clinical-guidelines/
Nederland huisartsen genootschap	https://www.nhg.org/
Norwegian Institute of Public Health (NIPH)	https://www.fhi.no/en/qk/HTA/
Odborná lékařská společnost ČLS JEP	http://www.cls.cz/
ONCOLINE	https://www.oncoline.nl/index.php
Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie	https://www.oegdv.at/web2/index.php/leitlinien-klug-entscheiden
Registered Nurses Association of Ontario	http://www.rnao.org
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	https://www.sign.ac.uk/
Schweizerische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie	https://www.derma.ch/home/medienmitteilungen.html
Slovenská dermatovenerologická spoločnosť	http://www.sds-sk.sk/
SNLG dell'Istituto Superiore di Sanità	https://snlg.iss.it/?cat=59
Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia (SPDV)	https://www.spdv.pt/
Société Française de Dermatologie (SFD)	https://www.sfdermato.org/recommandations-scores-et-echelles/recommandations.html
Sundhedsstyrelsen, Denmark	https://www.sst.dk/da/Opgaver/Patientforloeb-og-kvalitet/Nationale-kliniske-retningslinjer-NKR
Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin	https://www.duodecim.fi/
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 Organisation	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 (Líčeník, 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 metodiky KDP

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.

Hodnocení aktuálnosti:

Použitý zdrojový KDP je aktuální. Autoři zdrojového KDP plánují aktualizaci po 5 letech po zveřejnění KDP s tím, že průběžné aktualizace jsou realizovány v kratších obdobích (1–2 roky). Český tým tvůrců pouze v některých případech zaměnil používané mezinárodní klasifikace za novější edici, která již byla v době tvorby KDP k dispozici.

Hodnocení obsahu:

Obsah zdrojového KDP je relevantní vzhledem k formulovaným PICO otázkám.

Hodnocení vědecké validity:

Doporučení ve zdrojovém KDP byla vyhodnocena jako vědecky validní. Shoda mezi vyhledávací strategií, výběrem důkazů podporujících doporučení, jejich interpretací a doporučeními je ve zdrojovém KDP vysoká.

Hodnocení přijatelnosti a použitelnosti doporučení:

Jednotlivá doporučení byla vyhodnocena jako vhodná k podpoře stávající praxe (doporučení jsou přijatelná) a je možné tato doporučení v praxi realizovat (doporučení jsou použitelná).

Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaných KDP

Příprava tohoto KDP byla realizována podle Národní metodiky tvorby KDP,² která vychází z metodiky GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*; www.gradeworkinggroup.org). Předkládaný KDP byl vytvořen v rámci projektu Klinické doporučené postupy (<https://kdp.uzis.cz/index.php?pg=o-projektu>). Partneři projektu neovlivňovali proces tvorby ani znění doporučení.

Složení tvůrčího týmu českého KDP

Tvůrčí tým KDP tvořili odborníci z oblastí dermatovenerologie a klinické a radiační onkologie společně s analytiky a metodiky z Kontrolní komise projektu KDP.

Všichni členové tvůrčího týmu vyplnili na začátku práce na KDP Prohlášení o střetu zájmů (Příloha C), která jsou součástí projektové dokumentace.

Plánovaná aktualizace KDP

Aktualizace předkládaného KDP je plánována do pěti let, respektive v souladu se zdrojovým KDP a s Národní metodikou pro tvorbu KDP, případně dříve, pokud by byly k dispozici kvalitní důkazy, které by zásadním způsobem měnily formulovaná doporučení, klinickou praxi či zdravotní politiku.

Stručná charakteristika metodiky GRADE

Hodnocení úrovně/kvality důkazů, na jejichž základě jsou formulována jednotlivá doporučení, podle metodiky GRADE bere v úvahu nejen design studie, ale také další faktory. Počáteční kvalita důkazů je považována za vysokou (pro RCT), či nízkou (většina observačních studií). O jeden až dva stupně může být výsledná úroveň důkazů snížena, pokud jsou identifikovány následující faktory: vysoké riziko zkreslení výsledků, nekonzistence důkazů, nepřímost důkazů, nepřesnost odhadu účinku (např. velmi široké intervaly spolehlivosti) či publikační zkreslení. Naopak úroveň důkazů může být zvýšena, pokud lze identifikovat velký rozsah účinku, stupeň dávka-odpověď či přítomnost věrohodných matoucích faktorů, které by snižovaly velikost zdánlivého účinku. Přehled úrovní důkazů uvádí tabulka 1.

Tabulka 1. Klasifikace jistoty důkazů dle GRADE

Kvalita důkazů	Vysvětlení	Symbol
Vysoká kvalita/high	Další výzkum velmi nepravděpodobně změní spolehlivost odhadu účinnosti.	⊕⊕⊕⊕
Střední kvalita/moderate	Další výzkum pravděpodobně může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.	⊕⊕⊕⊖
Nízká kvalita/low	Další výzkum velmi pravděpodobně bude mít důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad.	⊕⊕⊖⊖
Velmi nízká kvalita/very low	Jakýkoliv odhad účinnosti je velmi nespolehlivý .	⊕⊖⊖⊖

Jednotlivá doporučení jsou formulována jako silná, nebo slabá. Síla doporučení souvisí s kvalitou/úrovní dostupných důkazů, ale také s dalšími faktory, jakými jsou očekávané přínosy a rizika pro pacienta, proveditelnost a nákladovost intervence, rovný přístup k terapeutickému postupu, preference cílové populace (pacientů) či vnímané důležitosti výstupů.

Silné doporučení naznačuje, že doporučovaný postup je správným a žádoucím postupem u všech, nebo téměř všech, pacientů zahrnutých v cílové populaci. Všichni či téměř všichni informovaní pacienti by se silným doporučením řídili. Slabé/podmíněné doporučení znamená, že navrhovaný postup je správný a žádoucí u většiny pacientů cílové populace, avšak významná část pacientů by volila alternativní postup. Síla doporučení není přímo závislá na kvalitě/jistotě důkazů. I důkazy velmi nízké kvality mohou podporovat silné doporučení. Přehled použitých doporučení uvádí následující tabulka (Tabulka 2).

Tabulka 2. Klasifikace síly a formulace doporučení dle GRADE

Síla doporučení	Symbol	Způsob vyjádření
Silné doporučení PRO	↑↑	Doporučeno udělat
Slabé/podmíněné doporučení PRO	↑?	Navrženo udělat
Slabé/podmíněné PROTI	↓?	Navrženo nedělat
Silné doporučení PROTI	↓↓	Doporučeno nedělat

Stručný popis metodiky adaptovaného doporučeného postupu S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (2019)

Organizace AWMF byla založena v r. 1962 a v současnosti spojuje více než 170 členských společností ze všech lékařských oborů. Je poradním orgánem německé vlády i vlád jednotlivých spolkových zemí v otázkách týkajících se lékařství či lékařského výzkumu. Jednou z jejích činností je také tvorba klinických doporučených postupů.

Cílem zdrojového KDP o melanomu bylo poskytnout klinikům podporu při rozhodování o způsobu léčby a sledování pacientů s melanomem, a zlepšit tak dlouhodobou péči o pacienty s tímto onemocněním.

Jednotlivá doporučení byla navržena s ohledem na klíčové otázky, které byly navrženy na úvodním setkání zvolených zástupců. Doporučení vycházejí z kritérií medicíny založené na důkazech, přizpůsobení současných mezinárodních doporučení a pokynů založených na důkazech a dobré klinické praxi. Všechna doporučení byla hodnocena a odsouhlasena po interdisciplinární diskuzi.

Tato doporučení obsahují doporučení pro diagnostiku, léčbu a sledování kožního a slizničního melanomu v primárních, loko-regionálně pokročilých a metastatických stádiích. Okulární melanomy nebyly zahrnuty.

KDP týkající se melanomu jsou primárně zaměřeny na dermatology, praktické lékaře, specialisty v interním lékařství, gynekology, chirurgy, interní onkology, radiology a radioterapeuty a na další lékařské obory podílející se na diagnostice a léčbě pacientů s kožním melanomem. Kromě toho mají sloužit jako vodítko pro plátce péče a osoby odpovědné za politické rozhodování.

Střety zájmů byly identifikovány všemi členy skupiny pro pokyny prostřednictvím formuláře AWMF. V případě relevantních střetů zájmu byli členové vyloučeni z konsensuální konference v příslušné tematické oblasti.

Pro úroveň jistoty důkazů pro formulaci doporučení autoři zdrojového KDP použili hodnocení dle Oxford (Tabulka 3)

Tabulka 3. Schéma hodnocení vědeckých důkazů dle Oxfordského centra pro EBM (verze 2009)

Úroveň	Terapie/prevence, etiologie / nepříznivé (nežádoucí) účinky
1a	Systematický přehled / Systematické review (SR) s homogenitou výsledků randomizovaných kontrolovaných studií (RCT)
1b	Jedna/Jednotlivá RCT (s úzkým intervalem spolehlivosti)
1c	Princip „všichni, nebo nikdo“
2a	SR (s homogenitou výsledků) kohortových studií
2b	Jedna kohortová / Jednotlivé kohortové studie (včetně RCT nízké kvality; např. < 80 % follow-up rate)
2c	Výzkum „výstupů“; ekologické studie
3a	SR (s homogenitou výsledků) studií případů a kontrol
3b	Jednotlivé studie případů a kontrol
4	Série případů (a kohortové studie & studie případů a kontrol nízké kvality)
5	Expertní názor bez vyjádřeného kritického hodnocení nebo na základě fyziologie, základního výzkumu nebo „základních principů“

Stupeň, resp. sílu doporučení ovlivnila nejen kvalita studií, na jejichž základě byla daná doporučení formulována, ale také vyváženost benefitů a poškození, hodnoty a preference a nákladovost dané intervence (Tabulka 4).

Tabulka 4. Stupně/Síla doporučení

Stupeň doporučení	Popis	Formulace
A	Silné doporučení	Má se udělat / je doporučeno
B	Doporučení	Mělo by se udělat / je navrženo
0	Otevřené doporučení	Může se udělat / mohlo by se

Prohlášení/Stanoviska (ST)

Jako prohlášení jsou označena vysvětlení nebo objasnění specifických okolností nebo otázek bez bezprostřední výzvy k určitému konání. Jsou přijímána podle metodických postupů v rámci schvalovacího procesu a mohou být založena buď na výsledcích studií (důkazech), nebo posudcích odborníků.

Expertní konsenzus (EK)

Doporučení, pro která nebyla prováděna systematická rešerše literatury, nýbrž byla formulována na základě konsensu expertů, jsou označena jako „expertní konsenzus = EK“. Pro odstupňování síly těchto doporučení se nepoužívají písmena, síla konsensu vyplývá z použitých formulací (má / měl by / může), jak je uvedeno v tabulce 5.

Tabulka 5. Klasifikace síly konsensu odpovídající metodice AWMF [2]

Síla konsensu	Procentuální souhlas
Silný konsensus	Souhlas > 95 % účastníků
Konsensus	Souhlas > 75 % až 95 % účastníků
Většinový souhlas	Souhlas > 50 až 75 % účastníků
Žádný konsensus	Souhlas < 50 % účastníků

Vizuální transformace metodiky zdrojového KDP

Za účelem zachování jednotného stylu prezentace důkazů a doporučení ve všech vytvářených českých KDP byla použita metodika vizuální transformace úrovně/jistoty důkazů a síly doporučení.

Síla a formulace doporučení dle AWMF metodiky vycházející z GRADE byla transformována následujícím způsobem (viz tabulka 6):

Tabulka 6. Vizuální transformace doporučení modifikované verze GRADE do aktuální verze GRADE

AWMF		GRADE	
Síla doporučení	Vysvětlení	Síla doporučení	Symbol
A	Silné doporučení	Silné doporučení PRO	↑↑
B	Doporučení	Slabé/podmíněné doporučení PRO	↑?
O	Otevřené doporučení	Bez doporučení	?
B	Doporučení	Slabé/podmíněné doporučení PROTI	↓?
A	Silné doporučení	Silné doporučení PROTI	↓↓

Stupeň důkazů jak v původní, tak transformované podobě uvádí následující tabulka:

Tabulka 7. Transformace stupně důkazu dle Oxford CEBM na GRADE

Oxford	GRADE		
Úroveň důkazu	Jistota důkazů	Symbol	Vysvětlení
1a	Vysoká kvalita/high	⊕⊕⊕⊕	Další výzkum velmi nepravděpodobně změní spolehlivost odhadu účinnosti.
1b			
1c	Střední kvalita/moderate	⊕⊕⊕⊖	Další výzkum pravděpodobně může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.
2a			
2b	Nízká kvalita/low	⊕⊕⊖⊖	Další výzkum velmi pravděpodobně bude mít důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad.
2c			
3a			
3b	Velmi nízká kvalita/very low	⊕⊖⊖⊖	Jakýkoliv odhad účinnosti je velmi nespolehlivý .
4			
5	EK	EK	

Doporučení

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 popisuje rozsah anatomického šíření maligního melanomu (tabulky 8–12).

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 stagingu maligního melanomu může opíráme o novou 8. edici AJCC klasifikace.⁴ Tato klasifikace vznikla za spolupráce expertů z MD Anderson Cancer Center, sídlícího v Houstonu ve státě 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

TX je označení primárního tumoru, které použijeme ve chvíli, kdy není možné hodnotit tloušťku nádoru v milimetrech (mm), tedy Breslow (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 Br. < 0,8 mm (tedy 0,1–0,7 mm), současně bez přítomnosti ulcerace. **T1b** obsahuje maligní melanomy s hodnotou Br. 0,8–1,0 mm nezávisle na statusu ulcerace nebo < 0,8 mm za přítomnosti ulcerace. 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 Br. 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 positivity SLN pouze < 5,0 %, zatímco riziko positivity SLN u pacientů s pT1b stoupá až na 5–10 %. Tito pacienti tedy mohou profitovat z provedení SLNB (při pozitivě SLN automatické zařazení do st. 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 T kategorii představuje zaokrouhlování hodnoty Breslow na jedno desetinné místo, tedy od 1–4 směrem dolů a od 5 směrem nahoru. 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

N kategorie 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 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 ve spádových LU (N1b, N2b, N3b) pak představují metastázy, které jsou detekovatelné palpací, ultrasonograficky (USG) či pomocí výpočetní tomografie (CT), dříve označovány jako makrometastázy. Pacienti s klinicky okultními metastázami mají lepší prognózu než s klinicky detekovanými. 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 min. 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 nakonec při N3c jsou postiženy 2 a více spádových LU nebo spečený paket LU v kombinaci se satelity, mikrosatelity anebo in-tranzitními metastázami. Nc kategorie je nezávislá na tom, zda se jedná o přidružené klinicky okultní nebo klinicky detekovatelné metastázy ve spádových LU a rovněž 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.

M-vzdálené metastázy

V kategorii M došlo rovněž k výrazným změnám. Nově se objevila skupina M1d, která je definována přítomností metastáz v CNS. V 7. edici AJCC klasifikace totiž byli pacienti s metastatickým postižením CNS řazeni do skupiny M1c, jednalo se tak o značně heterogenní kategorii s rozdílnou prognózou. Vytvoření skupiny M1d dalo vzniknout prognostiky nejméně příznivé skupině pacientů, kteří vyžadují velmi specifický terapeutický postup (stereotaktickou radiochirurgii, neurochirurgii a kombinovanou imunoterapii nivolumabem a ipilimumabem). Samotná kategorie M1 je nyní definována anatomickou lokalitou vzdálené metastázy a hladinou laktátdehydrogenázy (LDH). M1a představuje postižení kůže, měkkých tkání a vzdálených LU. M1b postižení plic s/bez postižení v rozsahu M1a. M1c představuje postižení viscerálních orgánů (bez CNS) s nebo bez postižení v rozsahu M1a nebo M1b. M1d představuje postižení CNS s/bez postižení v rozsahu M1a, M1b nebo M1c. Elevace LDH je označována jako M1a/b/c/d(1), normální hladina pak (0). LDH přitom představuje klíčový nezávislý prognostický ukazatel pro pacienty se vzdálenými metastázami (u pacientů s elevací LDH je 2x nižší celkové přežití ve srovnání s pacienty s normální hladinou LDH).⁵

Tabulka 8. 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

Tabulka 9. N-klasifikace maligního melanomu (AJCC 8/UICC 2016)

N klasifikace	Počet lymfatických uzlin zasažených metastázou	Přítomnost in-transitních, 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 N kategorie 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-transitních, 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-transitních, 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-transitních, satelitních a/nebo mikrosatelitních metastáz s postižením 2 nebo více spádových uzlin, nebo jakýkoliv počet spečených uzlin s anebo bez in-transitních, 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 anebo více spádových uzlin klinicky okultní nebo klinicky detekovaných, nebo jakýkoliv počet spečených uzlin.	Ano

Tabulka 10. 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

Tabulka 11 Stadia maligního melanomu – klinická (AJCC 8 / UICC 2016)

T-klasifikace	N-klasifikace	M-klasifikace	Stadium
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	
T2a	N0	M0	IIA
T2b	N0	M0	
T3a	N0	M0	
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
Každé T, Tis	≥N1	M0	III
Každé T	Každé N	M1	IV

Tabulka 12 Stadia maligního melanomu – patologická (AJCC 8 / UICC 2016)

T-klasifikace	N-klasifikace	M-klasifikace	Stadium
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	
T3b	N0	M0	
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b nebo N3c	M0	IIIC
T1a/b-T2a	N1a nebo N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c nebo N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	
T1a-T3a	N2c nebo N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	Jakýkoliv N ≥N1	M0	
T4b	N1a-N2c	M0	
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Každé T, Tis	Každé N	M1	IV

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 kapitola 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 15,6krát (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.

Prohlášení o specifitě lze učinit také na základě míry excize benigních kožních změn, která však nebyla v této metaanalýze zkoumána.

Dvě studie naznačují sníženou míru excize benigních lézí pomocí dermatoskopie (snížený poměr benigních a maligních vyříznutých lézí; snížení počtu pacientů doporučených pro biopsii) a nepřímo poskytují důkaz, že specifita vyšetření pigmentových lézí pomocí dermatoskopu se v rukou odborníků zvyšuje.^{17,18,23}

V metaanalýzách nebylo učiněno žádné prohlášení o pozitivních a negativních prediktivních hodnotách.

Obecně se zdá, že použití dermatoskopie ve srovnání s klinickou inspekcí zlepšuje spíše negativní než pozitivní prediktivní hodnotu.^{12,13}

Existuje pouze omezené množství studií zabývajících se používáním dermatoskopie v běžné klinické praxi. Všechny tři studie prováděné v této oblasti (jedna s praktickými lékaři a nezkušenými odborníky nebo lékaři ve výcviku) ukazují při dermatoskopii trvalé zlepšení citlivosti diagnostiky melanomu nebo identifikace podezřelých lézí vyžadujících biopsii.^{12,24,25} Je třeba poznamenat, že všechny tyto studie byly prováděny s lékaři, kteří byli proškoleni v dermatoskopii (i když v některých případech pouze prostřednictvím seminářů nebo literatury).

Z tohoto důvodu a také v souladu s dalšími studiemi²⁶ k dosažení zlepšení přesnosti diagnostiky je nutné formální zaškolení v dermatoskopii.

Pro dermatoskopii existuje úroveň doporučení A s úrovní důkazu 1b.

Použití dermatoskopie má výhody v rozlišení benigních a maligních nádorů při vyšetřování nepigmentových nebo slabě pigmentových kožních změn i změn nehtů a sliznic, jsou-li dermatoskopicky přístupné.^{27–31}

Sekvenční digitální dermatoskopie

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
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

Sekvenční digitální dermatoskopie (SDD) je založena na principu dermatoskopie, ale s ukládáním a digitální analýzou obrazového materiálu je možné získat další informace o zaznamenaných pigmentových lézích. Na jedné straně lze detekovat krátkodobé změny u viditelných lézí (1–3 měsíce); na druhé straně lze provést střednědobé až dlouhodobé sledování. Ve srovnání se samotnou dermatoskopií je výhodou detekce změn v průběhu času, u lézí, které jinak nevykazují žádná typická dermatoskopická maligní kritéria, ale mají morfologickou nebo barevnou změnu.

Pro sekvenční digitální dermatoskopii byly v australských pokynech použity čtyři studie v různých klinických podmínkách.

Autoři práce Haenssle a kol.^{32,33} byli schopni prokázat zlepšení ve včasné detekci maligních melanomů o 17 % ve srovnání s rutinní dermatoskopií s následným sledováním v průměru 32 měsíců. Míra vyříznutých melanomů u všech excizí byla 8,3 %.

Ve studii autorů Kittler a kol.³⁴ bylo provedeno histopatologické vyšetření 499 pigmentovaných lézí během sledování s různou dobou trvání (1,5–4,5 měsíce, 4,6–8,0 měsíců a > 8 měsíců). Mezi excizemi bylo detekováno celkem 92 melanomů. 61,8 %, 45 % a 35,1 % z těchto melanomů nevykazovalo zvyšující se dobou sledování, žádné typické dermatoskopické charakteristiky. Avšak u těchto melanomů byla detekována změna v průběhu sekvenční digitální dermatoskopie.

Podle výsledků této studie by časové období pro sledování léze mělo být 1,5–4,5 měsíce nebo 6–12 měsíců pro kontrolní účely.

Ve výzkumu autorů Robinson³⁵ a Menzies,³⁶ se včasné invazivní melanomy, které nebyly podle čistě dermatoskopických kritérií nápadné, prokázaly jako maligní při dalších vizitách v rámci sekvenční digitální dermatoskopie. Poměr mezi vyříznutým névem a melanomem závisel rozhodujícím způsobem na výběru kritérií, přitom mírné zvětšení velikosti (< 5 %) bylo spojeno pouze s nízkým rizikem detekce melanomu.

V nedávné studii autorů Menzies a kol.,³⁷ byl zkoumán přínos dermatoskopie a sekvenční digitální dermatoskopie (SDD) po zaškolení 63 praktických lékařů v Austrálii a na Novém Zélandu. Samotná dermatoskopie snížila míru excize o 19,3 %, při využití follow-upu na digitálním dermatoskopu (SDD) až o 70,6 % (včetně celkem 374 pigmentových lézí). V této studii však došlo také ke zkreslení identifikace, jelikož nebyly všechny léze histologicky vyšetřeny.

Přehledný celotělový snímek

Přehledný celotělový snímek se používá pro včasnou detekci melanomů u rizikových pacientů (např. v kontextu syndromu FAMMM).²³

U většiny fotografických vyšetření celého těla se neprovádělo samostatné srovnání s jinými vyšetřovacími metodami (SDD). Ve studiích autorů Tiersten,³⁸ Wang,³⁹ MacKie,⁴⁰ Feit⁴¹ a Kelly⁴² byly prokázány výhody včasné detekce maligního melanomu se sníženou četností biopsie, avšak bez porovnání se samotnou dermatoskopií a fyzikálním vyšetřením.

Autoři práce Goodson a kol.⁴³ ukázali, že při fotografování celého těla lze dosáhnout snížení četnosti resekce a zlepšení poměru maligního melanomu a névu.

1.3. Excize primární léze

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

Předpokladem pro finální histologickou diagnostiku maligního melanomu je posouzení celého nádoru, takže je nutné provedení kompletní excize tumoru. Důležitými histologickými kritérii jsou hodnocení symetrie nádoru a hodnocení laterálního okraje.⁴⁴ Při bioptické excizi se doporučuje bezpečnostní okraj přibližně 2 mm a excize by měla zasahovat až do úrovně podkožní tukové tkáně. Větší bezpečnostní lemy poškozují lymfatické cévy a tím lymfatickou drenáž, což může mít za následek zhoršení spolehlivosti detekce sentinelové lymfatické uzliny v rámci další diagnostiky.⁴⁵

Při podezření na maligní melanom se nedoporučuje provedení shave excize (povrchové snesení). V takových případech totiž často není nádor zcela odstraněn; takže není možné kompletní histologické zhodnocení laterálních okrajů a spodiny nádoru.

Ve speciálních situacích s plošně rozsáhlými melanomy, zejména na obličeji nebo na akrálních partiích těla, kde je provedení primární bioptické excize obtížné, lze rovněž k ověření diagnózy

provést probatorní excizi. Několik studií ukázalo, že tento postup nevede u pacientů s maligním melanomem ke zhoršení prognózy.^{46–48}

Histologický vzorek může být odebrán punch biopsií (rotačním průbojníkem), tangenciální excizí (shave excizí) nebo vřetenovitou excizí. Každá technika biopsie má své výhody i nevýhody. Tangenciální excize je obecně širší a umožňuje lepší hodnocení epitelální části. Punch biopsie obvykle ukazuje hlubší části dermis.^{45,47,49}

V případě probatorní excize je důležitá komunikace mezi klinikem a histopatologem. Klíčové je informovat histopatologa o provedení odběru vzorku pouze z části tumoru s cílem vyhnout se mylnému stanovení diagnózy a rovněž opoždění diagnostiky. Vždy přitom musí být přesně specifikováno místo odběru vzorku z léze (např. okrajová oblast, nodulární nebo regresivně změněná část). Předání klinického snímku histopatologovi přitom může být vnímáno jako velmi užitečné.⁴⁷

Pokud je diagnóza maligního melanomu klinicky vysoce pravděpodobná (ověřena neinvazivní diagnostickou metodou, např. dermatoskopicky), primární léčbou může být excize s definitivním bezpečnostním lemlem a v případě potřeby další chirurgický zákrok.

Bezpečné okraje pro primární excizi

Doporučení/Prohlášení		Oxford	AWMF	GRADE	
		Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
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	
1.9 Hloubka excize na úroveň podkožní tukové tkáně je považována za dostatečnou, resekce fascie totiž neposkytuje žádné další výhody.		2b	B	⊕⊕⊖⊖	↑?

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 přizpůsoben 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 dle Breslowa byly zkoumány a systematicky vyhodnoceny v 5 randomizovaných studiích u 3 296 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 porovnání s 5% u malých bezpečnostních lemů).⁵¹ Metaanalýza a vyhodnocení pravděpodobnosti u 4 233 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 loko-regionálních relapsů. Podle dostupných údajů ze studie je bezpečnostní lem 1 cm dostačující pro melanomy s tloušťkou dle Breslowa 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. Široké bezpečnostní lemy > 2 cm neukázaly statisticky významný přínos v celkovém přežití. Studie, která by srovnávala bezpečnostní lemy 2 cm oproti 3 cm, není k dispozici. V současné době je k dispozici jen omezené množství dat týkajících se excize melanomů s tloušťkou > 4 mm. Bezpečnostní lem > 3 cm přitom neposkytuje žádný přínos. Metaanalýza a hodnocení pravděpodobnosti v práci autorů Wheatley et al.⁵² na téma kontrolovaných randomizovaných studií zaměřených na excizi maligních melanomů provedených k dnešnímu dni došla k závěru, že neexistují důkazy o tom, že by malé bezpečnostní lemy (1–2 cm) optimálně snižovaly riziko metastáz. Z těchto důvodů v současné době nelze učinit definitivní prohlášení o optimální velikosti bezpečnostního lemu.

Bezpečnostní lemy pro melanoma in-situ

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.10 U melanoma in-situ musí být provedena kompletní resekce s histopatologickým vyšetřením.	EK 88 %		EK	

V případě klinického podezření nebo histologicky ověřeného melanoma in-situ nebo lentigo maligna by měla být provedena kompletní excize s cílem zabránit progresivnímu růstu a tím přechodu do invazivního maligního melanomu. Randomizované kontrolované studie srovnávající různé bezpečnostní lemy nejsou v současné době k dispozici. Autoři práce Joyce a kol.⁵⁴ retrospektivně vyšetřili 410 pacientů s melanoma in-situ a předpokládali, že by histologický bezpečnostní lem měl být > 3 mm při použití operační techniky tzv. široké excize. Při bezpečnostním lemu < 3 mm došlo k relapsu u 3,8 %, avšak při lemu > 3 mm došlo k relapsu pouze u 0,5 %. Autoři práce Kunishige a kol.⁵⁵ prokázali v prospektivní sérii pacientů s melanoma in-situ (1 072 pacientů), že pravděpodobnost rekurence nádoru byla nižší po mikroskopicky kontrolované excizi s bezpečnostním lemem 9 mm ve srovnání s 6 mm. Metodickým problémem u této studie zůstává skutečnost, že histologicky potvrzené subklinické šíření bylo transformováno v možné klinické riziko (recidiva, perzistence).

Kromě toho nebyly diferencovány údaje týkající se zejména melanoma in-situ v oblasti obličeje a histologických subtypů.

Při srovnatelně nízké míře recidivy < 5 % i při menších bezpečnostních lemech je třeba kriticky zpochybnit obecné doporučení pro radikální chirurgický výkon pro melanoma in-situ. Podle aktuálních údajů musí být vyžadována histologicky kompletní excize ve všech anatomických lokalitách. Pro obličej a další anatomicky problematická místa je přijatelným postupem mikroskopicky kontrolovaná chirurgická excize (bez dodatečných bezpečnostních lemů).^{56–58} Bezpečnostní lem 5–10 mm však může být přijatelný také v případě nádorů, u kterých je obtížné stanovení klinického ohraničení anebo u nesouvisle rostoucích tumorů. U melanoma in-situ v jiných anatomických lokalitách byl historicky stanoven bezpečnostní lem 5 mm.

Vzhledem k absenci srovnávacích studií o bezpečných okrajích je důležitý pravidelný follow-up s klinickými kontrolami pomocí vizuální kontroly a následnou opětovnou excizí v případě podezření na recidivu.

Mikrograficky kontrolovaná excize (Mohs a slow-Mohs)

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.11 V případě maligních melanomů (např. lentigo maligna melanom, akrální melanomy) ve specifických anatomických lokalitách, jako je obličej, uši, prsty na ruce a nohou, je možná excize s menšími, modifikovanými bezpečnostními lemy. Retrospektivní studie využívající mikrograficky kontrolovaný chirurgický zákrok neprokázaly zvýšenou pravděpodobnost lokální recidivy ani nižšího celkového přežití. Jelikož jsou v současné době k dispozici pouze omezená data, mělo by být případné rozhodnutí o využití těchto metod diskutováno mezi chirurgem a poučeným pacientem.		EK 88 %		EK

V retrospektivních studiích týkajících se melanomů v oblasti obličeje, nosu, uší, lentigo maligna melanomů a akrolentiginózních melanomů nebylo zmenšení bezpečnostního lemu při mikrograficky kontrolované excizi (Mohs) spojeno se zvýšením lokální recidivy nebo nižším celkovým přežitím ve srovnání s „běžnými“ bezpečnostními lemy.

Odstranění subunguálních melanomů za pomoci mikrograficky kontrolované excize s negativními resekcními okraji včetně odstranění nehtové matrix lze považovat za další možnou strategii k prevenci amputací bez negativního dopadu na prognózu. Amputace u subunguálních melanomů by měly být vyhrazeny jen pro lokálně pokročilé melanomy s možností postižení kostí nebo kloubů.^{59–62}

Postup v případě R1 nebo R2 resekcce

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.12 V případě R1 nebo R2 resekcce (mikroskopicky nebo makroskopicky detekovaná rezidua tumoru) v oblasti primárního nádoru se vždy musí provést reexcize, pokud je technicky možné dosáhnout R0 resekcce. Pokud chirurgickým zákrokem nelze dosáhnout R0 resekcce, měly by být použity jiné způsoby léčby k dosažení lokální kontroly nad nádorem podle rozhodnutí mezioborového dermatotýmu (např., radioterapie, systémová imunoterapie a další cílená léčba).		EK 88 %		EK

<p>V případě R1 nebo R2 resekcí metastaticky infiltrovaných spádových lymfatických cest a uzlin by měla být doplněna další resekce s cílem dosáhnout R0. Pokud jsou spádové lymfatické uzliny inoperabilní, je třeba zvážit další terapeutické postupy.</p> <p>V případě R1 a R2 resekce vzdálených metastáz (stadium IV) musí být zvolen individuální přístup na základě rozhodnutí mezioborového dermatoonkologického týmu.</p>		
---	--	--

Cílem kurativního přístupu je R0 resekce.

Přítomnost reziduálního nádoru po (chirurgickém) zákroku je definována klasifikací R ve vztahu k primárnímu nádoru a jeho lokoregionálnímu šíření: **R1-mikroskopický reziduální nádor; R2-makroskopický reziduální nádor**. Vzhledem k prognostickému významu se používá také pro vzdálené metastázy po chirurgické nebo kombinované terapii. Tato klasifikace se stejným způsobem nepoužívá pro disekce lymfatických uzlin.

Oblast primárního nádoru

Reziduální R1 a R2 nádory zahrnují lokálně perzistující melanomy po nekompletní excizi nebo lokální recidivu skrze satelity a/nebo nádor poblíž in-tranzitních metastáz. Pokud nejsou přítomny známky dalších metastáz, je chirurgická resekce metodou volby.

Velikost bezpečnostních lemů při resekcí závisí na tloušťce primárního nádoru. Mapovací biopsie (provedení punch (průbojníkové) biopsie z více suspektních míst) pro stanovení rozsahu resekce může být vhodná v případech nejasného šíření tumoru (lentigo maligna, lentigo maligna melanom, lokální recidiva).⁶³

Pokud by případný chirurgický zákrok mohl vést k přílišnému nárůstu morbidity, lze výše uvedená doporučení v jednotlivých případech individuálně přizpůsobit. V takovéto situaci by měla být provedena mikrografická kontrola resekcí okrajů.^{62,64–66}

Spádové lymfatické povodí

Lymfogenní metastázy korelují se zhoršením prognózy. Cílem terapie je dosáhnout lokálního odstranění nádoru. Zde je třeba rozlišovat mezi metastatickým šířením tumoru v oblasti lymfatického toku (satelitní metastázy, in-tranzitní metastázy, subkutánní metastázy) a metastázami ve spádových lymfatických uzlinách s existující metastázou na podkladě lymfovaskulární invaze. Jednotlivé kožní nebo podkožní metastázy by měly být chirurgicky kompletně resekovány (až do zdravé tkáně), pokud by to mohlo vést k dosažení statusu bez nádoru.⁶⁷ Tento postup lze uplatnit jak pro situace R1, tak R2 resekce. Pokud již nelze chirurgicky kontrolovat opakovaný výskyt lymfogenních metastáz, je třeba zvážit jiné terapeutické modalities. Lze použít různých terapeutických procedur: radioterapie, hypertermická perfuze končetiny, kryochirurgie, elektrochemoterapie nebo lokální léčba atd. Rozhodnutí závisí také na konkomitantních onemocněních a celkovém stavu pacienta.

V případě klinicky detekovatelných metastáz do regionálních lymfatických uzlin by mělo být provedeno jejich úplné odstranění (terapeutická disekce lymfatických uzlin, TLND). Cílem je kompletní disekce (R0). V situaci R1/R2 by měla být opět provedena opakovaná resekce (disekce) k dosažení R0. V případě R1 resekce dosažené při adekvátně provedené disekci lymfatických uzlin je třeba zvážit adjuvantní radioterapii. V případě neoperovatelného regionálního onemocnění by měla

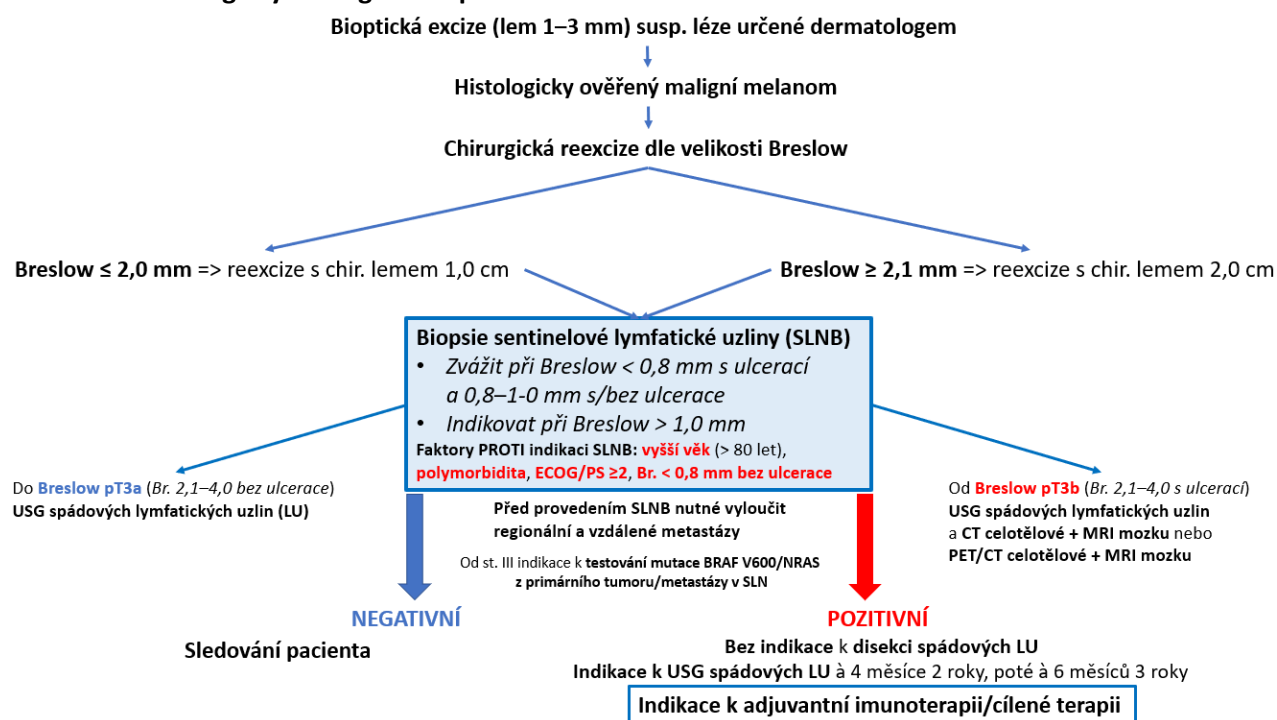
být další terapie prováděna individuálně až po diskusi na mezioborovém dermatoonkotýmu po konzultaci s pacientem.

Vzdálené metastázy

Pokud existuje perspektiva potenciálně kurativní resekce, měla by být R0 resekce vzdálené metastázy provedena.

V případě reziduálních R1 a R2 vzdálených metastáz po chirurgické resekci (stadium IV) by měl být zvolen individuální přístup v závislosti na rozsahu metastatického postižení a systémových nebo jiných možnostech léčby.^{68–73} Pokud se jedná o paliativní výkon, rozhodnutí by se mělo provést až po prodiskutování daného postupu na mezioborovém dermatoonokýmu a po konzultaci s pacientem.

Obrázek 3. Chirurgický management primárního melanomu^{74–78}



1.4. Radioterapie primárního nádoru

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.13 Primární radioterapie by měla být použita u lentigo maligna melanomů, které nejsou vhodné pro chirurgickou léčbu vzhledem k jejich rozsahu, umístění a/nebo věku pacienta. Pomocí této metody lze dosáhnout dobré míry kontroly nad nádorem.	4	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
1.14 V případě neoperovatelných primárních nádorů resekovaných R1 nebo R2 lze použít radioterapii s cílem dosažení lokální kontroly nad nádorem.	4	0	⊕⊕⊕⊕	?
1.15 U desmoplastických melanomů, které nebyly resekovány s dostatečnými bezpečnými lemy (< 1 cm nebo R1/R2), by měla být provedena pooperační radioterapie pro zajištění lokální kontroly nad nádorem.	2b	B	⊕⊕⊕⊕	↑?

Dostupné údaje o definitivní radioterapii primárních nádorů se týkají převážně lentigo maligna melanomů. Jedná se o série případů daných institucí v dlouhodobém horizontu.^{79–81} Pro lentigo maligna melanom byly použity různé hypofrakcionované koncepty (typické dávky 7 × 6 Gy, 10 × 4,5 Gy až 10 × 10 Gy) s velmi nízkými energiemi z hraničního paprsku, měkkého paprsku a kilovoltového rozpětí (15–175 kV). Nejvyšší dávky pocházejí z konceptů s nejnižšími energiemi (tj. s nejnižší hloubkou průniku). Cílovou oblastí bylo klinicky viditelné šíření melanomu a k tomu navíc laterální bezpečnostní lem asi 1 cm. V některých případech byly nodulární části předem odstraněny. Dlouhodobá nepřítomnost recidivy po radioterapii lentigo maligna melanomu tak byla dosažena asi u 85 až 95 % případů. O primární (definitivní) radioterapii neoperovatelných melanomů jiných typů nejsou k dispozici žádné validní studie. Lze předpokládat, že jsou výsledky v těchto případech srovnatelné s výsledky paliativní radioterapie metastáz a že ve většině případů lze dosáhnout objektivní, někdy i úplné odpovědi.⁸² Údaje o pooperační radioterapii primárních nádorů jsou k dispozici, zejména u desmoplastického melanomu, protože riziko lokální recidivy je u tohoto typu zvláště vysoké. V menších sériích případů byla po primární resekci nebo po resekci relapsu u desmoplastického melanomu provedena pooperační radioterapie s mediánem 48 až 50 Gy.^{83–85} Ozařovaní pacienti vykazovali menší laterální bezpečnostní lemy (< 1 cm) nebo situaci R1 nebo R2 excize. Ozáření pacienti dosáhli dlouhodobé lokální kontroly nádoru v 91 až 100 % případů. V kohortové studii srovnávající dvě podskupiny pacientů s desmoplastickým melanomem s nebo bez pooperační radioterapie (převážně 48–50 Gy) vykazovala ozářená skupina významně horší prognostické faktory (pozitivní bezpečnostní lem nebo ≤ 1 mm u 5 % oproti 49 %, Breslow > 4 mm v 82 % oproti 41 %, Clarkova úroveň V 89 % oproti 52 %).⁸⁶ Míra lokální recidivy byla 6 % ve skupině pouze se samotnou operací a 7 % v negativně selektované skupině s operací a s následnou adjuvantní radioterapií. U desmoplastického melanomu léčeného samotnou excizí (okraj řezu > 1 cm) bez radioterapie je hlášena lokální míra recidivy pouze 4 %.⁸⁷

Souhrnně můžeme říci, že z dostupných údajů vyplývá, že pooperační radioterapie není nutná v případě desmoplastického melanomu, často lokálně recidivujícího melanomu, s dostatečnou rezervou chirurgického bezpečnostního lemu (> 1 cm), ale může zajistit vysokou pravděpodobnost

lokální kontroly nádoru v případě menších bezpečnostních lemů nebo dokonce u situací s R1 nebo R2 excízi.

Je k dispozici pouze velmi málo údajů o úloze pooperační radioterapie primárního nádoru u jiných typů než desmoplastického melanomu. Některé studie, které se zabývají pooperační radioterapií kožních melanomů převážně v oblasti hlavy a krku, nejsou smysluplné kvůli nedostatku informací o charakteristice pacienta a lokální kontrole nádoru.^{88,89} V sérii případů se 79 pacienty s kožním melanomem v oblasti hlavy a krku, u nichž byla po další excizi (bezpečnostní lem 2–4 cm) provedena hypofrakcionovaná radioterapie (30 Gy ve frakcích o 6 Gy na frakci) kvůli tloušťce nádoru (> 1,5 mm nebo Clarkova úroveň ≥ IV), byla míra lokoregionální kontroly po pěti letech 87 %.⁹⁰ Vzhledem k dominantním vzdáleným metastázám se však nepředpokládá možný vliv radioterapie na přežití.

Pokud je u melanomu, který není lentigo maligna melanomem, indikována primární nebo pooperační radioterapie s kurativními cíli, měla by být prováděna s 50–70 Gy v konvenční frakcionaci (5× 1,8–2,5 Gy/týden) s bezpečnostním lemem cca 2 cm. V paliativních situacích mohou být oblasti primárního nádoru ozářeny ve zkrácených koncepcích zvýšenými jednorázovými dávkami.

1.5. Histopatologické vyšetření primárního tumoru

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>1.16 Histologický staging dle platné TNM klasifikace je povinný (tloušťka nádoru podle Breslowa, ulcerace). Rovněž je preferováno stanovení typu nádoru podle aktuální klasifikace WHO.</p> <p>Jsou-li přítomny histopatologické rysy, jako je hloubka invaze dle Clarka, asociace s melanocytárním névem, regrese, morfologické charakteristiky (desmoplastické části tumoru), mitotický index, lymfovaskulární invaze, angioinvaze, lymfocytární infiltrát (brisk a non-brisk), měly by být rovněž zaznamenány.</p>		EK 100 %		EK

Nejdůležitější částí histopatologické zprávy je správně stanovená diagnóza maligního melanomu včetně klinicko-patologické korelace. Za tímto účelem by měla být vždy popsána klíčová histopatologická kritéria vedoucí ke stanovení diagnózy melanomu. Ve specifických situacích např. při výrazném rozporu mezi klinickou suspekci a histopatologickým nálezem, neobvyklém věku pacienta nebo v případě přítomnosti kožní jizvy by měla být provedena zpětná vazba mezi histopatologem a klinikem, která by měla být rovněž zdokumentována.

Na základě epidemiologických, klinických, patologických a genomických vlastností WHO klasifikace z roku 2018 rozlišuje mezi třemi hlavními typy melanomů (melanomy asociované s kumulativním solárním poškozením – CSD, melanomy neasociované s CSD a nodulární melanomy). WHO klasifikace z roku 2018 dále rozděluje melanomy dle cesty patogeneze na I. superficiálně se šířící maligní melanom (low-CSD), II. lentigo maligna melanom (high-CSD), III. desmoplastický melanom, IV. spitzoidní melanom, V. akrální melanom, VI. slizniční melanom, VII. melanom vznikající v terénu kongenitálního névu, VIII. melanom vznikající v terénu modrého névu, IX. uveální melanom. Lokalizace melanomu na kůži je důležitá pro určení typu a pro definování regionálních lymfatických uzlin. Perineurální invaze by měla být zdokumentována v klasifikaci Pn. Melanomy mohou vzniknout v asociaci s kongenitálním, nebo získaným melanocytárním névem (20–25 %) či jako de-novo léze

(75–80 %). Za raritní je považován vznik maligního melanomu v terénu modrého névu.⁹¹ Typy klinických melanomů jsou stále více asociovány s molekulárními změnami (BRAF, NRAS, KIT, NF1, BAP1, CDKN2A, TERT, NTRK3, GNAQ atd.).

Klasifikace primárního nádoru podle TNM klasifikace je nejdůležitějším podkladem pro další diagnostické a terapeutické postupy.

Klasifikace AJCC, 8. vydání

Klasifikace AJCC melanomu z roku 2016 zahrnuje stanovení maximální tloušťky nádoru podle Breslowa (měřeno od horní části stratum granulosum až po nejhluběji uloženou nádorovou buňku) a dále stanovení statusu ulcerace primárního nádoru (epidermis přerušena růstem melanomu).⁴ Stanovení mitotického indexu (počet mitóz na 1 mm²) již není součástí 8. edice klasifikace AJCC.

Laterální okraje a spodina řezu by měly být vždy vyhodnoceny na event. Nepřítomnost, nebo přítomnost melanomových buněk (reziduální tumor, R klasifikace).

Při stanovení tloušťky nádoru podle Breslowa se nevyhodnocují přidružené části melanocytárního névu, ale v některých případech může být obtížné odlišit část névu od části melanomu. Histopatologická zpráva by měla jasně uvádět, jak byla stanovena tloušťka nádoru u melanomu spojeného s névem.

Melanom může být spojen s klinickou a histologickou regresí, která by měla být v histopatologické zprávě popsána. Morfologicky se oblast regrese sestává z lymfocytárního infiltrátu s melanofágy, výrazné fibrózy a zploštění výběžků koria (papil).⁹² Stále může být detekovatelná jednobuněčná proliferace atypických melanocytů v junkční zóně. Ačkoliv nebyl jednoznačně stanoven prognostický význam regrese, zdá se, že rozsáhlá regrese je asociována se zhoršením prognózy.⁹³

U primárního melanomu je invaze do žil (angioinvaze, klasifikace V) nebo lymfatických cév (lymfangiosis melanomatosa, klasifikace L) spíše vzácná. Vaskulární invaze je spojena s horší prognózou a měla by být uvedena v histopatologické zprávě.⁹⁴ Mikrometastázy a in-tranzitní metastázy nalezené v primární excizi jsou považovány v TNM klasifikaci již jako samostatná kategorie Nc (pacient je tak zařazen minimálně do stadia IIIB dle AJCC 8).

Pokud se k průkazu melanocytární diferenciace maligního nádoru použijí imunohistologická barvení (např. protein S100B, HMB45, Melan A), měly by být výsledky těchto barvení rovněž uvedeny v histopatologické zprávě.

Tabulka 13. Klasifikace maligního melanomu dle cesty patogeneze^{95,96}

Klasifikace maligního melanomu dle cesty patogeneze (modifikace klasifikace dle WHO 2018)
A. Melanomy typicky asociované s CSD
I. cesta – Superficiálně se šířící maligní melanom/low-CSD melanom
II. cesta – Lentigo maligna melanom/high-CSD melanom
III. cesta – Desmoplastický melanom
B. Melanomy neasociované s kumulativním solárním poškozením (no-CSD)
IV. cesta – Spitzoidní melanomy
V. cesta – Akrální melanomy

VI. cesta – Slizniční melanomy
VII. cesta – Melanomy vznikající v terénu kongenitálních névů
VIII. cesta – Melanomy vznikající v terénu modrých névů
IX. cesta – Uveální melanomy
C. Nodulární melanom (může vzniknout na základě jakékoliv/z většiny cest)

Tabulka 14. Klasifikace melanomu a jeho prekurzorů na podkladě epidemiologických, klinických, patologických a genomických vlastností (cesta patogeneze I–III)

Klasifikace melanomu a jeho prekurzorů na podkladě epidemiologických, klinických, patologických a genomických vlastností (cesta patogeneze I–III)						
Cesta patogeneze	Nízká expozice UV záření/CSD				Vysoká expozice UV záření/CSD	
	I.				II.	III.
Cíl cesty patogeneze	Low-CSD melanom (SSM)				High-CSD melanom (LMM)	Desmoplastický melanom
Benigní neoplázie (névus)	Névus				? IMP	?IMP
Intermediate/ Low grade dysplázie a melanocytozy	Low-grade dysplázie	BIN	DPN		? IAMP/dysplázie	?IAMP/dysplázie
Intermediate/high grade dysplázie a melanocytozy	High-grade dysplázie/ Mis	BAP1-inaktivovaný melanocytom/ME LTUMP	Hluboce penetrující melanocytom/MEL TUMP	PEM/MELT UMP	Lentigo maligna (Mis)	Mis
Maligní neoplázie	Low-CSD melanomy/ SMM(VGP)	Melanom v BIN (vzácně)	Melanom v DPN (vzácně)	Melanom v PEM (vzácně)	LMM (VGP)	Desmoplastický melanom
Běžné mutace	BRAF p.V60 OE nebo NRAS	BRAF nebo NRAS + BAP1	BRAF, MAP2K1 nebo NRAS + CTNNB1 nebo APC	BRAF + PRK AR1A nebo PRKCA	NRAS, BRAF (non-p. V600E) KIT nebo NF1	NF1, ERBB2, MAPK2K1, MAP3K1, BRAF, EGFR, MET
	TERT, CDKN2A, TP 53, PTEN				TERT, CDKN2A, TP 53, PTEN, RAC1	TERT, NFKBIE, NRAS, PIK3CA, PTPN11

Tabulka 15. Klasifikace melanomu a jeho prekurzorů na podkladě epidemiologických, klinických, patologických a genomických vlastností (cesta patogeneze IV–VIII)

Klasifikace melanomu a jeho prekurzorů na podkladě epidemiologických, klinických, patologických a genomických vlastností (cesta patogeneze IV–VIII)					
Nízká až žádná (nebo variabilní/příležitostná) expozice UV záření/CSD					
Cesta patogeneze	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.
Cíl cesty patogeneze	Maligní Spitzoidní tumor/Spitzoidní melanom	Akrální melanom	Slizniční melanom	Melanom vznikající v terénu CN	Melanom vznikající v terénu BN
Benigní neoplázie (névus)	Névus Spitzové	?Akrální névus	?Melanóza	CN	BN
Intermediate/low grade dysplázie a melanocytozy	Atypický Spitzoidní tumor (melanocytom)	IAMPUS/dysplázie	Atypická melanóza/dysplázie /IAMPUS	Nodul v CN (melanocytom)	(Atypický) celulární BN (melanocytom)
Intermediate/high grade dysplázie	STUMP/MELTUMP	Akrální Mis	Slizniční Mis	Mis v CN	Atypický CBN
Maligní neoplázie	Maligní Spitzoidní tumor/Spitzoidní melanom (tumorogenní)	Akrální melanom (VGP)	Slizniční lentiginózní melanom (VGP)	Melanom vznikající v terénu CN (tumorogenní)	Melanom vznikající v terénu BN (tumorogenní)
Běžné mutace	HRAS, ALK, ROS1, RET, NTRK1, NTRK3, BRAF nebo MET	KIT, NRAS, BRAF, HRAS, KRAS, NTRK3, ALK nebo NF1	KIT, NRAS, KRAS nebo BRAF	NRAS, BRAF p. V 600E (malé léze) nebo BRAF	GNAQ, GNA11 nebo CYSLTR2

	CDKN2A	CDKN2A, TERT, CCND1, GAB2	NF1, SF3B1, CDK4, MDM2	CDKN2A, CCND1,		BAP1, EIF1AX, SF3B1
--	--------	---------------------------	------------------------	----------------	--	---------------------

Doporučení pro melanocytární léze biologicky nejasné povahy v kontextu klasifikace melanomu a jeho prekursorů na podkladě epidemiologických, klinických, patologických a genomických vlastností (cesta patogeneze IV–VIII)^{97,98}

1. cesta: melanomy asociované s nízkým chronickým solárním poškozením (low-CSD melanomy).

Do této skupiny je zařazen **superficiálně se šířící maligní melanom (SSM)**, u kterého byl prokázán dominantní výskyt **hotspot mutací BRAF (exon 15)** častěji a **NRAS (exon 2 a 3)** méně často. Doporučena excize tumoru s chirurgickým lemem dle hodnoty Breslow.

1. cesta: BAP-1 inaktivované melanocytární tumory. Mezi danou skupinu řadíme **BAP1-inaktivovaný névus (BIN) – nízce riziková dysplázie/melanocytom**. BIN obvykle představuje smíšený névus, který vykazuje nízkou celularitu, atypie, mitotickou aktivitu a rovněž nízký proliferační index (< 5 %). Ke confirmaci diagnózy můžeme využít imunohistochemie (IHC), při které se prokáže BAP1 ztráta nukleární exprese v alterovaných melanocytech. Rovněž je možné využití průkazu mutace BRAF V600E (k vyloučení Spitzoidního tumoru). Doporučena excize s chirurgickým lemem 2 mm. Další lézi, kterou lze zařadit do dané skupiny, představuje **BAP1-inaktivovaný melanocytom (BIM) – vysoce riziková dysplázie/melanocytom**. BIM se rovněž obvykle vyskytuje ve formě smíšeného névu. Jedná se však o vzácnou lézi, která by měla vždy projít II. čtením na specializovaném pracovišti. Na rozdíl od BIN nacházíme u BIM vysokou celularitu, větší velikost léze (> 6 mm), vyšší mitotickou aktivitu a proliferační index (> 10 %). V alterovaných melanocytech IHC prokáže ztrátu BAP1 nukleární exprese. V těchto případech je vždy nutné vyloučit melanom vycházející z BAP1-inaktivovaného névu. Doporučena excize s chirurgickým lemem 5–10 mm.

1. cesta: léze typu hluboce penetrujícího névu (DPN). Do této skupiny řadíme **hluboce penetrující névus (DPN) – nízce riziková dysplázie/melanocytom**. DPN představuje morfologickou diagnózu, a proto není u typických lézí nutné indikovat žádné další diagnostické techniky. Confirmace DPN je možná pomocí IHC barvení beta-kenatinu v cytoplazmě a jádře melanocytů uložených hluboce v dermis. Je nutné pomýšlet i na možnost melanocytů uložených v povrchové dermis zejména u smíšených melanocytárních lézí. Častá bývá přítomnost hotspot mutace v beta kateninu exonu 3 nebo APC, nebo aktivační mutace MAP kinázové dráhy (mutace BRAF, NRAS, HRAS a MAP2K1). Doporučena excize s chirurgickým lemem 2 mm. Další lézi, která patří do dané skupiny, představuje **atypický hluboce penetrující névus (ADPN) – vysoce riziková dysplázie/melanocytom**. ADPN přitom představuje vzácný projev, který by měl vždy projít II. čtením na specializovaném pracovišti. Klíčové je vyloučit plexiformní melanom. Doporučena excize s chirurgickým lemem 5–10 mm.

1. cesta: pigmentované epiteloidní melanocytomy (PEM). Představují skupinu vzácných středně/vysoce rizikových lézí, které by měly vždy projít II. čtením na specializovaném pracovišti. Morfologická diagnostika těchto projevů je velmi složitá. Ke confirmaci diagnózy je možné využít IHC barvení s průkazem ztráty PRKAR1A exprese nebo detekcí fúze PRKCA pomocí FISH, RT-PCR nebo NGS. PEM s alterací PRKAR1A přitom vykazují potenciální asociaci s Carneyho komplexem. Kombinovaný PEM bývá pozorován v kontextu s preexistujícím BRAF V600E mutovaným névem. Doporučena excize s chirurgickým lemem 5–10 mm.

2. cesta: melanomy asociované s vysokým chronickým solárním poškozením (high-CSD melanomy).

Do této skupiny řadíme Lentigo maligna melanom (LMM), který vykazuje dominantní výskyt hotspot mutací BRAF (exon 15) méně často a NRAS (exon 2 a 3) častěji. Doporučena excize s chirurgickým lemem dle hodnoty Breslow.

3. cesta: desmoplastický melanom (DM). Bez přítomnosti hotspot mutací BRAF a NRAS. U DM byl prokázán vysoký výskyt mutační nálože (delece CDKN2A, NF1, amplifikace CDK4+, MDM2, TERT, EGFR, MET, YAP1, MAP3K1, NFKBIE). Doporučena excize s chirurgickým lemem dle hodnoty Breslow.

4. cesta: Spitzoidní tumory. Do dané skupiny řadíme **Névus Spitzové a Reedův névus, které je možné diagnostikovat na základě jejich vlastní morfologie.** Proto u typických lézí není potřeba doplňovat žádné další specifické diagnostické procedury. Doporučena excize s chirurgickým lemem 2 mm. Spitzoidní tumory vykazují širokou paletu molekulárních anomálií: HRAS hotspot mutace, tyrozin kinázové fúze (ALK, ROS1, NTRK1/3, RET, MET), serin-threonin kinázové fúze (BRAF, MAP3K8), mutace MAP3K8. Pozor: Mutace BRAF V600E prakticky vylučuje diagnózu léze spadající do Spitzoidní skupiny (i když léze vykazuje tzv. „Spitzoidní morfologii“). IHC screening na Spitzoidní lézi pak zahrnuje protilátky proti ALK, ROS1, MET, HRAS, NTRK1, pan-TRK (NTRK1-3). V případě IHC pozitivita by mělo být provedeno molekulárně genetické vyšetření – FISH (fluoresceční in situ hybridizace), RT-PCR (real time polymerázová řetězová reakce), NGS (next generation sequencing), avšak pouze RT-PCR a NGS může identifikovat specifickou fúzi 3 nebo 5 partnerů. Neexistuje žádné IHC barvení na fuzní produkty BRAF, RET, NTRK3 a MAP3K8. **Atypický Spitzoidní tumor (AST)** vykazuje atypické klinickopatologické rysy jako např. velikost > 10 mm, vysokou dermální denzitu a/nebo vysokou mitotickou aktivitu. Dále můžeme detekovat imunofenotypické aberace např. heterogenní dermální exprese HMB45, vysoká proliferační aktivita (> 10 %), klonální ztráta p16. FISH vykazuje CDKN2A homo/heterozygotní delece. V případě atypických Spitzoidních tumorů (AST) a maligních Spitzoidních tumorů (MST, Spitzoidní melanom) bývá přítomna 1 nebo více chromozomálních abnormalit (někteří autoři udávají jako cut-off 3 a více alterací pro melanom). Genetická alterace (většinou mutace) promotéru TERT přitom bývá asociována s malignitou. AST by mělo vždy projít II. čtením na specializovaném pracovišti včetně stanovení genetického subtypu (vyloučení Spitzoidního melanomu). Doporučena excize s chirurgickým lemem 5–10 mm (bez provedení SLNB, jelikož pozitivita SLNB nemá prediktivní význam). Větší pozornost by měla být věnována při managementu pacientů s fúzí BRAF a MAP3K8, které vykazují větší agresivitu v chování (doporučen chirurgický lem 10 mm), obzvláště při současné mutaci promotéru TERT.

5. cesta: akrolentiginózní melanom (ALM). Většina ALM nevzniká v asociaci s preexistujícím melanocytárním névem, ale de novo. U ALM byl prokázán dominantní výskyt tzv. tripple wild type melanomů (negativita BRAF, NRAS, NF1). Častěji se zde vyskytují mutace c-KIT, PDGFRA, CCND1. Doporučena excize s chirurgickým lemem dle hodnoty Breslow.

6. cesta: slizniční melanom (MM). Většina ALM nevzniká v asociaci s preexistujícím melanocytárním névem, ale de novo. U MM byl prokázán dominantní výskyt tzv. tripple wild type melanomů (negativita BRAF, NRAS, NF1). Častější výskyt mutace c-KIT, PDGFRA, CCND1. Doporučena excize s chirurgickým lemem dle tloušťky nádoru a anatomické lokality.

7. cesta: melanom vyrůstající v terénu kongenitálního névu (CMN). Melanomy mohou vzniknout v terénu jak malých, tak velkých kongenitálních névů (doporučena excize s chirurgickým lemem dle hodnoty Breslow). Typická je přítomnost kánonických mutací NRAS (exon 2 nebo 3) a BRAF (exon 15). Zejména u dětí je však nutné vyloučit proliferující nodul a nevoidní melanom vyrůstající v terénu CMN. **Proliferující nodul vyrůstající v terénu CMN** vykazuje zisky a ztráty celých chromozomů (u melanomu dochází k ziskům a ztrátám jednotlivých ramének chromozomů). Bylo prokázáno několik možných alterací např. amplifikace kanonických mutací exonu 2 a 3 NRAS, nebo v rámci Li-Fraumeniho syndromu. Doporučena excize s chirurgickým lemem 2–5 mm.

8. cesta: melanom v modrém névu. Do této skupiny řadíme **běžný modrý névus (BN)** a **morfologicky typický celulární modrý névus (CBN)**, které nevyžadují imunohistochemické a molekulárně genetické vyšetření nebo odeslání ke II. čtení na specializované pracoviště. V případě CBN je obvykle přítomno postižení subcutis (často tak dochází k inkompletní excizi névu s přesahem v oblasti spodiny). Neobvyklé varianty včetně morfologického přechodu mezi atypickým DPN a PEM mohou vyžadovat confirmaci kanonických mutací charakteristických pro danou skupinu (exony 4 a 5 GNAQ nebo GNA11, CYSLTR2, PLCB4). Je doporučeno provedení BAP1 imunohistochemie u atypických a vysoce celulárních modrých névů (extenzivní ztráta jaderné exprese bývá asociována s maligním zvratem). Komparativní genová hybridizace (CGH) patří u těchto lézí mezi užitečné metody k určení možné malignity. Ke confirmaci přítomnosti sekundárních eventů asociovaných s progresí tumoru je v některých případech nezbytné použití molekulárně genetických metod (mutace BAP1, SF3B1, EIF1AX exon 1 nebo 2). Doporučena excize s chirurgickým lemem 2 mm. Další typickou lézí řazenou do této skupiny představuje **atypický celulární modrý névus (ACBN) – vysoce riziková dysplázie/melanocytom**. Diagnóza ACBN je prováděna per exclusionem (vždy je nejprve nutné provést vyloučení maligní transformace modrého névu). Imunohistochemie je považována za vhodnou screeningovou metodu. Ztráta jaderné exprese BAP1 a p16 společně s vyšší proliferací aktivitou (> 20 %, MIB1 nebo Ki-67) bývá asociována s maligní transformací. Provedení CGH může pomoci v odlišení mezi ACBN (molekulární profil je plochý nebo vykazuje mnohočetné zisky celých chromozomů) a maligní transformací (molekulární profil se segmentálními zisky, ztrátou na chromozomu 1, 6, 8, monozomií chromozomu 3 náležící k inaktivaci BAP1). Doporučena excize s chirurgickým lemem 5–10 mm.

Histologicky a geneticky neklasifikované hraniční melanocytární proliferace. Pouze v malém procentu melanocytárních proliferací není možné jednoznačné určení morfologické diagnózy. Tyto proliferace by měly vždy projít II. čtením na specializovaném pracovišti. Neklasifikované melanocytární proliferace vykazují jak architektonickou atypii (průměr > 6 mm, asymetrie, epidermální vymazání, ulcerace, vysoká dermální celularita, nádorové klony, ztráta grenzovy zóny, absence vertikální „maturace“ [progresivní redukce velikosti sítě, buněk a množství pigmentu], expanzivní formace nodulů, destruktivní růstový vzor [nádor destruuje zachycené adnexální struktury], hluboké podkožní šíření, vzestupné buňky/pagetoidní šíření v epidermis), tak cytologickou atypii (buněčný pleomorfismus [důležité variace velikosti jader a cytoplazmy u sousedních buněk], makro-eozinofilní jádra, variabilní denzita jaderného chromatinu, nepravidelná jaderná membrána [štěpení nebo skládání], dermální mitotická aktivita [$> 1/\text{mm}^2$, atypická a hluboké/okrajové mitózy], překrývající se jádra, nádorová nekróza). U nízké rizikových neklasifikovaných melanocytomů je

doporučena excize s chirurgickým lemem 2–5 mm, avšak u vysoce rizikových je doporučena excize s chirurgickým lemem 5–10 mm.

Tabulka 16. Doporučené chirurgické lemy pro léze nejasné biologické povahy^{97,98}

	Cesta 1-BAP1	Cesta 1-DPN	Cesta 1-PEM	Cesta 4 Spitz	Cesta 8 Ex-BN	Neklasifikovaná atypická dermální léze
Nízce rizikové	2 mm	2 mm	NA	2 mm	2 mm	2–5 mm
Vysoce rizikové	5–10 mm	5–10 mm	5–10 mm	5–10 mm	5–10 mm	5–10 mm

DPN – hluboce penetrující névus, **PEM** – pigmentovaný epiteloidní melanocytom, **Ex-BN** – ex modrý névus, **NA** – neaplikovatelné

1.6. Iničiální diagnostické postupy až do stadia IIA*

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 17).

Tabulka 17. Přehled doporučení pro zobrazovací metody při počáteční diagnostice maligního melanomu u pacientů s melanomem do stadia IIA včetně

Metoda	Doporučení pro diagnostiku metastatického šíření u asymptomatických pacientů s primárním melanomem až do stadia IIA	Oxford	AWMF	GRADE	
		Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.17 MRI hlavy	Ne	3b	A	⊕⊕⊕⊕	↓↓
1.18 CT zobrazení (celotělové bez hlavy)*	Ne	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↓↓
1.19 RTG hrudníku	Ne	2b	A	⊕⊕⊕⊕	↓↓
1.20 Sonografie břicha	Ne	2b	B	⊕⊕⊕⊕	↓?
1.21 Sonografie lymfatických uzlin	Ano (od stadia IB)	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
1.22 Scintigrafie skeletu	Ne	3b	A	⊕⊕⊕⊕	↓↓
1.23 Tumor marker S100B	Ano (od stadia IB)	1a	0	⊕⊕⊕⊕	?
1.24 Tumor marker LDH	Ne	2b	B	⊕⊕⊕⊕	↓?

* PET/CT, CT, MRI (celotělové)
Síla doporučení: 100 %.

*Poznámka českých tvůrců: Stadium IIB a IIC se dle AJCC 8 svou rizikovostí podobá st. IIIB, proto by měli být pacienti ve st. IIB a IIC iničiálně dovyšetřeni pomocí zobrazovacích metod stejně jako pacienti ve st. IIIB. Z těchto důvodů provedena úprava originálního doporučení pro zobrazovací metody do st. IIA (namísto do st. IIB, které přeřazeno ke st. IIC–III).

Iniciální staging – celotělové CT vyšetření

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.25 Celotělové CT vyšetření by nemělo být standardním vyšetřením pro asymptomatické pacienty s primární diagnózou maligního melanomu.	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Doporučení týkající se diagnostiky metastatického šíření platí pro pacienty s melanomem až do stadia IIA včetně. Na základě aktuálně dostupných dat nelze pro daná stadia nádoru (IA–IIA) učinit žádná obecná doporučení týkající se zobrazovacích metod. Údaje publikované pro tento účel založené především na studiích s nehomogenními skupinami pacientů^{99,100} ukazují, že vyšetření pomocí CT u asymptomatických pacientů není indikováno. Problémem představuje míra falešně negativních a falešně pozitivních nálezů, které nelze jasně kvantifikovat. Autoři práce Sawyer a kol.⁹⁹ odkazují ve svém přehledu na negativní dopady kvůli vysokému podílu falešně pozitivních nálezů při použití dalších zobrazovacích metod. Metaanalýza od autorů Xing a kol. také ukázala, že citlivost CT pro detekci metastáz v lymfatických uzlinách i jiných vzdálených metastáz je pouze cca 60 % a pozitivní prediktivní hodnota je pro klinickou indikaci CT vyšetření příliš nízká.¹⁰¹

Míra falešně negativních a falešně pozitivních nálezů představuje značný problém, který bohužel nelze jasně kvantifikovat. Klíčový je velmi limitovaný přínos CT s ohledem na omezenou schopnost detekce malých metastáz v lymfatických uzlinách (< 1 cm) a charakterizaci malých nespecifických okrouhlých plicních ložisek (< 1 cm). Citlivost CT navíc závisí na generaci použitého zařízení a na provedené vyšetřovací technice. Celotělové CT může pomoci detekovat vzdálené metastázy ještě v raném stadiu, a proto může být užitečné pro rizikové pacienty, v závislosti na klinické otázce. Výhodou oproti sonografii je nezávislost na parametrech pacienta a menší závislost na zkušenostech vyšetřujícího lékaře, stejně jako možnost vyšetření celého těla (CT hlavy, krku, hrudníku, břicha a pánve při jednom vyšetření). Je však třeba podotknout, že MRI je pro vyšetření nervové osy jednoznačně superiorní ve srovnání s CT vyšetřením. Nevýhodou CT je radiační zátěž, která se pohybuje v rozmezí 10–20 mSv v závislosti na protokolu vyšetření, a vede tak k výraznému zvýšení expozice ionizujícímu záření při častých následných kontrolách.

Iniciální staging – MRI vyšetření mozku

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.26 MRI vyšetření mozku by nemělo být standardním vyšetřením pro asymptomatické pacienty s primární diagnózou maligního melanomu.	3b-	A	⊕⊕⊕⊕	↓↓

MRI je pro detekci mozkových metastáz citlivější než samotné CT či FDG-PET/CT. Na základě současných výsledků studie však nelze učinit obecné doporučení, protože nejsou k dispozici žádná platná data týkající se četnosti detekce a terapeutické relevance u asymptomatických pacientů s primárním maligním melanomem až do stadia IIB. Data, která jsou v současné době publikována, odkazují na studie s nehomogenními populacemi pacientů a nízkou úrovní důkazů (3b-). Tyto studie neukazují žádnou výhodu při zobrazování hlavy spojenou s nízkým rizikem mozkových metastáz. Problém představuje především míra falešně negativních nálezů, které nelze jasně kvantifikovat.

Citlivost MRI navíc závisí na generaci použitého přístroje a síle generovaného pole, stejně tak jako na provedené vyšetřovací technice. Výhodou je nevystavování se expozici ionizujícímu záření. Celkově nelze MRI vyšetření doporučit jako rutinní výkon.

Iniciální staging – RTG vyšetření hrudníku

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.27 RTG vyšetření hrudníku by nemělo být standardním vyšetřením pro asymptomatické pacienty s primární diagnózou maligního melanomu.	2b	A	⊕⊕⊕⊖	↓↓

Rentgen hrudníku je pro detekci plicních metastáz výrazně horší než CT. Na základě aktuálních výsledků studií nelze učinit žádná obecná doporučení pro jeho implementaci do klinické praxe. Data, která jsou v současné době publikována, odkazují na studie s nehomogenními populacemi pacientů a nízkou úrovní důkazů (v nejlepším případě 2b). Problém opět představuje míra falešně negativních a falešně pozitivních nálezů, které nelze jasně kvantifikovat. Zatímco falešně negativní nálezy vedou k falešnému pocitu bezpečí, a mohou dokonce oddálit včasnou diagnostiku, falešně pozitivní nálezy vedou ke zbytečným následným vyšetřením, která přispívají k nejistotě pacienta a další nadbytečné zátěži.

Iniciální staging – sonografie lymfatických uzlin

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.28 Sonografie spádových lymfatických uzlin musí být provedena u pacientů s primární maligním melanomem od stádia IB ($\geq pT1b$).	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Ultrazvukové vyšetření používá pro zobrazování odlišnou impedanci tkání; použité zvukové vlny jsou na vyšší frekvenci, než je prahová hodnota lidského sluchu. K posouzení periferních lymfatických uzlin jsou vhodné frekvence mezi 7,5–18 MHz. Vyšší frekvence mají lepší rozlišení, ale nižší hloubku průniku.

Bylo provedeno mnoho studií k vyhodnocení ultrazvukové diagnostiky pacientů s maligním melanomem, přičemž následující kritéria indikují malignitu: 1: kulovitý tvar podobný balónu; 2: ztráta centrální echogenity; 3: detekovatelná periferní perfúze.¹⁰² Celkem 6 642 pacientů bylo zahrnuto do metaanalýzy od autorů Bafounty a kol.¹⁰³ s vyhodnocením 12 studií, které hodnotily význam ultrazvukového vyšetření ve srovnání s palpací při hodnocení metastatického postižení spádových lymfatických uzlin u pacientů s melanomem. První den i v následném hodnocení bylo při ultrazvukovém vyšetření dosaženo vyšší diskriminace (odds ratio 1755 [95% CI 726–4238] oproti 21 [95% CI 4–111]; $p = 0,0001$). Výsledky těchto testů byly potvrzeny i v následujících studiích.

Na základě konvenčních kritérií sonografických nálezů je dosaženo senzitivity a specificity přibližně 80 %. Senzitivita a specificita sonografie lymfatických uzlin pozorovaná v klinických studiích se značně liší a závisí především na daném stadiu choroby. Metoda má velmi nízkou citlivost, zejména pokud jde o detekci menších metastáz v lymfatických uzlinách. Vzhledem k rozdílu rizika mezi stadiem IA a IB se indikace k ultrazvukovému vyšetření spádových lymfatických doporučuje až od stádia IB ($\geq pT1b$). I když je v klinických studiích přesná míra falešně negativních nálezů metodicky obtížně

kvantifikovatelná, sonografie lymfatických uzlin je prokazatelně přesnější než palpce.¹⁰³ Proveditelnost metody z hlediska kvality, reprodukovatelnosti a nákladů závisí na zkoumané oblasti těla; sonografie povrchových oblastí (např. krční, podpažní, tříselná) je jednodušší než u břišních lymfatických uzlin. Sonografie lymfatických uzlin se také používá při sledování pacientů s melanomem.

Iniciální staging – sonografie břicha

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.29 Sonografie břicha by neměla být standardním vyšetřením pro asymptomatické pacienty s primární diagnózou maligního melanomu.	2b	B	⊕⊕⊕⊖	↓?

Data, která jsou v současné době publikována, se vztahují hlavně na individuální studie případů a kontrol s nízkou úrovní důkazů (v nejlepším případě 2b). Konvenční sonografii břicha lze snadno provést jako rutinní vyšetření, jedná se však o metodu, která je více závislá na parametrech pacienta a zkušenostech vyšetřujícího lékaře a méně senzitivní než MRI, CT a PET/CT vyšetření. Sonografické vyšetření břicha může pomoci detekovat vzdálené parenchymatózní metastázy a metastázy v břišních lymfatických uzlinách. Časově náročný je pak zejména screening pro detekci metastáz v břišních lymfatických uzlinách (peritoneální a retroperitoneální). Rovněž u této zobrazovací metody představuje klíčový problém míra falešně negativních nálezů, které nelze jasně kvantifikovat. Zatímco falešně negativní nálezy vedou k falešnému pocitu bezpečí, a mohou dokonce oddálit včasnou diagnostiku, falešně pozitivní nálezy vedou ke zbytečným následným vyšetřením, která přispívají k nejistotě pacienta a další nadbytečné zátěži.

Iniciální staging – markery S100B, LDH

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.30 Hladina S100B může být stanovena u asymptomatických pacientů s diagnózou primárního melanomu.	1a	0	⊕⊕⊕⊕	?
1.31 Hladina sérového LDH by neměla být stanovována u asymptomatických pacientů s diagnózou primárního melanomu.	2b	B	⊕⊕⊕⊖	↓?

TNM stagingový systém 8. edice AJCC klasifikace^{3,4} stratifikuje pacienty s melanomem dle prognostického hlediska; v jednotlivých stadiích se však prognostická data pacientů stále značně liší, z těchto důvodů pořád přetrvává potřeba citlivější klasifikace založené na dalších prognostických faktorech. Četné studie ukázaly, že hladiny některých sérových markerů korelují s přežíváním pacientů bez choroby nebo s celkovým přežitím. Mnoho sérových markerů již bylo zkoumáno v rámci malých studií, často s retrospektivním nebo průřezovým designem.

S100B

Pokud jde o prognostickou hodnotu hladiny S100B v séru, je k dispozici metaanalýza 22 menších studií s celkem 3 393 pacienty.¹⁰⁴ Ve většině studií, které jsou zahrnuty, se ukazuje, že hladina S100B významně koreluje s přežitím pacientů a je nezávislým prognostickým faktorem v multivariační analýze. U pacientů ve stadiích I až III nelze prokázat ani relevantní heterogenitu studií, ani zkresení publikace; pouze dvě ze zahrnutých studií však hodnotily pacienty ve stadiích I a II samostatně.

V jedné z těchto studií s 596 pacienty přitom nebylo možné prokázat významnou korelaci hladiny S100B s přežitím. Další studie s pouze 67 pacienty však takovou korelaci prokázala; výsledky studií proto v současnosti nestačí k tomu, aby bylo doporučeno rutinní stanovení hladiny S100B jako standardu v primární diagnostice maligního melanomu u asymptomatických pacientů. Jelikož se jedná o méně invazivní postup, jehož hodnota byla jasně prokázána u vyšších stadiích nádoru, můžeme stanovení hladiny S100B považovat za volitelné.

LDH

Aktuální verze klasifikace AJCC^{3,4} potvrdila významnou roli elevace hladiny laktátdehydrogenázy v séru (LDH) jako nezávislého prognostického faktoru pro horší přežití ve stadiu IV (jednoletá a dvouletá míra přežití pro normální LDH 65 % a 40 % oproti 32 % a 18 % pro zvýšené LDH, $p < 0,0001$). V primární diagnostice maligního melanomu u asymptomatických pacientů však nemá LDH v séru žádný prognostický význam.¹⁰⁵

Iniciální staging – PET/CT vyšetření

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.32 PET a PET/CT vyšetření by nemělo být prováděno jako standardní vyšetření pro počáteční staging pacientů do stadia IIA.	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Funkční zobrazování pomocí PET a PET/CT vyšetření může citlivě vizualizovat metastázy maligního melanomu na podkladě výrazné up-regulaci spotřeby glukózy, což má (většinou) za následek vznik metastáz, které vykazují silně zvýšenou vazbu analogu glukózy 2-F-18-fluorodeoxyglukózy (FDG). PET snímky fúzané s CT vyšetřením umožňují detekci morfologických změn asociovaných s abnormálními PET změnami. Tato fúze významně zvyšuje diagnostickou významnost.¹⁰¹ Řada dalších radiofarmak afinních k melanomu je v současné době v preklinickém hodnocení, avšak vzhledem k aktuálnímu nedostatku dat zde nejsou zahrnuty.¹⁰⁶ PET a PET/CT vyšetření patří mezi velmi rychle se rozvíjející metody. Ve srovnání s PET nabízí PET/CT výhodu přesné anatomické lokalizace nálezů a kombinuje výhody morfologického zobrazování (s vysokým rozlišením) s citlivou detekcí lézí založenou na metabolismu. PET/CT představuje v současnosti nejmodernější způsob zobrazování na bázi PET.

Vysoce kvalitní studie prokázaly, že u maligního melanomu je třeba rozlišovat diagnostický význam PET a PET/CT podle daného stadia.^{107,108}

Během primárního stagingu až do stadia IIB včetně je citlivost PET a PET/CT pro detekci klinicky okultních lokoregionálních metastáz v lymfatických uzlinách nízká a zároveň inferiorní vůči scintigrafii sentinelových lymfatických uzlin s jejich následnou extirpací a sonografií.^{100,101,107,109–115} PET nebo PET/CT s fluorodeoxyglukózou (FDG) by se proto neměly provádět s cílem detekce a/nebo lokalizace lokoregionálních metastáz v lymfatických uzlinách.

Prevalence vzdálených metastáz až do stadia IIB včetně je velmi nízká. V nedávné metaanalýze autoři Xing a kol. předpokládají u pacientů s nízkým rizikem pětiletou míru relapsu cca 5 %.¹⁰¹ Recidivy v lymfatických uzlinách nebo vzdálených metastázách byly pozorovány ve dvou studiích u 5–11 % pacientů ve stadiu IIA a IIB přibližně 0,5 až 1 rok po primární diagnostice.^{100,109} U těchto pacientů

s relapsy byl téměř vždy během primárního stagingu zjištěn negativní výsledek PET/CT.^{100,109} Vysvětlení negativních nálezů na PET/CT vyšetření a u jiných konvenčních zobrazovacích metod spočívalo v nedostatku důkazů svědčících pro mikrometastázy a/nebo cirkulující nádorové buňky.^{100,109,109} Kromě toho byla ve všech vyšetřovaných zobrazovacích postupech, včetně PET a PET/CT vyšetření, pozorována relativně vysoká míra nejasných nebo falešně pozitivních nálezů.^{100,101,109} Až do stadia IIB by neměly být PET a PET/CT vyšetření rutinně prováděny jako počáteční stagingová vyšetření. Pacienti ve stadiu IIC však mají významně vyšší riziko recidivy ve srovnání s pacienty ve stadiích IIA nebo IIB, a proto by měli být s ohledem na diagnostický postup léčení stejným způsobem jako pacienti ve stadiu III (viz podkapitola Postupy vyšetření v hlavní kapitole Diagnostika a léčba lokoregionálních metastáz).

Iniciální staging – scintigrafie skeletu

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.33 Scintigrafie skeletu by neměla být prováděna jako standardní vyšetření pro počáteční staging pacientů do stadia IIA/IIB.	3b	A	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Význam skeletální scintigrafie pro detekci kostních metastáz maligního melanomu byl zkoumán pouze ve starších metodologicky nedostatečných studiích. Novější metodický vývoj ve scintigrafické diagnostice skeletu, jako je SPECT/CT nebo PET či PET/CT, s radiofarmakem fluoridem F-18 absorbovaným v kostech, dosud nebyl u maligního melanomu systematicky zkoumán a nelze jej v současné době hodnotit.

Vzhledem k vysokému významu/přínosu PET/CT vyšetření pro diagnostiku kostních metastáz by měla být skeletální scintigrafie používána pouze v klinicky indikovaných speciálních situacích.

SPECT/CT

Ve srovnání s planární scintografií nabízí technologie detekce SPECT/CT v kontextu diagnostiky sentinelové lymfatické uzliny (SLB) výhodu přesné lokalizace léze na podkladě CT. Jedna studie také prokázala zvýšení citlivosti přibližně o 10 % ve srovnání s planární scintografií sentinelových lymfatických uzlin.¹¹⁶ Vzhledem k omezené situaci studií nelze v současnosti učinit žádná doporučení.

1.7. Biopsie sentinelové lymfatické uzliny

Indikace pro biopsii sentinelové lymfatické uzliny

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.34 Pro určení stagingu by měla být provedena biopsie sentinelové lymfatické uzliny u tumoru tloušťky > 1,0 mm za současné nepřítomnosti loko-regionalních nebo vzdálených metastáz. Doplnění českých tvůrců: Před provedením biopsie sentinelové lymfatické uzliny je indikováno provedení USG vyšetření spádových LU od pT1b (Br. < 0,8 mm s ulcerací nebo Br. 0,8–1,0 mm s/bez ulcerace). V případě pT3b (Br. 2,1–4,0 mm s ulcerací) je indikováno provedení USG vyšetření spádových LU a CT nebo PET/CT vyšetření (krku, hrudníku, břicha a pánve) a MRI vyšetření mozku.	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

60

<p>1.35 V případě přítomnosti dalších rizikových faktorů pro pozitivitu sentinelové lymfatické uzliny by mělo být zváženo provedení biopsie sentinelové lymfatické uzliny i u tumoru s menší tloušťkou dle Breslow ($\leq 1,0$ mm); rizikové faktory zahrnují ulceraci, vysoký mitotický index (≥ 2 mitózy/mm²) a nižší věk (< 40 let).</p>	1a	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
---	----	---	------	----

Indikace pro biopsii sentinelové lymfatické uzliny (SLNB) závisí na parametrech primárního nádoru a údajích pacienta. Jasně parametry indikace na základě studií neexistují.

Pokud jde o indikaci, je třeba poznamenat, že podle současných dat je SLNB primárně stagingových výkonem určeným pro stanovení stadia, prognózy a možnosti moderní adjuvantní terapie. SLNB následovaná kompletní disekcí lymfatických uzlin vede ke snížené míře recidivy ve spádových lymfatických uzlinách.^{117,118} Velká, multicentrická, prospektivní studie (multicentrická selektivní lymfadenektomická studie MSLT-1) porovnávala pacienty s tloušťkou primárního nádoru 1,2–3,5 mm, kteří v době stanovení diagnózy melanomu podstoupili SLNB oproti pacientům, kteří byli pouze sledováni bez daného výkonu.¹¹⁷ Ve třetí prozatímní analýze tato studie ukázala, že u pacientů se SLNB došlo k významně menšímu počtu relapsů v oblasti spádových lymfatických uzlin, ale nebyl zaznamenán žádný přínos pro celkové přežití. Retrospektivní studie však ukázaly snížený výskyt metastáz ve spádových lymfatických uzlinách a přínos na poli celkového přežití u pacientů, kteří podstoupili SLNB.^{119,120}

Indikace k provedení SLNB by měla být vždy zvážena s ohledem na riziko plynoucí z invazivního chirurgického výkonu, v souvislosti se získáním znalostí v rámci stadia onemocnění, prognózy a event. možnostech moderní adjuvantní terapie, jakož i lepší kontrole nádorového onemocnění v oblasti spádových lymfatických uzlin.

SLNB je chirurgický zákrok, který lze často provádět v lokální anestezii a vede ke komplikacím asi u 10 % pacientů. Mezi nejčastější komplikace patří seromy, hematomy a infekce ran, ve vzácných případech i funkční omezení nebo poškození nervů.^{121–123}

Nejdůležitějším parametrem pro indikaci SLNB je **tloušťka nádoru**. Zde se pro indikaci SLNB často uvádí mezní hodnota ≥ 1 mm. Riziko pozitivní sentinelové lymfatické uzliny se však neustále zvyšuje s tloušťkou primárního melanomu.^{124–127} V metaanalýze 34 studií byla tloušťka nádoru < 1 mm spojena s pozitivní sentinelovou lymfatickou uzlinou u 5,6 % pacientů. Studie prokázaly široké rozpětí 0–14,3 %. Toto vysoké rozpětí je pravděpodobně vysvětleno různými skupinami pacientů. Zejména mladší pacienti < 40 let s tloušťkou nádoru 0,75–1 mm měli pozitivní sentinelovou lymfatickou uzlinu v 19,5 %.¹²⁸ Mezi 1 a 4 mm tloušťky nádoru mělo 159/632 pacientů (25,2 %) pozitivní sentinelovou lymfatickou uzlinu.¹²⁹ S podskupinami v tomto 1–4 mm spektru byla zjištěna zvýšená frekvence pozitivních sentinelových lymfatických uzlin se zvyšující se tloušťkou nádoru. V rozmezí tloušťky nádoru 1–1,59 mm bylo pozitivních 66/762 pacientů (8,7 %), mezi 1,6–2 mm již bylo pozitivních 67/348 pacientů (19,3 %).¹³⁰

Při tloušťce nádoru > 4 mm byla SLNB pozitivní u 43/75 pacientů (57,3 %),¹²⁹ pozitivní u 74/152 pacientů (48,5 %)¹³¹ a pozitivní u 100/240 pacientů (41,7 %).¹³²

Pozitivita sentinelové lymfatické uzliny byla spojena s horší prognózou při jakékoliv tloušťce primárních nádorů, zejména pak při tloušťce > 4 mm.^{131,132} Kromě tloušťky nádoru hraje důležitou

roli **stav ulcerace** primárního nádoru. V přítomnosti ulcerace primárního nádoru byla sentinelová lymfatická uzlina významně častěji pozitivní než v případě nepřítomnosti ulcerace.^{124,125,127,129}

Zvýšený **mitotický index** koreluje s pozitivitou sentinelové lymfatické uzliny a rizikem recidivy uzlinového postižení.

Detekce přítomnosti nádorových buněk v peritumorálních lymfatických cévách (**lymfangiosis melanoblastomatoso**) v oblasti primárního melanomu rovněž koreluje s pozitivitou SLNB.^{133–136}

V některých studiích regrese primárního nádoru nekorelovala s pozitivitou sentinelové lymfatické uzliny,^{129,137,138} zatímco v jiných korelovala.^{125,139} **Lokalizace** primárního nádoru nehraje žádnou roli při indikaci SLNB; zpravidla se SLNB u kožních melanomů provádí jak v oblasti hlavy a krku, tak na trupu a končetinách.¹²⁹

Předchozí operace primárního tumoru s **bezpečnostním lemem** nepředstavuje kontraindikaci k provedení SLNB; v těchto případech lze SLNB provést s podobnou mírou positivity jako po bioptické excizi.¹⁴⁰ Avšak míra falešné negativity sentinelové lymfatické uzliny může být po excizi s bezpečnostním lemem anebo uzávěrem defektu kožním štěpem zvýšena.^{140,141}

Věk významně koreluje s pozitivitou sentinelové lymfatické uzliny; mladší pacienti mají častěji pozitivní sentinelovou lymfatickou uzlinu, obzvláště v případě menší tloušťky nádoru < 1 mm.^{124,128,136}

Metody detekce sentinelové uzliny

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.36 Spádové lymfatické cesty/oblasti by měly být vizualizovány pomocí předoperační lymfoscintigrafie. Sentinelové lymfatické uzliny by měly být detekovány intraoperačně, pomocí manuálního navádění gamma sondou. Rovněž je možné i využití dalších metod.		EK 100 %		EK

V současné době je u maligního melanomu k dispozici dobře zdokumentovaný konsensus^{142–146} o procedurálním přístupu k předoperační lokalizaci a intraoperační detekci sentinelových lymfatických uzlin. Běžná praxe je uvedena níže a rovněž jsou určeny doplňkové postupy.

Prvním krokem při lokalizaci sentinelových lymfatických uzlin je zmapování lymfatických cest pomocí lymfoscintigrafie. Pro tento účel se používá dynamický a statický postup. Podle definice je sentinelová lymfatická uzlina první lymfatická uzlina ve spádové lymfatické oblasti s přítokovou (reprezentativní) lymfatickou cestou. Proto je při dynamické lymfoscintigrafii nejprve, po injekci sledované radioaktivní látky do okolí místa excize nebo do blízkosti jizvy po excizi, sledován průběh drenáže lymfatických cest pomocí gama kamery. Injekce je výhradně intrakutánní. Sledovací látkou je v Evropě nanokoloid značený techneciem (99mTc) s velikostí částic 0,05–0,8 µm. Jakmile se kontrastní látka nahromadí v sentinelové lymfatické uzlině, lze polohu určit pomocí statických snímků ve dvou rovinách a označit fixem na pacientově kůži. Imaginární průsečík sagitálních a transversálních projekcí od kožního značení určuje polohu sentinelové lymfatické uzliny v těle pacienta a umožňuje chirurgovi odhadnout hloubku sentinelové lymfatické uzliny a její polohu ve vztahu ke strukturám, které bude možná nutné zachovat.

Scintigrafie toku lymfy dokáže detekovat více než 98 % sentinelových lymfatických uzlin.¹⁴⁷ Detekce může být obtížná, pokud je sentinelová lymfatická uzlina poblíž místa nádoru. Obvykle je detekována a odstraněna pouze sentinelová lymfatická uzlina. Teprve poté se provede reexcize melanomu s bezpečnostním lem, aby bylo možné v případě technických potíží podání sledovací látky opakovat. Jsou-li sentinelová lymfatická uzlina a lokalizace nádoru velmi blízko sebe, je možné pro zlepšení detekce sentinelové lymfatické uzliny pomocí gama sondy tuto sekvenci obrátit (první reexcize a poté extirpace SLN).

Pokud jsou primární nádor a sentinelová lymfatická uzlin blízko u sebe (jak to běžně bývá v oblasti hlavy a krku), bývá obtížnější identifikovat sentinelovou lymfatickou uzlinu pomocí gama sondy. Statická jednofotonová emisní výpočetní tomografie (SPECT/CT) kombinuje CT snímky s vysokým rozlišením s funkčním zobrazováním gama kamery a může usnadnit přesnou anatomickou lokalizaci sentinelových lymfatických uzlin.^{148,149} V těchto situacích může být výhodné intraoperačně použít gama kameru namísto gama sondy.^{150,151} Tyto postupy (jsou-li k dispozici) lze použít jako doplňkové.

V lymfoscintigrafii se běžně používají jednodenní a dvoudenní protokoly.¹⁵² Dosud nebyla prokázána klinická superiorita jedné ze dvou variant. V závislosti na protokolu se extirpace sentinelové lymfatické uzliny provádí pár hodin nebo jeden den po lokalizaci pomocí lymfoscintigrafie. Předoperačně je pak lokalizace sentinelové lymfatické uzliny perkutánně ověřena akustickým a optickým signálem gama sondy. Během chirurgického zákroku je pro detekci sentinelové lymfatické uzliny použita gama sonda v kombinaci s jemnou manuální palpací. Sledovací látka často zviditelní/detekuje více než jednu lymfatickou uzlinu. Všechny označené lymfatické uzliny jsou vnímány jako sentinelové a jsou odstraněny pro histologické vyšetření.

Aktuálně se testují 3D navigační zařízení, která mohou trojrozměrně zobrazit polohu sentinelové lymfatické uzliny na digitální obrazovce.¹⁵³ Detekovatelnost sentinelové lymfatické uzliny může být usnadněna okamžitou intrakutánní předoperační injekcí barvicí látky (např. patentní modř V) do lokalizace nádoru a následným zobrazením lymfatických drah a sentinelové lymfatické uzliny modrým zbarvením.^{154,155} Avšak vzhledem k riziku anafylaktické reakce, permanentního tetování a bolestivé injekce bylo použití modré barvicí látky vnímáno některými centry kriticky.¹⁵⁶

Popsaný postup pro předoperační lokalizaci a intraoperační detekci sentinelové lymfatické uzliny pomocí lymfoscintigrafie a gama sondy lze použít i v těhotenství.¹⁴³ Použití barvicí látky je však během těhotenství kontraindikováno (riziko anafylaxe, teratogenní účinky). Kojení by mělo být na 24 hodin přerušeno kvůli vylučování radioaktivní látky do mateřského mléka.¹⁵⁷

Před extirpací sentinelové lymfatické uzliny by měla být vždy provedena sonografie lymfatických uzlin. Na jednu stranu je možné hodnotit rozsah event. metastatického postižení spádových lymfatických uzlin. Na druhou stranu může dojít k situaci, kdy metastaticky infiltrované sentinelové lymfatické uzliny nemusí pohltit sledovací látku a mohou tak být lokalizovány pomocí sonografie.

Hodnocení a technické zpracování sentinelových lymfatických uzlin

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.37 Sentinelové lymfatické uzliny musí být hodnoceny histopatologem vyškoleným na hodnocení primárních melanomů. Technické zpracování		EK 100 %		EK

sentinelové lymfatické uzliny musí být v souladu s národními nebo mezinárodními postupy.		
--	--	--

Byly navrženy různé protokoly zajišťující rozsáhlé zpracování sentinelové lymfatické uzliny sloužící k detekci malých nádorových metastáz.^{144,158–161}

Tyto protokoly poskytují pro řezy a bločky následující:

Sentinelová lymfatická uzlina byla buďto laminována na plátky o tloušťce asi 2 mm, z nichž byl vytvořen jeden bloček, a bylo vyšetřeno 4–12 řezů.^{162–164}

Případně byla sentinelová lymfatická uzlina rozpůlena v podélné ose poblíž hilu a zapuštěna řezaným povrchem směrem dolů a následně rozřezána v různých variantách (LL Francie). V první variantě se provede barvení pomocí HE na 3 řezech a imunohistochemické vyšetření na řezech 50–150 um od sebe vzdálených, dokud není bloček zcela spotřebován. Ve druhé variantě bylo 10 řezů o tloušťce 4 um obarveno střídavě pomocí H&E a imunohistochemicky.¹⁴⁴ Ve třetí variantě, kterou přijalo EORTC,^{159,165} bylo 20 řezů obarveno střídavě H&E a imunohistochemicky na 6 rovin řezu 50, 100, 150, 200 a 250 um.

Minimálním požadavkem pro konsensuální doporučení bylo, aby byly po rozpůlení sentinelové lymfatické uzliny připraveny a vyšetřeny alespoň čtyři tkáňové řezy z každé poloviny. U velmi malých sentinelových lymfatických uzlin to může být méně.¹⁶⁶

Barvení by mělo být provedeno hematoxylin-eosinem (H&E) a imunohistochemickými barvivy, přičemž nejčastějšími markery jsou HMB45, S100B a MelanA/MART-1. Také může být použit mix těchto markerů. Ve srovnávací studii byly dva protokoly (laminace a půlení podle doporučení EORTC) ekvivalentní v míře detekce metastáz melanomu v sentinelové lymfatické uzlině.¹⁶² V různých studiích bylo dle těchto protokolů pozitivních 25–30 % pacientů s melanomem o tloušťce > 1 mm.^{162–164,167–170}

Vzhledem k nedostatečné senzitivě nebylo přijato intraoperační vyšetření zmrazeného řezu (tzv. frozen section) pomocí kryostatu (francouzské doporučené postupy,¹⁷¹ Molekulární detekce melanomových buněk v sentinelové lymfatické uzlině byla zkoumána v mnoha studiích s různými markery za pomoci polymerázové řetězové reakce (PCR).^{172–176} Mimo klinické studie se neuplatňuje zejména kvůli své nízké specifitě a nedostatečné diferenciaci mezi melanomovými buňkami a melanocytárními névovými buňkami uvnitř sentinelové lymfatické uzliny.¹⁷⁷

Hlášení výsledků vyšetření sentinelových lymfatických uzlin

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>1.38 Tyto informace musí být zahrnuty do hlášení vyšetření sentinelových lymfatických uzlin:</p> <ol style="list-style-type: none"> Nález névu nebo melanomových buněk V případě nálezu melanomových buněk vyznačení prognosticky významných parametrů Největší rozměr mikrometastázy 		EK 100 %		EK

Histopatologické nálezy musí rozlišovat mezi melanomovými buňkami a melanocytárními névovými buňkami. Ty jsou definovány jako cytologicky normální melanocytární buňky v pouzdru nebo trabekuly lymfatické uzliny.^{23,177}

V případě detekce melanomových buněk v sentinelové lymfatické uzlině není dosud jasně definováno, které parametry nádorové nálože nebo distribuce nádorových buněk v lymfatické uzlině musí být specifikovány v histologických nálezech. Objevují se však parametry, které mají prognostický význam nebo mohou předpovídat metastatické postižení jiných nesentinelových lymfatických uzlin v postižené spádové oblasti. Patří mezi ně zejména délka největšího konglomerátu melanomových buněk^{167,169,178,179} maximální hloubka penetrace melanomových buněk do parenchymu lymfatické uzliny z pouzdra lymfatické uzliny,^{164,167,168} infiltrace pouzdra lymfatické uzliny,^{163,167} lymphangiosis, tj. akumulace nádorových buněk v lymfatických cévách mimo sentinelovou lymfatickou uzlinu^{178–181} a lokalizace melanomových buněk v lymfatické uzlině, např. subkapsulární versus parenchymatózní.¹⁸¹ V jedné studii byly kvantitativní parametry (průměr největšího konglomerátu nádorových buněk či hloubka penetrace) dané různými histopatology velice podobné, zatímco kvalitativní parametry byly nedostatečné.¹⁸²

V současné době není jasné, které parametry v sentinelové lymfatické uzlině nejlépe předpovídají prognózu a pozitivitu jiných nesentinelových lymfatických uzlin. Jsou proto vyžadovány další srovnávací studie s dostatečně dlouhou dobou sledování.^{23,167} Podle aktuální databáze jsou v nálezech doporučeny následující parametry:

1. Nejdelší průměr největší akumulace nádorových buněk v desetínách milimetru,
2. Maximální hloubka penetrace melanomových buněk do parenchymu lymfatické uzliny zevnitř pouzdra lymfatické uzliny,
3. Invaze melanomových buněk do pouzdra lymfatické uzliny nebo prasknutí pouzdra,
4. Lokalizace melanomových buněk v perinodálních lymfatických cévách (lymphangiosis), jelikož zvyšují pravděpodobnost postižení dalších lymfatických uzlin v dané spádové oblasti.

Velikost nádorové nálože v sentinelových lymfatických uzlinách

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.39 Detekce mikrometastáz v sentinelové lymfatické uzlině je spojena s velmi špatnou prognózou. Prognóza koreluje s velikostí nádorové nálože a lokalizací melanomových buněk v sentinelové lymfatické uzlině. V současné době zbývá objasnit, které parametry jsou nejvýznamnějšími prognostickými měřítky nádorové nálože a lokalizace nádorových buněk.	2b	ST	⊕⊕⊖⊖	ST

Stav sentinelové lymfatické uzliny (stanovený jako pozitivní, nebo negativní) je významným a statisticky nezávislým parametrem pro prognózu pacientů s melanomem.^{3,183} Různé studie prokázaly korelaci s velikostí nádorové nálože a/nebo lokalizací nádorových buněk v parenchymu lymfatických uzlin a prognózou pacienta. Bylo popsáno několik parametrů, včetně

- 1) Počtu postižených sentinelových lymfatických uzlin^{3,183}
- 2) Maximálního průměru metastázy^{163,167,169,178,184–186}

- 3) „Plochy“ metastázy v histologickém řezu (absolutní nebo relativní k ploše průřezu lymfatické uzliny)^{163,179,185,187}
- 4) Přítomnosti izolovaných jednotlivých melanomových buněk ve srovnání se skupinami buněk¹⁸⁸
- 5) Maximální hloubky penetrace melanomových buněk do parenchymu lymfatické uzliny z pouzdra lymfatické uzliny^{164,167,168,189}
- 6) Infiltrace pouzdra lymfatické uzliny^{163,167} nebo prasknutí pouzdra s přítomností nádorových buněk mimo pouzdro lymfatické uzliny¹⁸⁴
- 7) Relativní polohy nádorových buněk v anatomických strukturách parenchymu lymfatické uzliny¹⁸¹
- 8) Lymphangiosis, tj. akumulace nádorových buněk v lymfatických cévách mimo sentinelové lymfatické uzliny^{178–180}

Podle výsledků předchozí studie nabízí nejlepší prognózu kombinace několika parametrů velikosti nádorové nálože a lokalizace mikrometastázy. Ukazuje se, že v sentinelové lymfatické uzlině lze shromáždit několik statisticky nezávislých prognostických parametrů.

Jedna studie prokázala nezávislý význam následujících tří parametrů: délka největšího konglomerátu nádorových buněk (prahová hodnota 0,1 mm); hloubka penetrace melanomových buněk do parenchymu lymfatické uzliny (prahová hodnota 2 mm); infiltrace pouzdra sentinelové lymfatické uzliny (přítomna/chybí).¹⁶⁷ Další studie ukázala, že prognostickým faktorem je délka největšího konglomerátu nádorových buněk (prahová hodnota 0,1 mm) a anatomické umístění podle Dewara.¹⁸⁶

Problémem předchozích analýz je retrospektivní povaha práce a relativně krátké období sledování po dobu 2–4 let. Pro konečné posouzení je potřeba počkat na další srovnávací studie s prospektivním designem a delší dobou sledování.

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 dermatoonkologického týmu.	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 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 tří leté 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 následující vyšetření (tabulka 18)

Tabulka 148. 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 %.

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.

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 kvantifikovat. Kromě toho se ukázalo, že konvenční rentgen hrudníku je pro detekci plicních metastáz výrazně horší než CT. V retrospektivní studii s 994 pacienty

a 1 938 analyzovanými konvenčními rentgenovými snímky hrudníku asymptomatických pacientů nebyl nalezen žádný přínos pro přežití v případě pozitivního rentgenového nálezu.¹⁹⁹

Sonografie lymfatických uzlin při lokoregionálních metastázích

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 6 642 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 recidivu v regionálních lymfatických uzlinách.¹⁰¹ Přesnost sonografie lymfatických uzlin závisí na umístění postižených lymfatických uzlin. Například retroperitoneální nebo nitrohruční 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 nejspecifičtější metoda pro detekci extracerebrálních vzdálených metastáz.¹⁰¹ Ze srovnávacích studií detekce extracerebrálních metastáz u maligního melanomu mezi PET/CT a celotělovým MR²⁰¹a celotělovým MR oproti celotělovému CT,²⁰² je PET/CT lepší než celotělové MR a celotělové MR je lepší než celotělové CT. Pro praktickou implementaci pomocí CT zobrazování je třeba vzít v úvahu praktickou a ekonomickou dostupnost příslušné zobrazovací metody, k PET/CT lze tedy alternativně použít také celotělové MR nebo celotělové CT.

MR mozku při lokoregionálních metastázích

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
2.14 Pro detekci mozkových metastáz melanomu je největší diagnostické přesnosti dosaženo pomocí MR.	EK		EK	
	100 %			

Jak již bylo uvedeno, MR mozku je obecně senzitivnější na detekci mozkových metastáz než CT a 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 (stadium IIB a IIC).^{203,204}

Markery S100B, LDH, MIA u lokoregionálních metastáz

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
2.15 S100B má být stanoven u pacientů se suspektními nebo potvrzenými lokoregionálními metastázami.	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
2.16 LDH může být využito jako další prognostický marker u pacientů se suspektními nebo potvrzenými lokoregionálními metastázami.	1b	0	⊕⊕⊕⊕	?

Byly provedeny četné studie, které hodnotily proteiny v séru pro jejich roli nádorových markerů u maligního melanomu, přičemž dva markery se ukázaly jako potenciálně užitečné: S100B, LDH.

S100B

Mnoho studií ukázalo, že zvýšené hodnoty S100B jsou spojeny s horší prognózou. Metaanalýza od autorů Mocellin a kol. zkoumala prognostickou hodnotu S100B u celkem 3 393 pacientů ve 22 studiích s maligním melanomem stadia I–IV. Bylo zjištěno, že pozitivní hodnoty S100B jsou spojeny s horším přežitím (HR = 2,23, $p < 0,0001$; v podskupině pacientů ve stadiích I–III: HR = 2,28, $p < 0,0001$). Na rozdíl od studií s pacienty ve stadiu IV nebyla v podskupině pacientů ve stadiích I–III zjištěna žádná relevantní heterogenita. V metaanalýze nebylo možné identifikovat technické parametry, jako je vhodná mezní hodnota.¹⁰⁴

Samostatné vyhodnocení S100B ve stadiu III nebylo provedeno v metaanalýze, ale místo toho bylo provedeno vyhodnocení stadií I–III nebo I–IV společně. Jen málo studií, jako jsou například studie od autorů Kruijff et al., zahrnují čistě pacienty stadia III. Byla zkoumána prognostická hodnota S100B u pacientů s klinicky a histologicky prokázanými regionálními metastázami v lymfatických uzlinách před a po terapeutické disekci lymfatických uzlin. Multivariační analýza ukázala, že předoperačně zvýšené hodnoty S100B jsou spojeny s nižší mírou přežití bez relapsu (HR = 2,6; $p = 0,03$).²⁰⁵ Údaje o citlivosti S100B u melanomu stadia III se v literatuře liší: Ve studii autorů Schultz a kol. mezní hodnota 0,3 $\mu\text{g/l}$ je 31 % (stadium II 0 %, stadium IV 69 %); v prospektivní studii autorů Brouard a kol. byla zjištěna citlivost 46 % (86 % ve stadiu IV).^{206,207} V dalších studiích byla nádorová stadia III a IV hodnocena společně. Cílem studie autorů Kaskel a kol. s celkem 570 pacienty s melanomem ve stadiu I–IV bylo najít vhodnou prahovou hodnotu pro S100B, aby bylo možné odlišit pacienty s nově se vyskytujícími metastázami do lymfatických uzlin, orgánů a mozku od pacientů bez metastáz. V závislosti na mezní hodnotě byla citlivost pro S100B 94 % (mezní hodnota 0,114 $\mu\text{g/l}$) nebo 92 % (mezní hodnota 0,2 $\mu\text{g/l}$).²⁰⁸ Ve studii provedené Krahnem byly srovnávány různé nádorové markery u 373 pacientů s melanomem (284 stadium I/II, 89 stadium III/IV). Ukázalo se, že S100B je spolehlivější než MIA, albumin nebo LDH jako marker nádoru v periferní krvi u pacientů s novými metastázami. Citlivost na nové metastázy (kromě kožních metastáz) byla 86 % (80 % pro MIA, 48 % pro LDH a 15 % pro albumin).²⁰⁹

Vzhledem k tomu, že zvýšené hodnoty S100B jsou spojeny s prognostickým zhoršením, doporučuje se stanovit S100B u pacientů s lokoregionálními metastázami.

LDH

LDH je nespecifický sérový marker, který se v praxi často používá u maligního melanomu spolu se S100B jako nádorovým markerem.

Prognostická hodnota LDH u pacientů s melanomem ve stadiu III před disekcí lymfatických uzlin byla předmětem retrospektivní studie s 255 pacienty, kterou provedli autoři Nowecki a kol. V jednorozměrné analýze byly zvýšené hladiny LDH u pacientů s makrometastázami spojeny s horším celkovým přežitím před operací. U pacientů s mikrometastázami nebyl tento fakt prokázán. Multivariační analýza potvrdila, že zvýšené hladiny LDH v séru u pacientů s makrometastázami byly nezávislým faktorem pro horší celkové přežití ($p = 0,01$, $HR = 1,6$).²¹⁰

Citlivost pro LDH je nižší než citlivost pro S100B. Pacienti s melanomem ve stadiu III/IV měli vyšší hladiny LDH než pacienti ve stadiu I/II.^{209,211}

Na základě nejednotných výsledků studie není LDH vhodný jako citlivý nádorový marker pro detekci nově se vyskytujících melanomových metastáz. LDH lze použít jako další prognostický parametr u pacientů se suspektními nebo detekovanými lokoregionálními metastázami.

2.2. Lymfadenektomie

Pojmy lymfadenektomie a disekce lymfatických uzlin jsou v tomto pokynu používány jako synonyma.

Elektivní lymfadenektomie

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
2.17 Elektivní (profylaktická) lymfadenektomie není u maligního melanomu doporučována , bez ohledu na tloušťku primárního tumoru dle Breslowa.	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Všichni pacienti s invazivním maligním melanomem jsou vystaveni riziku lymfogenního metastázování. U těchto pacientů je důležité vyšetření lymfatických uzlin pro počáteční diagnostiku šíření a následné sledování. Riziko rozvoje metastáz v lymfatických uzlinách koreluje s tloušťkou nádoru podle Breslowova primárního melanomu.²¹²

Pokud jsou lymfatické uzliny v době primární diagnózy klinicky normální, vyvstává otázka, zda je indikována lymfadenektomie (LAD). Randomizované kontrolované studie ukázaly, že LAD v této situaci nevede ke statisticky významnému přínosu v přežití ve srovnání s terapeutickou LAD.²¹²

Proto nelze u pacientů s invazivním maligním melanomem doporučit elektivní LAD. Toto doporučení se vztahuje na pacienty s negativním nálezem v biopsii sentinelové lymfatické uzliny nebo na pacienty, kteří nepodstoupili sentinelovou biopsii a nemají žádné klinické příznaky svědčící pro postižení lymfatických uzlin.

Léčebná lymfadenektomie

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
2.18 Léčebná lymfadenektomie by měla být provedena v případě klinické evidence lymfogenního metastazování (cytologicky nebo histologicky potvrzené, potvrzené sonografií lymfatických uzlin, CT, PET/CT), pokud není přítomna evidence vzdálených metastáz.	EK	100 %	EK	
2.19 U pacientů s uzlinovým relapsem v již operované oblasti bez známek vzdáleného metastazování, musí být provedena disekce lymfatických uzlin, pokud již dříve nebyla provedena. Resekce metastatické uzliny je indikována pouze v případě předchozí disekce uzlin v postižení oblasti.	EK	100 %	EK	

Terapeutická lymfadenektomie je indikována u pacientů s cytologickým nebo histologickým potvrzením metastáz, např. punkcí jemnou jehlou nebo po chirurgické exstirpaci lymfatických uzlin. U pacientů s klinicky jasnými příznaky metastáz v lymfatických uzlinách by měla být provedena disekce lymfatických uzlin postižené spádové oblasti (stadium IIIB a IIIC). Zřejmé klinické indikace jsou:

- Klinické vyšetření zkušeným lékařem, které vede k detekci hrubších, zvětšených nebo zvětšujících se lymfatických uzlin, a
- Sonografie spádových lymfatických oblastí s oprávněným podezřením na metastázy na základě sonomorfologických kritérií, provedená lékařem se zkušenostmi s ultrazvukovým vyšetřením a/nebo
- Detekce metastáz v lymfatických uzlinách na CT, MR nebo PET.

Žádná ze studií není schopna zodpovědět otázku, zda bude u pacientů po terapeutické LAD prodlouženo dlouhodobé přežití. V mnoha případech byly publikovány údaje o přežití bez onemocnění nebo o celkovém přežití podle LAD. Studie většinou porovnávají včasnou a opožděnou lymfadenektomii.

Radikální LAD je relativně obtížný chirurgický zákrok, který by měli provádět pouze speciálně vyškolení chirurgové. U pacientů s klinicky postiženými lymfatickými uzlinami existuje významné riziko recidivy nádoru, které lze kontrolovat pouze pečlivou, formální disekcí drenážní oblasti. Pokud je však postup proveden adekvátně, je možné dosáhnout kompletního odstranění nádoru – jedná se o potenciálně léčebný výkon.

Zejména v případě melanomů v oblasti hlavy a krku existují velmi variabilní lymfatické cesty, které mohou vést k různým oblastem disekce. Frekvence recidivy je v těchto disekovaných spádových oblastech (krční disekce) významně vyšší než v oblasti podpaží nebo třísla.²¹³

Neexistuje terapeutická výhoda profylaktické disekce lymfatických uzlin, tj. exstirpace uzlin bez průkazu invaze nádoru klinickými, zobrazovacími a/nebo cytologickými/histologickými postupy ve srovnání s disekcí po detekci metastáz v lymfatických uzlinách (metaanalýza 3 studií s 1533 pacienty).²¹²

V literatuře i v současných pokynech existuje shoda, že LAD je indikována při detekci metastáz v lymfatických uzlinách²¹⁴ pro zabránění regionálním relapsům a pro pokračování v kurativním přístupu. Pokud jde o indikaci, která není založena na nálezech v sentinelových lymfatických uzlinách, je ultrazvuk spádových lymfatických oblastí prováděný zkušeným vyšetřujícím lepší než čistě klinické vyšetření založené na palpaci podezřelých lymfatických uzlin. Obě metody jsou však horší, co se týče jejich citlivosti a specifity k biopsii sentinelové lymfatické uzliny. Před provedením LAD by měly být vyloučeny vzdálené metastázy.^{103,215–218}

Disekční příprava na LAD by měla umožnit orientaci na anatomické struktury a úrovně disekovaných lymfatických uzlin lymfadenektomie. V histopatologické zprávě by měl být uveden celkový počet disekovaných a postižených lymfatických uzlin. Rovněž by měly být poskytnuty informace o extrakapsulárním šíření metastáz v lymfatických uzlinách a lymfangioinvasi.

Indikace pro disekci lymfatických uzlin po relapsu ve spádových lymfatických uzlinách by měla být provedena pouze tehdy, pokud se jedná o jediný projev nádoru a disekce již dříve nebyla provedena. V případě, že již dříve byla provedena disekce spádových uzlin, je indikována pouze exstirpace patologických uzlin bez opakovaného provedení disekce. Po předchozí exstirpaci lymfatických uzlin může radikální LAD podle kritérií kvality stále nabízet kurativní přístup.

Lymfadenektomie v případě mikrometastáz v sentinelové lymfatické uzlině

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
2.20 U pacientů s metastázou o max. průměru < 0,1 mm nebo s jednotlivými nádorovými buňkami v sentinelové uzlině nemusí být provedena kompletní disekce lymfatických uzlin.	2b	0	⊕⊕⊖⊖	?
2.21 U pacientů s metastázou o max. velikosti mezi 0,1 a 1 mm nemusí být provedena kompletní disekce lymfatických uzlin.	2b	0	⊕⊕⊖⊖	?
2.22 U pacientů s metastázou o max. průměru > 1 mm by měla být zvážena kompletní disekce lymfatických uzlin <i>pouze v případě, že pacient nesplňuje kritéria pro zahájení moderní adjuvantní terapie (cílená terapie nebo imunoterapie) a zároveň se u něj vyskytuje některý z následujících rizikových faktorů (viz další doporučení).</i>	2b	B	⊕⊕⊖⊖	↑?
2.23 Vážené skóre, které zahrnuje více histologických a/nebo klinických rizikových faktorů, lze použít k určení rizika metastazování do ne-sentinelových lymfatických uzlin. Obecné doporučení jeho použití však stále vyžaduje další klinické ověření. Mezi relevantní parametry patří maximální průměr metastáz, infiltrace pouzdra, hloubka penetrace metastázy v sentinelové lymfatické uzlině, počet postižených sentinelových lymfatických uzlin, tloušťka a ulcerace primárního nádoru.	2b	0	⊕⊕⊖⊖	?

S ohledem na aktuální data je třeba odlišně uvažovat o indikaci kompletní disekce lymfatické uzliny (CLND) po biopsii pozitivní sentinelové lymfatické uzliny (SNB). Ačkoli CLND po pozitivní SLB vede asi ve 20 % případů k objevení dalších mikrometastáz v ne-sentinelových lymfatických uzlinách (N-SLB).²¹⁹

Četné retrospektivní studie však ukázaly, že tato míra značně závisí na velikosti nádorové nálože v SLB.²²⁰ Proto bylo popsáno několik parametrů nádorové nálože pro identifikaci pacientů s nízkým

rizikem dalších metastáz, kteří mohou být ušetřeni CLND. Byla prokázána závislost počtu dodatečně postižených N-SLB na maximálním průměru a umístění metastázy v sentinelové lymfatické uzlině.^{163,167,179,184,221} V histopatologickém hlášení by proto měl být vždy dokumentován „povrch“ metastázy,^{163,179,185} hloubka invaze je přitom měřena od okraje pouzdra (star klasifikace),^{163,167,179} počet pozitivních SLB,¹⁶⁷ mikroanatomické umístění vzhledem k pouzdru lymfatických uzlin („Dewarovo kritérium“) a infiltrace pouzdra.^{163,167,179,186,189}

V přímém srovnání těchto parametrů mikroskopické nádorové nálože v SLB ve studii SM²²² se jako nejspolehlivější prediktory mikrometastáz u N-SLB ukázaly maximální průměr metastázy (při mezní hodnotě 1,0 mm) a plocha metastázy (při mezní hodnotě 0,1 mm²). Také ve článku autorů Murali a kol. byla nejspolehlivějším prediktorem velikost plochy metastázy, následovaná průměrem metastázy: Žádný z pacientů s maximálním průměrem nádoru 0,1 mm neměl pozitivní N-SLB, u 0,1–1,0 mm to bylo 13 % a u >1 mm 20,9 %.²²³ Kombinací kritérií velikosti a Dewarovy klasifikace bylo možné identifikovat skupinu subkapsulárních metastáz <0,1 mm s nízkým rizikem 5,5 % dalších N-SLB. Při subkapsulárních metastázách 0,1–1 mm bylo riziko 11 % a při metastázách > 1 mm pak 26 %.²¹⁹ V jedné metaanalýze byly identifikovány tři faktory spojené s negativními N-SLB: subkapsulární lokalizace, průměr < 0,1 mm a hloubka penetrace <0,1 mm.²²⁰

Další studie ukázaly, že věk, tloušťka nádoru, regrese nádoru, ulcerace, počet pozitivních SLB, vaskulární a lymfatická invaze, perinodální propagace, lokalizace na hlavě a krku jsou také prediktivní pro riziko dalších pozitivních N-SLB,^{178,184,186,187,222} pacienti s těmito rizikovými faktory tak zůstali kandidáty na CLND před dokončením prospektivních studií.¹⁸⁶ Mitotická aktivita nebyla ve všech studiích zkoumána a zároveň nebyla významně prediktivní pro přítomnost N-SLB dle stávajících dat, ale měla by být také hodnocena na pozadí výše uvedených prediktivních dat.

Na základě retrospektivních dat pak byla vytvořena skóre stratifikace rizika, např. „N-SNORE“,¹⁷⁸ které kromě maximálního průměru největšího ložiska nádoru v SLB využívá klinické parametry (pohlaví, podíl postižených SLB) a další histopatologické parametry (regrese, perinodální lymfatická invaze), pro které dosud neexistují žádné prospektivní údaje a pro které platí stejná doporučení jako pro skóre založená na histomorfometrii.

V retrospektivní párové analýze pacientů s nízkou nádorovou náloží v SLB (průměr < 0,1 mm) nebyl žádný rozdíl v relapsu a celkovém přežití mezi pacienty, kteří podstoupili, nebo nepodstoupili CLND.²²⁴ Multicentrická retrospektivní analýza skupiny EORTC pro Melanom rovněž nezjistila žádné významné rozdíly v DSS (systémy na podporu rozhodování) po pozitivní sentinelové lymfatické uzlině (74 % metastatický průměr u SLB < 1 mm), a to buď v celkovém pohledu, nebo v párové analýze pacientů.²²⁵ I v retrospektivní analýze 495 pacientů v MSKCC se DSS po pozorování významně nelišilo od skupiny s CLND.²²⁶

Klinická studie MSLT-II (Multicentre Selective Lymphadenectomy Trial II) a klinická studie DeCOG-SLT (German Dermatologic Cooperative Oncology Group-selective lymphadenectomy) se zaměřily na průkaz klinického benefitu časně provedené CLND u pacientů s pozitivní SLB. Tyto studie však neprokázaly dopad CLND na celkové přežití (OS) ve srovnání s observací spádových lymfatických uzlin pomocí ultrasonografie. CLND tak poskytuje pouze další stagingovou informaci (cca 15–20 % pacientů s pozitivní SLB má přítomna další N-SLB mikrometastázy), avšak tento výkon vede k up-stagingování

pouze cca 6 % pacientů. Vzhledem k výrazné morbiditě, která je asociována s CLND a současné nepřítomnosti pozitivního dopadu na OS, není CLND při pozitivní SLN nadále indikováno.

Izolované imunohistochemicky pozitivní nádorové buňky (IPC) (definované jako izolované pigmentované buňky, maximálně 2 sousedící buňky) by měly být v SLB zváženy samostatně. V retrospektivním přehledu¹⁸⁸ skupina těchto pacientů měla stejnou prognózu pro přežití jako pacienti s negativní sentinelovou lymfatickou uzlinou, takže je sporné, zda mají IPC prognostický význam. Za těchto okolností musí být s pacientem prodiskutována indikace CLND. Výsledky „SLB-Ultrastagingu“ založených na PCR jsou nekonzistentní, takže tuto diagnózu lze doporučit pouze v rámci klinických hodnocení.

Rozšíření disekce lymfatických uzlin

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>2.24 Před provedením disekce infiltrovaných lymfatických uzlin by se měla provést diagnostika postižené oblasti pomocí zobrazovacích metod. Nádorová infiltrace lymfatických uzlin se musí potvrdit pomocí zobrazovací techniky nebo pomocí histologie.</p> <p>Kvůli značnému riziku relapsu v oblasti lymfatických uzlin by měla být provedena systematická (radikální) disekce lymfatických uzlin. To platí pro lymfatické uzliny v tříslech. V podpaží by měla být disekce spádových lymfatických uzlin úrovně I–III prováděna pouze u primárních nádorů, které mají v této oblasti lymfatické zásobení. V oblasti hlavy a krku je nutný individuální postup s ohledem na anatomické drenážní dráhy a s ohledem na předoperační diagnostiku.</p>	EK	100 %	EK	

K odstranění lymfatických uzlin (disekce lymfatických uzlin, LND) dochází při metastazování do spádových lymfatických uzlin za přítomnosti klinicky detekovatelné metastázy v uzlině (makrometastázy). Rozsah intervencí je ovlivněn komorbiditami pacientů.

Údaje o morbiditě a terapeutických výsledcích se liší v důsledku různých intervenčních technik a různého rozsahu chirurgických výkonů.^{227–229}

Vzhledem k výrazně zvýšenému riziku relapsu po disekci by měla být radikální disekce spádových lymfatických uzlin prováděna pouze chirurgem vyškoleným pro tuto operaci, protože takový chirurg dokáže spolehlivě odstranit nejvyšší počet lymfatických uzlin relevantních pro prognózu.²³⁰

Hlavními komplikacemi disekce je rozvoj lymfedému a seromu, nebo chylózní píštěle v oblasti hlavy a krku.²³¹ Komplikace této operace a zvýšená morbidita jsou akceptovány z důvodu vysoké tendence k recidivě metastáz ve zmíněných spádových oblastech (metastázy do lymfatických uzlin a/nebo měkkých tkání). Vzhledem k tomu, že LND u maligního melanomu stadia III má být prováděna radikálně, je popsána níže a je stanovena na základě konsensu.

Tabulka 19. Doporučení pro provedení disekce lymfatických uzlin

Lokalizace	Expanzivita	Rozšíření
Oblast hlavy a krku	Selektivní krční disekce (SND) v závislosti na umístění primárního nádoru nebo	Modifikovaná radikální krční disekce Povrchová (laterální, nervově-behaviorální) parotidektomie

	postižené spádové oblasti lymfatických uzlin	Radikální krční disekce
Axilární (horní končetina, trup)	Etáž I–III, v závislosti na umístění primárního nádoru	
Tříselné (dolní končetina, trup)	Femorální triangulární lymfatické uzliny	Lymfatické uzliny iliakální a obturatorové

2.3. Adjuvantní radioterapie po lymfadenektomii

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
2.25 V případě kontraindikace systémové adjuvantní terapie je možné zvážit provedení pooperační adjuvantní radioterapie, pokud je splněno alespoň jedno z následujících kritérií: <ul style="list-style-type: none"> • 3 postižené lymfatické uzliny • perforace pouzdra • metastázy v lymfatických uzlinách > 3 cm • lymfogenní relaps 	1b	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
2.26 Pokud je doporučeno ozáření lymfatické oblasti, měla by být použita radioterapie v dávce 50–60 Gy ve standardní frakcionaci (5 x 1,8–2,5 Gy/týden).	2b	A	⊕⊕⊕⊖	↑↑
2.27 Pozitivní vliv pooperační adjuvantní radioterapie ve spádové lymfatické oblasti na celkové přežití nebyl potvrzený.	1b	ST 100 %	⊕⊕⊕⊕	ST

Dvě randomizované kontrolované studie^{232,233} a 11 retrospektivních kohortových studií^{234–241} potvrdily a vykazovaly významně vyšší lokoregionální míru kontroly u pacientů s metastázami v lymfatických uzlinách, kteří dostávali pooperační adjuvantní radioterapii postižené spádové lymfatické oblasti. Autoři Henderson a kol. uvádí, že u 127 pacientů (36 %) bez radioterapie došlo k relapsu v lokoregionální oblasti, zatímco ve skupině pacientů s adjuvantní radioterapií došlo pouze u 23 pacientů (21 %) k relapsu v lokoregionální oblasti. Tento rozdíl byl významný (HR = 0,56, CI 0,32–0,98, p = 0,023). Obecné přežití bez recidivy a celkové přežití však nebylo ovlivněno adjuvantní radioterapií.²³³ Autoři Creagean a kol.²³² uvádí, že medián přežití bez recidivy byl pooperační radioterapií prodloužen z 9 na 20 měsíců. Ačkoli pět kohortových studií^{234–237} potvrzuje účinnost pooperačního ozáření, dvě další kohortové studie a jedna případová studie jsou v rozporu s tímto výsledkem.^{242–244} Význam těchto studií snižují metodologické nedostatky. V práci autorů Moncrieff a kol.²⁴² bylo významně více pacientů s makroskopickými reziduálními nádory v pooperačně ozářené skupině než ve skupině operované samostatně, zatímco v práci autorů Shen a kol.²⁴³ se velikosti skupin lišily: 196 pacientů bylo operováno samostatně a pouze 21 bylo také ozářeno.

Rizikovými faktory pro relaps v oblasti regionálních lymfatických uzlin je: prorůstání metastázy přes pouzdro uzliny, počet postižených lymfatických uzlin a velikost metastáz v lymfatických uzlinách.^{232,234–237,243,245} Autoři Bibault a kol.²⁴⁶ uvádějí nejen významný vliv prorůstání metastázy přes pouzdro uzliny na míru regionální recidivy, ale také na přežití. Míra přežití pacientů s prorůstáním metastázy přes pouzdro uzliny po dvou letech byla 55 %, bez prorůstání 71 %.²⁴⁶ V práci autorů Agrawal a kol. míra lokoregionální recidivy ve všech oblastech lymfatických uzlin (krční, podpažní, tříselná) byla 26 % u pacientů se čtyřmi nebo více metastázami do lymfatických uzlin a 15 % u pacientů se třemi nebo méně metastázami do lymfatických uzlin.²³⁴ Výhradně pro krční oblast

uvádí autoři práce Strojan a kol. míru recidivy 65 % u tří nebo více metastáz v lymfatických uzlinách a míru recidivy 17 % u dvou nebo méně metastáz v lymfatických uzlinách.²³⁷ V prospektivní kontrolované studii autorů Henderson a kol. byla definována velikost metastáz v lymfatických uzlinách 3 cm (krční, podpažní) nebo 4 cm (tříselná)²⁴⁷ a autoři v této situaci doporučují pooperační radioterapii.

Pooperační radioterapie oblastí lymfatických uzlin by měla být prováděna s 50–60 Gy v konvenční frakcionaci (5 × 1,8–2,5 Gy/týden). Autoři Bibault a kol. ukázali, že míra lokální kontroly byla významně nižší u pacientů ozářených dávkou pod 50 Gy než u pacientů ozářených 50 Gy nebo více (35 % proti 80 %). Autoři Strojan a kol. také uvádějí významně zvýšenou lokální míru recidivy o 50 % pro dávky záření pod 50 Gy. U konvenční frakcionační metody byla toxicita vyvolaná terapií v krční a tříselné oblasti pooperační radioterapií mírně zvýšena v podpaží bez závažných nežádoucích účinků.^{237,246}

Souhrnně můžeme říci, že pooperační radioterapie lymfatických uzlin může zlepšit regionální kontrolu choroby, a měla by se proto zvážit za přítomnosti rizikových faktorů a současné kontraindikaci systémové adjuvantní terapie. Pooperační radioterapie neprokázala příznivý dopad na prodloužení života.

2.4. Adjuvantní systémová léčba

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
2.28 Za relevantní parametr hodnotící účinnost adjuvantní léčby se považuje celkové přežití a přežití bez relapsu onemocnění.	EK 85,7 %.		EK	

Primárním cílem adjuvantní terapie je prodloužení celkového přežití pacientů. Protože však přínos takové terapie lze prokázat až po několika letech, přežití bez relapsu onemocnění se stalo dalším cílem adjuvantní terapie. Otázka významnosti přežití bez relapsu pro celkové přežití byla prokázána ve studiích založených na interferonu s vysokým korelačním koeficientem rizikových poměrů pro bez relapsové a celkové přežití ($R^2=0,91$).²⁴⁸ Poměry rizika (BRAf/MEK proti placebo a anti-PD-1 proti placebo) se snížením rizika přibližně o 50 % však naznačují, že účinek na celkové přežití se jeví jako pravděpodobný.

Do analýzy přínosů a rizik byly rovněž zahrnuty aspekty kvality života. Jelikož jsou tato data obvykle k dispozici jako nezávislá hodnocení a publikace, byla zohledněna v samostatné klíčové otázce s vhodnou strategií vyhledávání.

Adjuvantní léčba stadií III/IV (NED)

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
2.29 Adjuvantní léčba anti-PD1 protilátkou by měla být nabídnuta pacientům s melanomem ve stadiu IIIA-D dle AJCC 8.	1b	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
2.30 Adjuvantní léčba BRAf a MEK inhibitory by měla být nabídnuta pacientům s melanomem ve stadiu IIIA-D dle AJCC 8 a potvrzenou mutací BRAf V600E nebo V600K.	1b	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

2.31 Adjuvantní léčba anti-PD1 protilátkou **by měla být nabídnuta** pacientům s melanomem stadia IV (NED) dle AJCC 8.

1b

A

⊕⊕⊕⊕

↑↑

Léčba inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce

U adjuvantní léčby stadia III s použitím inhibitorů anti-PD-1 byly hodnoceny celkem dvě randomizované studie.^{249,250} Jedna studie také zahrnovala pacienty ve stadiu IV po úplné metastazektomii.²⁵⁰

V první studii (Checkmate 238) byl hodnocen nivolumab oproti inhibitoru CTLA-4 ipilimumabu.²⁵¹ Do této studie byli zahrnuti pacienti s maligním melanomem v resekovaném stadiu IIIB, IIIC nebo IV (AJCC 2009). Pacienti byli léčeni nivolumabem v dávce 3 mg na kilogram tělesné hmotnosti každé 2 týdny po dobu 1 roku nebo ipilimumabem v dávce 10 mg na kilogram tělesné hmotnosti 4krát každé 3 týdny a poté každých 12 týdnů celkem 1 rok, nebo dokud se neobjevily nepříjemné nežádoucí účinky nebo nedošlo k relapsu.

Druhá studie (KEYNOTE-054) porovnávala pembrolizumab s terapií placebem.²⁵² Do studie byli zahrnuti pacienti ve stadiích IIIA až IIIC, kteří měli minimální průměr v postižené lymfatické uzlině > 1 mm ve stadiu N1a. Pacienti ve stadiu IIIB a IIIC neměli in-tranzitní metastázy. Pacienti byli léčeni pembrolizumabem 200 mg každé 3 týdny nebo placebem po dobu jednoho roku, nebo dokud se neobjevily nepříjemné nežádoucí účinky nebo nedošlo k relapsu.

Medián doby sledování u studie Checkmate 238 byl 51,0 měsíců a u studie KEYNOTE-054 byl 42,3 měsíců.

Výsledky přežití bez vzdálených metastáz bylo možné analyzovat jak pro nivolumab oproti ipilimumabu, tak pro pembrolizumab oproti placebo. Pacienti léčení nivolumabem vykazovali lepší přežití bez vzdálených metastáz než pacienti léčení ipilimumabem (142 příhod u 370 pacientů [38,4 %] a 160 příhod u 366 pacientů [43,7 %]). HR pro přežití bez vzdálených metastáz nebo smrt bylo 0,79 (95% CI, 0,63–0,99). Medián přežití bez vzdálených metastáz dosud nebyl dosažen pro skupinu s nivolumabem, ve skupině s ipilimumabem dosahoval 52,9 měsíců.

Adjuvantní léčba ipilimumabem prokázala významnou výhodu oproti pacientům léčeným placebem.²⁵³ Při mediánu sledování 6,9 let vykazovali pacienti léčení ipilimumabem významný přínos pro přežití (HR = 0,73; 95% interval spolehlivosti [CI], 0,60–0,89; p = 0,002) a zlepšený interval bez vzdálených metastáz (HR = 0,76; 95,0% CI, 0,64–0,90; p = 0,002). V této souvislosti je třeba vyhodnotit výsledky studie Checkmate 238 s nivolumabem oproti ipilimumabu.

Pokud jde o přežití bez relapsu (RFS), jak studie s nivolumabem oproti ipilimumabu, tak studie s pembrolizumabem oproti placebo ukazují významné rozdíly u pacientů léčených anti-PD-1.

Ve studii Checkmate 238 vykazovali pacienti léčení nivolumabem významně lepší přežití bez relapsu ve srovnání se skupinou léčenou ipilimumabem (HR = 0,71; 95% CI, 0,60–0,86; p < 0,0003). Ve skupině s nivolumabem došlo k relapsu u 212 ze 453 pacientů (46,8 %) ve srovnání s 253 ze 453 pacientů (55,8 %) ve skupině léčené ipilimumabem. 4letá míra RFS byla 51,7 % (95% interval spolehlivosti [CI], 45,8–56,3) ve skupině s nivolumabem a 41,2 % (95% CI, 36,4–45,9) ve skupině s ipilimumabem.

Ve skupině s nivolumabem došlo k úmrtí u 100 ze 453 pacientů (22,1 %) ve srovnání s 111 ze 453 pacientů (24,5 %) ve skupině léčené ipilimumabem HR 0,87 (95% CI, 0,66–1,14; $p = 0,31$). 4leté celkové přežití dosahovalo 77,9 % (95% CI, 73,7–81,5) ve skupině s nivolumabem a 76,6 % (95% CI, 72,2–80,3) ve skupině s ipilimumabem.

V adjuvantní studii u pacientů léčených ipilimumabem oproti placebo byl přínos RFS prokázán také u pacientů léčených ipilimumabem.²⁵³ Při medianu sledování 6,9 let měla skupina s ipilimumabem významně zlepšený interval bez rekurence (HR = 0,75; CI 0,63–0,88; $p < 0,001$). V této souvislosti je třeba vyhodnotit výsledky studie Checkmate 238 s nivolumabem oproti ipilimumabu.

Ve studii KEYNOTE-054 bylo RFS významně delší ve skupině s pembrolizumabem než u pacientů léčených placebem (HR = 0,59; 95% CI, 0,49–0,70; $p < 0,0001$). Ve skupině s pembrolizumabem došlo k relapsu u 203 z 514 pacientů (39,0 %) ve srovnání se skupinou s placebem, kde mělo relaps 288 z 505 pacientů (57,0 %). RFS ve 42 měsících činilo 59,8 % (95% CI, 55,3–64,1) ve skupině s pembrolizumabem a 41,4 % (95% CI, 0,0–45,8) ve skupině s placebem. Rovněž DMFS bylo významně delší ve skupině s pembrolizumabem než u pacientů léčených placebem (HR 0,60; 95% CI, 0,49–0,73; $p < 0,0001$). Pacienti léčení pembrolizumabem vykazovali lepší přežití bez vzdálených metastáz než pacienti na placebo (173 příhod u 514 pacientů [34,0 %] a 245 příhod u 505 pacientů [49,0 %]). HR pro přežití bez vzdálených metastáz nebo smrt bylo 0,60 (95% CI, 0,49–0,73). DMFS ve 42 měsících činilo 65,3 % (95% CI, 60,9–69,5) ve skupině s pembrolizumabem a 49,4 % (95% CI, 44,8–53,8) ve skupině s placebem. Medián přežití bez vzdálených metastáz doposud nebyl dosažen ani pro jednu skupinu. Doposud nebyla publikována data k celkovému přežití.

Ve studii Checkmate 238 uvedlo 14,4 % pacientů toxicitu stupně 3 nebo 4 v skupině s nivolumabem. Léčba byla předčasně přerušena kvůli nežádoucím účinkům u 9,7 % všech případů ve skupině s nivolumabem.

Ve studii KEYNOTE-054 uvedlo 14,7 % pacientů toxicitu stupně 3–5, včetně úmrtí souvisejícího s terapií. Léčba byla předčasně přerušena kvůli nežádoucím účinkům u 13,8 % všech případů ve skupině s pembrolizumabem.

Obě randomizované studie s anti-PD-1 protilátkami nivolumabem a pembrolizumabem prokázaly významný přínos pro přežití bez relapsu oproti ipilimumabu a placebo. Snížení rizika bylo 29 % pro nivolumab oproti ipilimumabu a 41 % pro pembrolizumab oproti placebo. Randomizovaná studie provedená s nivolumabem v porovnání s ipilimumabem také ukázala významné zlepšení v přežití bez vzdálených metastáz (0,79 [95% CI, 0,63–0,99]). Podíl pacientů s mutací BRAF byl v každé studii přibližně 40 %. Rozdíl v účinnosti u pacientů s mutací BRAF nebo u pacientů divokého typu BRAF nebyl v analýzách podskupin prokázán.

Přes potenciální nebezpečí ohrožení života a trvalých nežádoucích účinků se zmíněným snížením rizika hovoří přínos pro aplikaci terapie.

Autoři předpokládají snížení rizika o 43 % u pembrolizumabu (oproti placebo) a 29 % u nivolumabu (oproti ipilimumabu), pokud jde o přežití bez relapsu, jenž má tak silný dopad, že lze očekávat také zlepšení celkového přežití. Podle názoru autorů je poměr přínosů a rizik jasně vyvážen pozitivními účinky léčiv. Proto bylo navrženo silné doporučení konsensu.

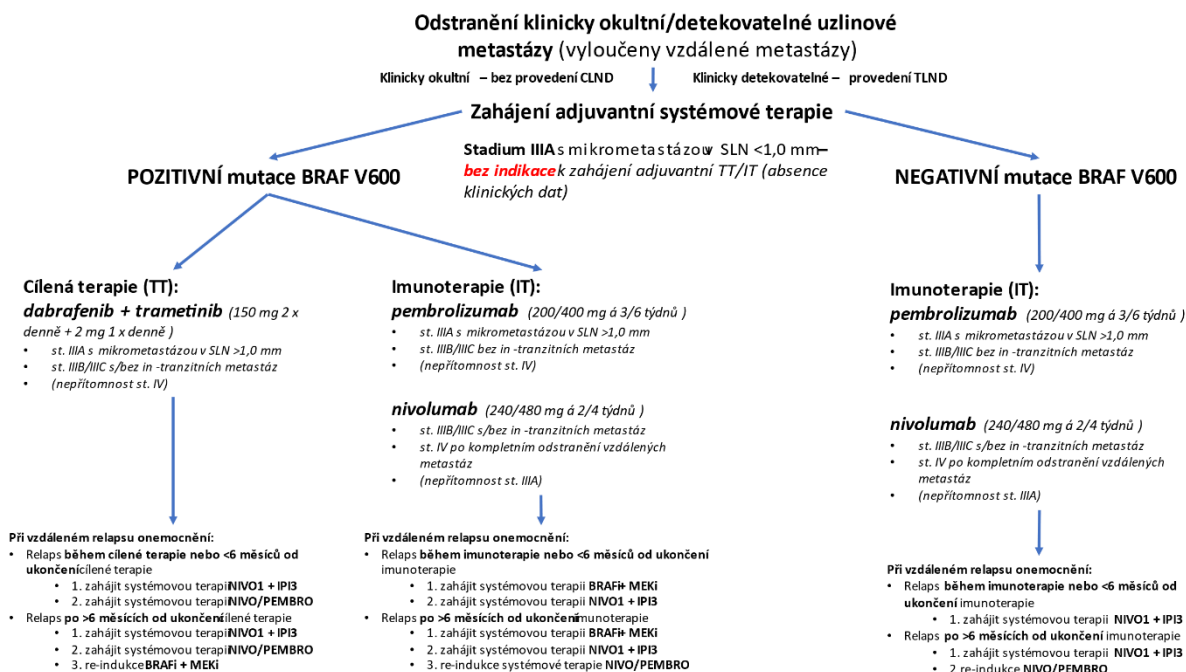
Léčba BRAF/MEK inhibitory

Pro adjuvantní terapii inhibitory BRAF a MEK jsou k dispozici dvě prospektivní randomizované studie s kontrolní skupinou s placebem.^{254,255} Jedna studie zkoumala kombinované podávání inhibitorů BRAF a MEK dabrafenibu a trametinibu²⁵⁴ a druhá studie zkoumala adjuvantní terapii samotným inhibitem BRAF vemurafenibem.²⁵⁵

Adjuvantní léčba dabrafenibem a trametinibem

V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3 COMBI-AD²⁵⁶ pacienti ve stadiích IIIA (minimální průměr v postižené lymfatické uzlině > 1 mm) až IIIC (AJCC 2009) s mutací BRAF V600E nebo V600K dostávali 150 mg dabrafenibu 2× denně a 2 mg trametinibu 1× denně po dobu 12 měsíců, nebo srovnatelnou léčbu placebem. Do studie byli zahrnuti pacienti s in-tranzitními metastázami (12 % v léčebném rameni, 8 % v rameni s placebem). Celkově bylo zahrnuto 870 pacientů, z nichž 438 dostávalo dabrafenib + trametinib a 432 dostávalo placebo. Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez relapsu; sekundárními cílovými parametry bylo celkové přežití, přežití bez vzdálených metastáz a snášenlivost. Po mediánu doby sledování 59 měsíců byla pětiletá pravděpodobnost přežití bez relapsu 52 % v léčebném rameni a 36 % v rameni s placebem (HR pro relaps nebo smrt 0,51; 95% CI 0,42–0,61). Pětiletá pravděpodobnost přežití bez vzdáleného relapsu byla v léčebném rameni 65 % (95% CI 0,61–0,71) a 54 % v rameni s placebem (95% CI 0,49–0,60), HR = 0,55 (95% CI 0,44–0,70). Tříletá pravděpodobnost celkového přežití byla 86 % v léčebném rameni a 77 % v rameni s placebem (HR = 0,57; 95% CI, 0,42–0,79; p = 0,0006). Nejběžnějšími nežádoucími účinky kombinované léčby byly pyrexie (všechny stupně, 63 %; stupeň 3 nebo 4, 5 %), únava (všechny stupně, 47 %; stupeň 3 nebo 4, 4 %) a nevolnost (všechny stupně, 40 %; stupeň 3 nebo 4, < 1 %). V léčebném rameni s kombinovanou léčbou došlo u 26 % pacientů k nežádoucím účinkům, které vedly k přerušení léčby, zatímco v případě placebového ramene tomu tak bylo pouze u 3 % pacientů. Navzdory této zjevně vysoké míře přerušení terapie, hovoří přínos se snížením rizika relapsu onemocnění a úmrtí na melanom o 46 % a 45 % pro aplikaci terapie. Tříleté celkové přežití bylo 86 % ve skupině s kombinovanou léčbou a 77 % ve skupině s placebem. Rozdíl odpovídá absolutnímu snížení rizika o 9 %. Open-label adjuvantní multicentrická klinická studie fáze IIIb COMBI-Aplus²⁵⁷ se zaměřila na management pyrexie u pacientů s loko-regionálně pokročilým maligním melanomem ve stadiích IIIA (minimální průměr v postižené lymfatické uzlině > 1 mm) až IIID (AJCC 8) s mutací BRAF V600E nebo V600K, kteří dostávali 150 mg dabrafenibu 2× denně a 2 mg trametinibu 1× denně po dobu 12 měsíců. Studie zařadila celkem 552 pacientů. Primárním cílem studie bylo snížení výskytu pyrexie stupně 3–4, hospitalizace v důsledku pyrexie a přerušení terapie v důsledku pyrexie, při novém managementu tohoto nežádoucího účinku ve srovnání s historickými daty klinické studie COMBI-AD. Studie COMBI-Aplus dosáhla během sledování svého primárního cíle tedy snížení výskytu pyrexie jakéhokoliv stupně závažnosti 67,8 % (vs COMBI-AD 63,0 %), stupně závažnosti 3–4 3,8 % (vs COMBI-AD 5,0 %), vedoucí k hospitalizaci 4,3 % (vs COMBI-AD 10,6 %) a konečně vedoucí k přerušení terapie 2,4 % (vs COMBI-AD 8,7 %). Dle dat z klinické studie COMBI-Aplus tedy došlo ke zlepšení bezpečnostního profilu (snížení výskytu pyrexie) a míry tolerance při zachování účinnosti kombinace dabrafenib a trametinib v adjuvantním režimu. V klinické studii COMBI-Aplus bylo dosaženo 12měsíční přežívání bez relapsu choroby 91,8 % [95 % CI, 89,0–93,9], což představuje výsledek srovnatelný s klinickou studií COMBI-AD (88 %).

Obrázek 4. Adjuvantní terapie melanomu ve st. IIIA-IIIc dle AJCC 7^{74,75,77,78,258,259}



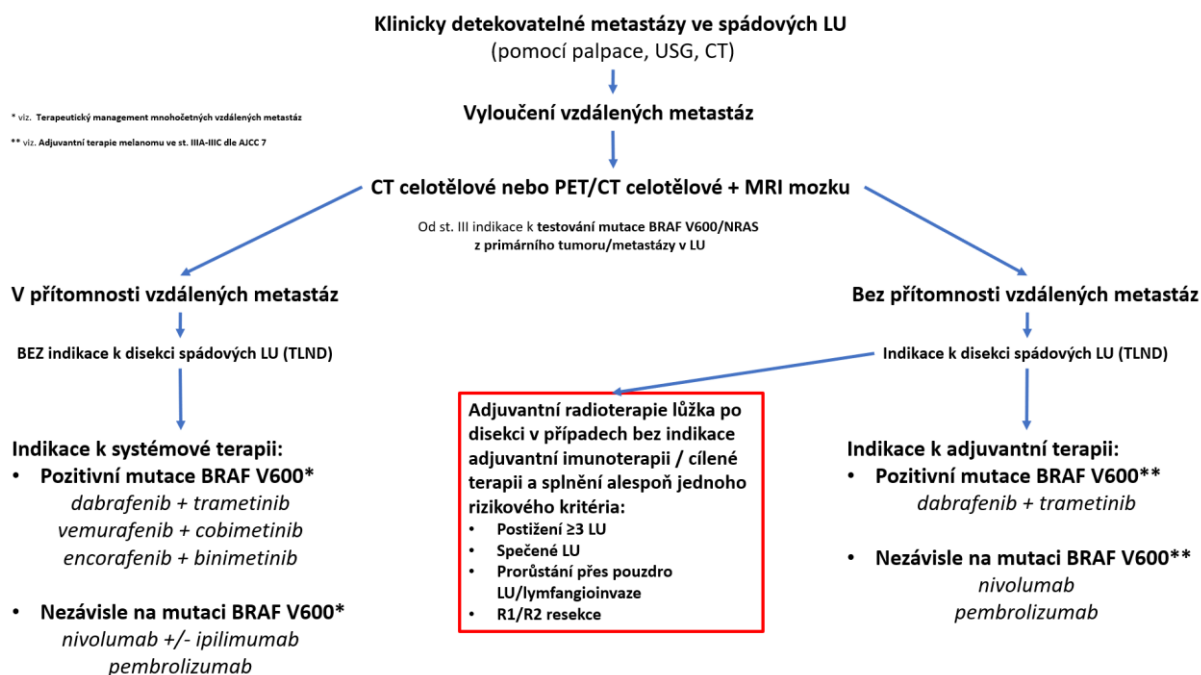
Tabulka 20.15 Přehled současných možností adjuvantní terapie melanomu^{251–253,260,261}

Indikace	Limitace indikace	Typ terapie	Název léku	Studie	Registrované dávkování	Účinnost	Délka terapie	Toxicita	Nejčastější AE/TRAE	Hodnocení efektu terapie
Maligní melanom ve st. III po odstranění metastáz		anti CTLA-4	ipilimumab (Yervoy)	EORTC 18071, US Intergroup E1609	10 mg/kg těl. hm. inf. i.v. na 90 min. á 3 týdny (celkem 4x) poté 10 mg/kg těl. hm. inf. i.v. na 90 min. á 12 týdnů	7leté RFS 39,2 % vs 30,9 % (PCO), OS 60 % vs 51,3 % (PCO), DMFS 44,5 % vs 36,9 % (PCO)	až 3 roky	TRAE jakéhokoliv stupně 94,1 %, TRAE stupně 3/4 45,4 %, TRAE vedoucí k přerušení terapie 48,0 %, ir-TRAE jakéhokoliv stupně 90,4 %, stupně 3/4 41,6 %	Exantémy, pruritus, únava, myalgie, artralgie, elevace jaterních transamináz, kolitida, průjem, imunitně podmíněné TRAE	Minimálně á 12 týdnů pomocí CT a MRI vyšetření (pro ověření disease-free statusu)
Maligní melanom s postižením LU nebo metastázami po kompletní resekci		anti PD-1	nivolumab (Opdivo)	CheckMate 238	240 mg inf. i.v. na 30 min. á 2 týdny nebo 480 mg inf. i.v. na 60 min. á 4 týdny	4leté RFS 52 % vs 41 % (ipilimumab), OS 78 % vs 77 % (ipilimumab), DMFS 59 % vs 53 % (ipilimumab)	12 měsíců	TRAE jakéhokoliv stupně v 85,0 %, TRAE stupně ≥3 14,0 %, TRAE vedoucí k přerušení terapie 8,0 %	Bolest hlavy, pyrexie, nauzea, zvracení, nechutenství, zažívací obtíže, průjem, zácpa, bolesti kloubů a svalů, únava, elevace transamináz, anémie, imunitně podmíněné TRAE	

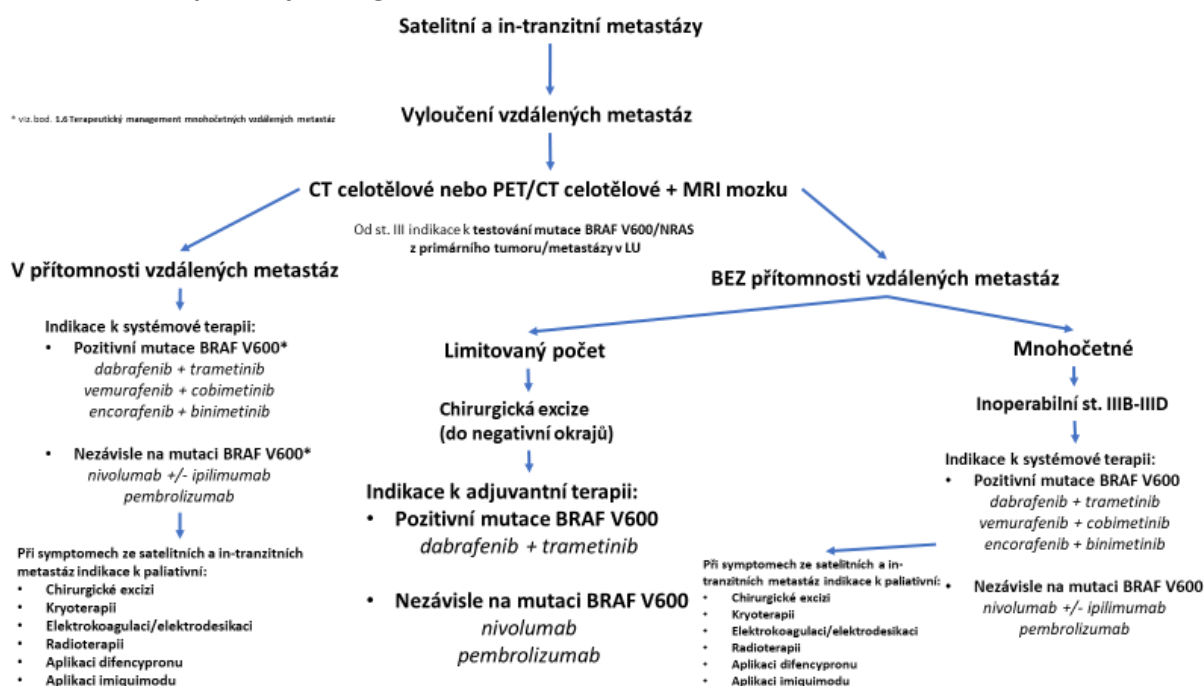
<p>Maligní melanom ve st. III s postižením spádových LU po kompletní resekci</p>			<p>pembrolizumab (Keytruda)</p>	<p>EORTC 1325/KEYNOTE 54</p>	<p>200 mg inf. i.v. na 30 min. á 3 týdny nebo 400 mg inf. i.v. na 30 min. á 6 týdnů</p>	<p>3,5leté RFS 60 % vs 41 % (PCO), OS (není dostupné), DMFS 65 % vs 49 % (PCO)</p>		<p>TRAE jakéhokoliv stupně 77,8 %, TRAE stupně ≥3 14,7 %, TRAE vedoucí k přerušení terapie 13,0 %, ir-TRAE jakéhokoliv stupně 37,3 % z toho stupeň ≥3 7,1 %</p>	<p>Bolest hlavy, pyrexie, nauzea, zvracení, nechutenství, zažívací obtíže, průjem, zácpa, bolesti kloubů a svalů, únava, elevace transamináz, anémie, imunitně podmíněné TRAE</p>	
<p>Maligní melanom ve st. III s postižením spádových LU po kompletní resekci</p>	<p>Pozitivita mutace BRAF V600</p>	<p>BRAFⁱ + MEKⁱ</p>	<p>dabrafenib (Tafinlar) + trametinib (Mekinist)</p>	<p>COMBI-AD</p>	<p>dabrafenib 150 mg 2x denně + trametinib 2 mg 1x denně</p>	<p>5leté RFS 52 % vs 36 % (PCO), OS (není dostupné), DMFS 65 % vs 54 % (PCO)</p>		<p>AE jakéhokoliv stupně 97 %, AE stupně 3/4 41 %, AE vedoucí k ukončení terapie 26 % případů, AE vedoucí k redukcí dávky medikace 38 %, AE vedoucí k přerušení terapie 66 %</p>	<p>Pyrexie, nauzea, průjem, únava, hypertenze, anémie, leukopenie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, bolesti hlavy, snížení ejekční frakce, kašel, pruritus</p>	

2.5. Algoritmus lokoregionálních metastáz

Obrázek 5. Chirurgický management uzlinových metastáz^{75,76,78,200,258}



Obrázek 6. Terapeutický management satelitních a in-tranzitních metastáz^{75,77,78,258,259}



3. Diagnostika a terapie vzdálených metastáz[†]

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 21).

Tabulka 21. 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	⊕⊕⊕⊕	↑↑
<i>Síla doporučení: 100 %.</i>					
<i>*PET/CT, CT, MRI (celotělové)</i>					

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

CT u pacientů s podezřením na vzdálené metastázy

Autoři Xing a kol. v metaanalýze prokázali, že PET/CT je nejcitlivější a nejspecifičtější 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

[†] V tomto bodě odkazujeme na obecná doporučení, která jsou podrobně popsána v „doporučeném postupu S3 ohledně paliativní péče o pacienty s nevléčitelnou rakovinou“ publikovaných v květnu 2015 (registrační číslo AWMF: 128/0010L) (http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/1280010L_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.

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.

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 specifitu pro detekci vzdálených metastáz ve srovnání se standardním CT vyšetření. Senzitivita PET/CT vyšetření dosahovala 42 % (95% CI, 15–72 %) oproti senzitivě standardního CT vyšetření 25 % (95% CI, 5–57 %). Specifita PET/CT vyšetření 93 % (95% CI, 81–99 %) přitom odpovídala 93 % (95% CI, 81–99 %) specifitě standardního CT vyšetření. PET/CT rovněž prokázalo vyšší senzitivitu a specifitu 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 specifita 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 senzitivě pouhých 68 % u standardního CT vyšetření. Na druhou stranu specifita PET/CT vyšetření 88 % (95% CI, 76–95 %) byla shodná se specifitou 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.

V přehledu byla citlivost skeletální scintigrafie u různých nádorů hlášena mezi 70–91,2 % a specificita 54–78 %.²⁶³ V budoucnu mohou klasickou scintigrafii nahradit jiné diagnostické metody, jako je PET-CT, PET-MR nebo jednofotonové emisní celotělové CT vyšetření.

S100B a LDH u pacientů s podezřením na vzdálené metastázy

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.11 S100B by mělo být stanoveno u pacientů se suspektními nebo s potvrzenými vzdálenými metastázami maligního melanomu.	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
3.12 LDH musí být stanoveno jako součást AJCC klasifikace u pacientů s podezřením nebo s potvrzenými vzdálenými metastázami maligního melanomu.	1b	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

S100B

Metaanalýza provedená Mocellinem ukázala, že pozitivita S100B u pacientů s maligním melanomem (stadium I–IV) představuje významně zvýšené riziko zhoršeného přežití (HR = 2,23; p > 0,0001). Ve studiích s pacienty s melanomem stadia IV (na rozdíl od studií s pacienty se stadiem I–III) byla pozorována relevantní heterogenita. Meta-riziko však bylo vždy významně vyšší u pacientů pozitivně testovaných na S100B, bez ohledu na podskupinu.¹⁰⁴ Byla potvrzena pozitivní korelace mezi fází TNM a pozitivitou sérových markerů. Podíl pacientů pozitivně testovaných na S100B je významně vyšší než ve studiích se samotnými pacienty ve stadiu I–III (13,4 %), ve stadiu I–IV (28,3 %) a ve stadiu IV (41,8 %) (p < 0,0001). Významnou korelaci hodnot S100B a stadia nádoru prokázali také autoři Paschen a kol. v prognostické studii s 208 pacienty (54 ve stadiu III, 129 ve stadiu IV) (p < 0,0001).²⁶⁴ V literatuře existují různé údaje o citlivosti S100B ve stadiu IV. V diagnostické a prognostické studii, ve které byly zkoumány vzorky krve od 90 pacientů s histologicky prokázanými melanomovými metastázami, byla citlivost 94,1 %. V předchozí studii byla citlivost 89,4 % a specificita 84,8 %.²⁶⁵ Autoři Schultz a kol. zjistili citlivost S100B 69 % při mezní hodnotě 0,3 ug/l;²⁰⁶ autoři Brouard s kol. zjistili citlivost 86 %.²⁶⁶

Pokud existuje prokázaná korelace se stadiem onemocnění, měl by být S100B stanoven u pacientů s podezřením nebo známkou vzdálených metastáz.

LDH

Několik studií prokázalo význam LDH jako prognostického parametru u pokročilého melanomu.

Podle aktuální klasifikace AJCC^{3,4} by mělo být LDH stanoveno zpravidla při vstupu do stadia IV. Data z databáze AJCC pro staging melanomu z roku 2008 identifikovala zvýšené hladiny LDH u pacientů ve stadiu IV jako vysoce významné a nezávislé prognostické parametry pro přežití. Jednoletá a dvouletá míra přežití u pacientů ve stadiu IV s normálními hladinami LDH v séru při diagnostice byla 65 %, respektive 40 %, ve srovnání s 32 % a 18 % u pacientů se zvýšenými hladinami LDH v séru ($p < 0,0001$).

Korelace mezi zvyšujícími se hladinami LDH v séru (i když v normálním rozmezí) a horším přežitím byla prokázána také při hodnocení dvou velkých randomizovaných studií s pacienty s pokročilým melanomem (Oblimersen GM301 [n = 760], EORTC 18951 [n = 325]).²⁶⁷

Autoři Deichmann a kol.²⁶⁸ zkoumali sérové hladiny různých nádorových markerů s ohledem na jejich potenciál rozlišovat mezi progresivními a neprogresivními chorobami melanomu. Byly hodnoceny údaje od 71 po sobě jdoucích pacientů ve stadiu IV. U LDH byla citlivost na progresivní onemocnění 79 % (S100B 91 %) a specificita 92 % (S100B 76 %). V regresní analýze byl LDH jediným statisticky významným markerem progresivního onemocnění.²⁶⁸

3.2. Diagnostika melanomu neznámého origa

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.13 V případě detekce melanomu neznámého origa, s metastatickým postižením lymfatických uzlin nebo s přítomností vzdálených metastáz je vhodné zvážit vyloučení mimokožního primárního melanomu.		EK 100 %		EK

Pacienti s melanomem neznámého origa mají obvykle uzlinový rozsev, metastázu do měkkých tkání anebo rozsáhlý systémový rozsev. Při absenci primárního nádoru se diagnostika stanoví histopatologickým vyšetřením metastázy v lymfatických uzlinách nebo kožní metastázy klinicky připomínající primární melanom. Klinické, oftalmologické, otorhinologické, gastroscopické, kolonoskopické a gynekologické vyšetření při hledání primárního origa v oku, vnitřním uchu, dutině ústní, nosní a vedlejších nosních dutinách nebo případně střevního traktu a urogenitálního traktu však obvykle nic neodhalí.²⁶⁹ Detekovatelné metastázy v lymfatických uzlinách anebo vzdálené metastázy by měly být léčeny „optimálně“ dle pokynů KDP, bez ohledu na chybějící primární tumor. Rovněž vstupní staging onemocnění by se měl řídit standardy pro melanom stadia III a IV.^{270–272}

U některých pacientů může být primární nádor skrytý jinde než na kůži, např. v oblasti oka, ucha, nosní a ústní dutiny, vedlejších nosních dutin, střevním a urogenitálním traktu. U většiny pacientů je však pravděpodobné, že byl primární nádor zničen imunitním systémem hostitele pomocí aktivovaných lymfocytů.^{270,272} Je možné, že úplná regrese nastane u 10–20 % melanomů, i když lze diagnostikovat pouze ta nádorová onemocnění, u kterých primární nádor metastázoval (přibližně 5 % melanomů). Dvě studie prokázaly lepší 5letou²⁷³ a 1letou míru přežití²⁷⁴ u pacientů s melanomem neznámého origa než u pacientů s prokázaným origem. To naznačuje lepší interakci mezi hostitelem a nádorem u pacientů s těmito melanomy. FDG-PET/CT detekuje další metastázy melanomu během stagingu pacientů s nádory neznámého origa u přibližně 30 % pacientů; míra falešně pozitivních nálezů PET/CT je přibližně 5 %.²⁷⁵

3.3. Molekulární diagnostika

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.14 Od stadia IIIA by měly být stanoveny mutace (BRAF, NRAS, TERT u BRAFwt, c-kit u akrolentiginózních melanomů a slizničních melanomů). Specifické léky jsou dostupné pro BRAF, NRAS a c-kit mutované melanomy.	EK 100 %		EK	

V terapii metastatického melanomu se stále více používají nové a účinné léky, které specificky inhibují mutaci aktivujících onkogenů. Předpokladem pro podávání těchto léčiv je molekulárně biologická detekce odpovídající mutace, kterou lze provést z materiálu v parafinovém bločku. Vzhledem k tomu, že se tyto moderní léky v současné době používají nejen u inoperabilních pokročilých nebo metastatických melanomů, ale také v adjuvantním režimu pro loko-regionálně pokročilé melanomy ve stadiu III, by mělo být testování mutací aktivujících onkogenů indikováno již od st. IIIA.²⁷⁶ Testování se nejlépe provádí na čerstvé tkáni z metastázy nebo z primárního tumoru, aby se zajistilo, že nádor, který má být léčen, rovněž nese stejnou mutaci.

Nejčastěji mutovaným onkogenem u maligních melanomů je BRAF, který je detekovatelný asi u 50 % primárních melanomů.²⁷⁷

Aktivující mutace NRAS může být detekována u přibližně 15 % maligních melanomů. BRAF pozitivita vylučuje mutaci NRAS, takže BRAF negativní pacienti by měli být poté vždy testováni na mutaci NRAS²⁷⁸ v rámci podrobné diagnostiky.

U asi 5 % akrolentiginózních a slizničních melanomů je přítomna aktivující mutace genu KIT. Testování odpovídající mutace by mělo být omezeno pouze na podskupinu těchto melanomů.^{279,280}

3.4. Chirurgická léčba vzdálených metastáz

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.15 Pokud je metastazektomie technicky proveditelná s dosažením R0 resekce, měla by se zvážit pokud: <ul style="list-style-type: none"> je plánováno následné nasazení moderní adjuvantní terapie se nepředpokládají žádné nepřijatelné funkční deficity (mutace pacienta) existují pozitivní prediktivní faktory pro lokální zákrok (nízký počet metastáz, dlouhý interval bez metastáz) jiné terapeutické metody jsou vyčerpané nebo méně slibné 	2b	B	⊕⊕⊖⊖	↑?

O chirurgické léčbě vzdálených metastáz u maligního melanomu nejsou k dispozici žádné údaje z randomizovaných studií. Před stanovením indikace pro chirurgický zákrok by měl být zřejmý rozsah metastatického postižení, např. pomocí zobrazovacích metod – PET/CT.^{281–284}

Indikace pro chirurgický zákrok by měla být stejná pro všechna místa metastáz.

Ve všech analyzovaných místech metastáz (plíce, nadledviny, tenké střevo, játra, mozek) se ukázalo, že kromě délky intervalu bez metastáz byl prognosticky relevantní i jejich počet a počáteční stadium

tumoru.^{285,286} Tyto adjuvantní parametry biologického chování nádoru poskytují užitečné informace, které jsou začleněny do rozhodovacího procesu pro indikaci resekce metastázy.

Podrobnější údaje lze nalézt pro lokalizace metastáz uvedené níže.

Plicní metastázy

Metastázy v plicích jsou zjistitelné přibližně u 13 % až 19 % ze všech pacientů s maligním melanomem.^{284,287} Míra přežití po 2 letech je 14 %; po 5 letech bylo 6 % pacientů stále naživu.²⁸⁴ Retrospektivní studie ukázaly, že pacienti s úplnou resekci (R0) plicních metastáz melanomu dosáhli 5leté míry přežití ve 21 %²⁸⁴ až 33 %.^{281,288,289} Naproti tomu neúplná resekce (R1, R2) měla 5letou míru přežití pouze 13 %²⁸⁴ nebo 0 %.²⁸¹

Viscerální metastázy

Četnost viscerálních metastáz je u pacientů ve stadiu IV až 28 %. Test okultního krvácení může být užitečný při hledání metastáz u této skupiny pacientů.²⁹⁰ Při intestinálních metastázách může dojít k potenciální kompletní resekci s nízkou morbiditou až v 63 % případů. Medián doby přežití u pacientů s R0 resekci je až 24 měsíců a medián doby bez onemocnění je až 13,1 měsíců.^{286,291} Pro rozhodnutí o resekci má velký význam očekávaná složitost intervence a potenciální morbidita.

Mozkové metastázy

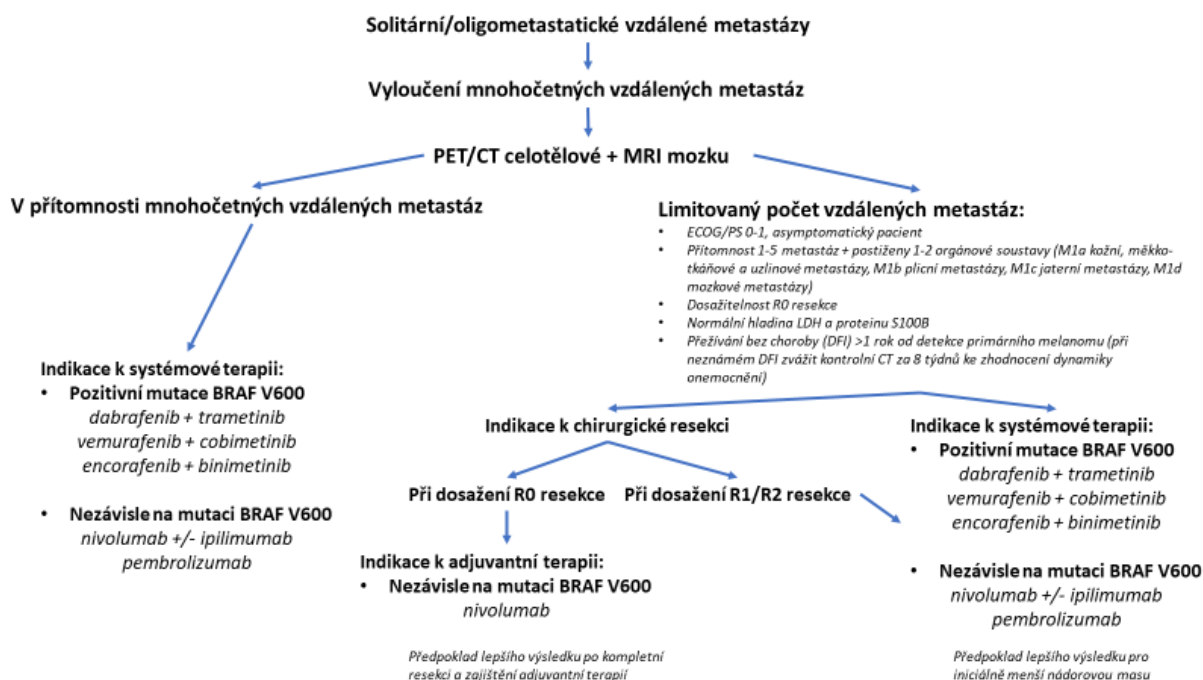
U pacientů s mozkovými metastázami z melanomu se doporučuje resekce, pokud jsou detekovány jednotlivé mozkové metastázy a je-li pacient v dobrém celkovém stavu nebo bez extrakraniálního onemocnění.

Jiné lokalizace metastáz

Po resekci jaterních metastáz u maligního melanomu byl hlášen medián doby přežití 28 měsíců s příslušnými indikacemi.²⁹² Bylo opakovaně pozorováno dlouhodobé přežití po dobu více než 5 let. V analýze pacientů se solitárními metastázami nadledvin bylo dosaženo průměrného přežití 60 měsíců.²⁹³

V paliativní situaci je možné odchýlení od požadavků uvedených v doporučení, pokud je intervence zaměřena na výrazné zlepšení kvality života.

Obrázek 7. Terapeutický management limitovaného počtu vzdálených metastáz^{75,77,78,259,294–297}



3.5. Systémová léčba stadia IV

Adjuvantní léčba po metastazektomii

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.16 Po kompletní metastazektomii je vhodné zahájit adjuvantní imunoterapii nivolumabem, pokud tato terapie není kontraindikována.	EK	100 %	EK	

Na základě dosavadních publikovaných dat z adjuvantní klinické studie CheckMate-238 je vhodné po provedení kompletní metastazektomie zahájení adjuvantní imunoterapie nivolumabem na standardní dobu 12 kalendářních měsíců. Klinická studie CheckMate-238 prokázala, při mediánu sledování 51 měsíců u pacientů ve st. IV po kompletní resekci vzdálených metastáz, kteří byli léčeni nivolumabem 4leté RFS 48,6 %. Naproti tomu pacienti léčení ipilimumabem dosáhli 4leté RFS pouze 37,8 % (HR = 0,74 [95CI, 0,49–1,11]). Nivolumab byl podáván v dávce 3mg/kg každé 2 týdny.²⁵¹

Léčba inhibitory BRAF a MEK

Mutace BRAF jsou detekovány u 40–60 % melanomů.²⁹⁸ 90 % těchto mutací vede k aminokyselinové výměně valinu (V) za glutamát (E) (BRAFFV600E). Jiné mutace citlivé na BRAF inhibitor, jako je BRAF V600K, nejsou tak časté. Mutace vede ke konstitutivní aktivaci signální dráhy transdukce RAF-MEK-ERK, která je zodpovědná za rozvoj a progresi melanomu.

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.17 Pacienti s BRAF-V600 mutací musí být léčeni kombinací BRAF a MEK inhibitoru nebo inhibitory kontrolních bodů	1b	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

90

(monoterapie PD-1 nebo terapie protilátkami PD-1 + CTLA-4). V současné době nejsou k dispozici žádné údaje o nejlepší sekvenci léčby BRAF/MEK inhibitory a inhibitory kontrolních bodů.				
---	--	--	--	--

Výsledky čtyř studií fáze III s inhibitory BRAF a/nebo MEK u pacientů s mutovaným BRAFV600, neoperovatelným melanomem stadia III nebo IV byly k dispozici v publikacích do února 2022.

Poolovaná data ze 2 randomizovaných studií fáze III (COMBI-d 211 pacientů a COMBI-v 352 pacientů), do kterých bylo zařazeno celkem 563 pacientů s pokročilým inoperabilním nebo metastatickým melanomem s pozitivní BRAF V600 mutací, prokázala při mediánu sledování 22 měsíců 5leté RFS 19 % u pacientů na kombinaci dabrafenib 150mg 2 x denně perorálně a trametinib 2 mg 1x denně perorálně přitom bylo dosaženo 5leté OS 34 %. Medián PFS a OS dosahoval 11,1 (95% CI, 9,5–12,8) měsíců a 25,9 měsíců (95% CI, 22,6–31,5).²⁹⁹

COMBI-d je multicentrická dvojitě zaslepená randomizovaná klinická studie fáze III s celkem 423 pacienty s BRAF-V600E/V600K mutovaným metastatickým melanomem. Do ramene s kombinací dabrafenibu (150 mg 2x denně perorálně) a trametinibu (2 mg 1x denně perorálně) bylo zařazeno 211 pacientů ve srovnání s druhým ramenem, ve kterém bylo 212 pacientů léčeno monoterapií dabrafenibem (150 mg 2x denně perorálně).³⁰⁰ Kombinovaná léčba prokázala vyšší účinnost ve srovnání s monoterapií s mírou odpovědi 69 % oproti 53 %, medián přežití bez progresu byl 11 měsíců oproti 8,8 měsíců a medián celkového přežití byl 25,1 měsíců oproti 18,7 měsíců. Nežádoucí účinky stupně 3 nebo 4 (NCI-CTCAE) měly podobný výskyt v obou léčebných ramenech (32 % oproti 31 %), s výjimkou pyrexie, která převažovala v rameni s dabrafenibem a trametinibem ve srovnání s ramenem dabrafenib a placebo (52 % oproti 25 %). Hyperkeratóza, spinocelulární karcinom, nový primární melanom a další malignity byly méně časté u pacientů užívajících dabrafenib a trametinib ve srovnání s dabrafenibem a placebem.³⁰¹

Multicentrická dvojitě zaslepená klinická studie fáze III COMBI-v,³⁰² do které bylo začleněno 704 pacientů s BRAF-V600 mutovaným metastatickým melanomem léčených buď kombinací dabrafenibu (150 mg 2x denně perorálně) a trametinibu (2 mg 1x denně perorálně; celkem zařazeno 352 pacientů), nebo samotným vemurafenibem (960 mg 2x denně perorálně; celkem zařazeno 352 pacientů) prokázala, že ve srovnání s monoterapií dosáhla kombinovaná léčba významného zlepšení míry odpovědi (64 % oproti 51 %), mediánu přežití bez progresu (11,4 měsíců oproti 7,3 měsíců) a celkového přežití po 12 měsících (72 % oproti 65 %). Míra přerušení léčby kvůli nežádoucím účinkům byla podobná v obou léčebných ramenech, a to 13 % a 12 %. Nežádoucí účinky, které nejčastěji vedly k ukončení léčby, byla pyrexie (3 %) a snížení ejekční frakce (3 %) u dabrafenibu s trametinibem nebo artralgie (2 %) u vemurafenibu. Kombinace BRAF a MEK inhibitorů ve srovnání s monoterapií BRAF inhibitorem vedla k nižšímu výskytu keratoakantomů a spinocelulárních karcinomů (1 % oproti 18 %).

Multicentrická dvojitě zaslepená studie fáze III coBRIM,³⁰³ do které bylo zařazeno 577 pacientů s BRAF-V600 mutovaným metastatickým melanomem léčených kombinací BRAF inhibitoru vemurafenibu (960 mg 2x denně perorálně) s MEK inhibitorem kobimetinibem (60 mg 1x denně 21 dní a poté 7 dní bez léčby během 28. denního cyklu; celkem zařazeno 247 pacientů), nebo kombinací vemurafenibu a placebo (celkem zařazeno 248 pacientů), prokázala, že kombinovaná

léčba dosáhla statisticky významně lepších výsledků než monoterapie, s mírou odpovědi 68 % oproti 45 % a mediánem přežití bez progresu 12,6 (95% CI 9,5–14,8) měsíců oproti 7,2 (95% CI 5,6–7,5) měsíců. Rovněž bylo dosaženo mediánu celkového přežití 22,5 (95% CI, 20,3–28,8) měsíců pro kombinaci oproti 17,4 (95% CI, 15,0–19,8) měsíců pro monoterapii, při mediánu sledování 21,2 měsíců pro rameno s kombinací vemurafenibu a cobimetinibu a 16,6 měsíců pro monoterapii. V klinické studii coBRIM bylo dosaženo 5leté RFS a OS 14 % a 31 % u kombinované léčby oproti 10 % a 26 % u monoterapie. Kombinovaná léčba byla spojena s nevýznamně vyšším výskytem nežádoucích účinků stupně 3–4 (NCI-CTCAE), bez významného vlivu na míru přerušení léčby. Ve srovnání se samotným vemurafenibem se u vemurafenibu s kobimetinibem častěji vyskytly následující nežádoucí účinky: průjem (56 % oproti 28 %), nevolnost (40 % oproti 24 %), zvýšení kreatinínázy (31 % oproti 3 %), fotosenzitivita (28 % oproti 15 %), zvýšení aspartátaminotransferázy (22 % oproti 12 %), zvracení (21 % oproti 13 %), retinopatie (12 % oproti <1 %) a snížená míra ejakční frakce (8 % oproti 3 %). Při kombinované léčbě pak byly v menší míře pozorovány artralgie (32 % oproti 40 %), alopecie (15 % oproti 30 %), hyperkeratóza (10 % oproti 29 %), kožní papilom (4 % oproti 11 %), spinocelulární karcinom (3 % oproti 11 %) a keratoakantom (1 % oproti 10 %).³⁰⁴

Multicentrická dvojité zaslepená studie fáze III COLUMBUS,³⁰⁵ zahrnovala celkem 495 pacientů s BRAF-V600 mutovaným pokročilým inoperabilním nebo metastatickým melanomem, kteří byli nepředléčení nebo progredovali na první linii imunoterapie. Pacienti byli v rámci studie léčeni ve 3 ramenech kombinací BRAF inhibitoru encorafenibu (dávkování 450 mg 1x denně perorálně) s MEK inhibitorem binimetinibem (dávkování 45 mg 2 x denně; celkem zařazeno 192 pacientů), nebo monoterapií encorafenibem (dávkování 300 mg 1x denně; celkem zařazeno 194 pacientů) anebo monoterapií vemurafenibem (dávkování 960 mg 2x denně; celkem zařazeno 191 pacientů). Při minimálním sledování 65 měsíců bylo dosaženo pro kombinaci encorafenibu a binimetinibu, monoterapii encorafenibu a monoterapii vemurafenibu 5leté PFS 23 %, 19 % a 10 % a 5leté OS 35 %, 35 % a 21 %. Míra objektivní odpovědi byla 64 %, 52 % a 41 %. Nežádoucí účinky terapie, které se objevily u > 20 % pacientů na kombinaci encorafenibu a binimetinibu byly nauzea, průjem, zvracení, artralgie, únava, zvýšení hladiny kreatinínázy, bolesti hlavy, zácpa, astenie a pyrexie. Nežádoucí účinky stupně 3–4 (NCI-CTCAE), které byly detekovány u ≥2,5 % pacientů na kombinaci encorafenibu a binimetinibu, představovaly elevaci hladiny gama-glutamyl transferázy, zvýšení hladiny kreatinínázy, anemii, elevaci alanin transaminázy a hyperglykémii.³⁰⁵ 12–14 % pacientů ukončilo terapii pro nežádoucí účinky léčby.³⁰⁵

Metaanalýza 16 randomizovaných studií s BRAF a/nebo MEK inhibitory potvrdila převahu kombinované terapie BRAF a MEK s inhibitory nad monoterapií BRAF nebo MEK inhibitory.³⁰⁶ Kombinace BRAF inhibitoru a MEK inhibitoru prodloužila celkové přežití ve srovnání s BRAF inhibitory (HR = 0,67, 95% CI: 0,56–0,81, p < 0,0001) nebo MEK inhibitory (HR = 0,29, 95% CI: 0,22–0,37, p < 0,0001) a přežití bez progresu ve srovnání s BRAF inhibitory (HR = 0,58, 95% CI: 0,51–0,67, p < 0,0001) nebo MEK inhibitory (HR = 0,48, 95% CI: 0,36–0,65, p < 0,0001). Podobně byla míra odpovědi kombinované léčby BRAF a MEK inhibitory lepší než monoterapie BRAF inhibitorem (OR: 2,00, 95% CI: 1,66–2,44, p < 0,0001) nebo MEK inhibitorem (OR: 20,66, 95% CI: 12,22–35,47, p < 0,0001).

Léčba symptomatických a asymptomatických mozkových metastáz

Doporučení/Prohlášení 2018	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>3.18 Pro terapii asymptomatických mozkových metastáz je vhodné zahájit systémovou terapii kombinací anti PD-1 a anti CTLA-4 monoklonálních protilátek nezávisle na statusu BRAF mutace.</p> <p>V případě kontraindikace imunoterapie je vhodné u BRAF V600 mutovaných pacientů zahájit systémovou terapii kombinací BRAF inhibitoru a MEK inhibitoru.</p> <p>U BRAF V600 mutovaných pacientů se symptomatickými mozkovými metastázami a nutností systémových kortikosteroidů (dávka vyšší než Prednison 10mg/den nebo ekvivalent) je vhodné zahájit systémovou terapii kombinací BRAF inhibitoru a MEK inhibitoru.</p> <p>U BRAF nemutovaných pacientů se symptomatickými mozkovými metastázami a nutností systémových kortikosteroidů (dávka vyšší než Prednison 10mg/den nebo ekvivalent) je vhodné zvážit zahájení systémové terapie kombinací anti PD-1 a anti CTLA-4 monoklonálních protilátek.</p>	EK	100 %	EK	

Multicentrická multikohortová open-label klinická studie fáze II COMBI-MB,³⁰⁷ která zařadila celkem 125 pacientů s metastatickým maligním melanomem s mutací BRAF V600 a mozkovými metastázami, rozdělila pacienty do 4 základních skupin: skupina A) BRAF V600E pozitivní pacienti s asymptomatickými mozkovými metastázami bez předchozí lokální terapie a ECOG/PS 0–1, celkem zařazeno 76 pacientů, skupina B) BRAF V600E pozitivní pacienti s asymptomatickými mozkovými metastázami s předchozí lokální terapií a ECOG/PS 0–1, celkem zařazeno 16 pacientů, skupina C) BRAF V600D/K/R s asymptomatickými mozkovými metastázami s anebo bez předchozí lokální terapie a ECOG/PS 0–1, celkem zařazeno 16 pacientů, skupina D) BRAF V600D/K/R se symptomatickými mozkovými metastázami s anebo bez předchozí lokální terapie a ECOG/PS 0–2, celkem zařazeno 17 pacientů. Při mediánu sledování 8,5 (5,5–14,0), 20,0 (8,5–23,5), 9,5 (4,5–17,5) a 11,0 (6,0–20,0) měsíců dosáhlo ve skupině A, B, C, D objektivní intrakraniální odpovědi 58 % (44/76), 56 % (9/16), 44 % (7/16), 59 % (10/17) pacientů. Ve skupině A, B, C, D byl přitom prokázán medián trvání léčebné odpovědi 6,5 (95% CI, 4,9–10,3), 12,5 (95% CI, 5,3–NE), 6,6 (95% CI, 1,3–16,3), 4,5 (2,8–11,2) měsíců. Ve studii bylo dosaženo pro skupinu A medián PFS a OS 5,6 (5,3–7,4) a 10,8 (8,7–19,6) měsíců, pro skupinu B 7,2 (4,7–14,6) a 24,3 (7,9–NE) měsíců, pro skupinu C 4,2 (1,7–6,5) a 10,1 (4,6–17,6) měsíců a konečně pro skupinu D 5,5 (2,8–7,3) a 11,5 (6,8–22,4) měsíců. 12měsíční přežívání bez progresse onemocnění a celkové přežití přitom dosahovalo ve skupině A 19 % a 46 %, ve skupině B 47 % a 69 %, ve skupině C 16 % a 44 % a konečně ve skupině D 8 % a 44 %. Výskyt nežádoucího účinku jakéhokoliv stupně a stupně 3–5 bylo ve skupině A 51 % a 45 %, ve skupině B 44 % a 56 %, ve skupině C 44 % a 56 %, ve skupině D 53 % a 47 %. Během studie se neobjevily žádné nové nežádoucí účinky.³⁰⁷

Multicentrická open-label klinická studie fáze II CheckMate 204,³⁰⁸ do které bylo celkem zařazeno 119 pacientů s metastatickým maligním melanomem s mozkovými metastázami, rozdělila pacienty do 2 základních skupin: skupina A) pacienti s asymptomatickými mozkovými metastázami bez užití systémových kortikosteroidů s ECOG/PS 0–1, celkem zařazeno 101 pacientů při mediánu sledování 34,3 (14,7–36,4) měsíce a skupina B) pacienti se symptomatickými mozkovými metastázami s nebo bez užití systémových kortikosteroidů (maximálně dexamethason 4mg/den nebo jiný ekvivalent)

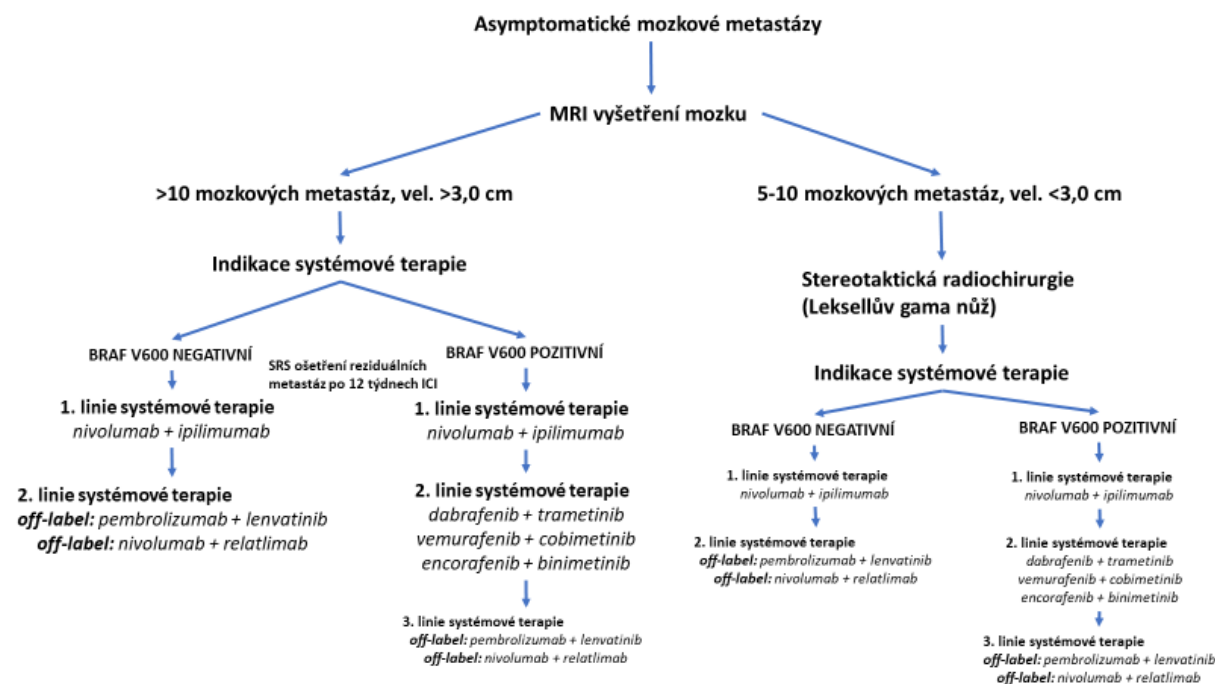
s ECOG/PS 0–2, celkem zařazeno 18 pacientů při mediánu sledování 7,5 (1,2–35,2) měsíců. Míra dosažení objektivní intrakraniální a extrakraniální odpovědi byla u skupiny A (asymptomatické mozkové metastázy) 53,5 % a 48,5 % u skupiny B (symptomatické mozkové metastázy) 16,7 % a 22,2 %. Přitom medián trvání intrakraniální i extrakraniální léčebné odpovědi nebyl ve skupině A ani ve skupině B dosažen. Ve skupině A bylo dosaženo 3leté intrakraniální PFS a OS 54,1 % a 71,9 % ve srovnání se skupinou B, kde byly hodnoty o něco nižší 18,9 % a 36,6 %. Během studie se neobjevily žádné nové nežádoucí účinky.³⁰⁸

Multicentrická open-label klinická studie fáze II GEN180³⁰⁹ zařadila celkem 63 pacientů s metastatickým maligním melanomem s mozkovými metastázami. Pacienti byli v rámci studie rozděleni do dvou hlavních skupin. 1. skupinu tvořili pacienti s asymptomatickými mozkovými metastázami s ECOG/PS 0–1 (celkem zařazeno 48 pacientů), do 2. skupiny byli zařazeni pacienti se symptomatickými mozkovými metastázami s ECOG/PS 0–2 (celkem zařazeno 15 pacientů). Pacienti v obou skupinách dostávali terapii kombinací BRAF inhibitoru encorafenibu (standardní dávka 450 mg 1x denně perorálně) a MEK inhibitoru binimetinibu (standardní dávka 45 mg 2x denně) po dobu 2 měsíců, poté bylo provedeno re-stagingové MRI vyšetření mozku a CT celého těla. V případě dosažení intrakraniální léčebné odpovědi CR pacienti dostávali nadále kombinaci encorafenibu a binimetinibu až do progresu choroby nebo nepřijatelné toxicity. Pokud byla intrakraniálně detekována pouze PR nebo SD, následovalo provedení radioterapeutického ošetření mozkových metastáz (SRS nebo WBRT) a poté rovněž podávání kombinace encorafenibu a binimetinibu jako v případě CR. Při průkazu PD již byla terapie ukončena. Ke dni cut-offu bylo v rámci interim analýzy vyhodnotitelných pouze 14/48 (29,2 %) pacientů v 1. skupině a 11/15 (73,3 %) pacientů ve 2. skupině. Míra objektivní intrakraniální léčebné odpovědi dosahovala 64,3 % v 1. skupině a 63,6 % ve 2. skupině. Radioterapie byla provedena u 10/14 (71,4 %) pacientů v 1. skupině z toho 40 % podstoupilo WBRT a 60 % SRS. Ve 2. skupině byla RT provedena u 8/11 (72,7 %) pacientů, z toho 63 % podstoupilo WBRT a 37 % SRS. 6měsíční intrakraniální PFS dosahovalo 70,1 % v 1. skupině a medián PFS přitom dosahoval 7,1 (5,2–NE) měsíců. Ve 2. skupině bylo 6měsíční intrakraniální PFS 64,3 % a medián PFS 9,3 (5,8–NE) měsíců. Během studie se neobjevily žádné nové nežádoucí účinky.³⁰⁹

Multicentrická multikohortová open-label studie fáze II ABC trial,³¹⁰ zařadila celkem 76 pacientů s metastatickým maligním melanomem s mozkovými metastázami. Pacienti byli v rámci studie rozděleni do 2 základních skupin: 1) pacienti s asymptomatickými mozkovými metastázami bez předchozího lokálního ošetření mozkových metastáz, kteří byli nadále randomizováni do skupiny A, kterou tvořilo celkem 35 pacientů léčených kombinací nivolumabu 1 mg/kg a ipilimumabu 3 mg/kg, a skupinu B s celkem 25 pacienty léčených monoterapií nivolumabu. 2) Pacienti s předléčenými nebo symptomatickými mozkovými metastázami nebo s leptomeningeálním rozsevem s potvrzenou progresí na MRI tvořili skupinu C s celkem 16 zařazenými pacienty. Ve skupině A byla dosažena míra objektivní intrakraniální léčebné odpovědi 51 % (CR 26 %, PR 26 %), zatímco ve skupině B 20 % (CR 16 %, PR 4 %) a konečně ve skupině C 6 % (CR 0 %, PR 6 %). 5leté přežívání bez intrakraniální progresu dosahovalo ve skupině A u předléčených a nepředléčených pacientů 46 % a 52 %, ve skupině B 15 % a 14 % a ve skupině C 6 %. Naproti tomu 5leté celkové přežití dosahovalo ve skupině A u předléčených a nepředléčených pacientů 51 % a 55 %, ve skupině B 34 % a 40 %, ve skupině C 13 % a 25 %. Nežádoucí účinky terapie asociované s léčbou stupně závažnosti 3/4 se vyskytnuly u 63 %

pacientů ve skupině A, 20 % a 13 % pacientů ve skupině B a C. Během studie se neobjevily žádné nové neočekávané nežádoucí účinky terapie.³¹⁰

Obrázek 8. Terapeutický management mozkových metastáz^{74,75,77(p20),78,259,311,312}



Imunoterapie stadia IV

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>3.19 U pacientů s pokročilým inoperabilním nebo metastatickým melanomem by měla být v první linii systémové léčby zahájena, nezávisle na statusu mutace BRAF V600, terapie anti PD-1 monoklonálními protilátkami (nivolumab, pembrolizumab) jako monoterapie nebo kombinace s anti CTLA-4 monoklonální protilátkou (ipilimumab).</p> <p>U BRAF V600 pozitivních pacientů je rovněž možné zahájit v první linii systémové terapie cílenou léčbu kombinací BRAF inhibitoru a MEK inhibitoru při rychlé progresi onemocnění, symptomatickém pacientovi, kontraindikaci imunoterapie a na přání informovaného pacienta.</p> <p>Monoterapie anti PD-1 monoklonální protilátkou či kombinace anti PD-1 monoklonální protilátky a anti CTLA-4 monoklonální protilátky prokázala v první linii systémové terapie lepší efekt na poli celkového přežití ve srovnání s monoterapií anti CTLA-4 monoklonální protilátkou.</p>	1b	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Ipilimumab je lidská monoklonální protilátka IgG1, která blokuje cytotoxický antigen asociovaný s T lymfocitem (CTLA-4) na T buňkách, který negativně reguluje dříve aktivované T lymfocyty. Blokováním CTLA-4 se zvyšuje aktivace a proliferace T lymfocytů, autoimunita a protinádorová imunita. Ve studii fáze III byli pacienti s neoperovatelným předléceným metastatickým melanomem stadia III–IV léčeni ipilimumabem (3 mg/kg), vakcínou (gp100) nebo ipilimumabem + gp100.³¹³ Studie

prokázala významné zvýšení mediánu celkového přežití v rameni s ipilimumabem 10,1 měsíců a v rameni s kombinací 10,0 měsíců oproti rameni s vakcínou 6,4 měsíců. Závažné (stupeň 3 nebo 4) imunitně zprostředkované nežádoucí účinky byly pozorovány u 10–15 % pacientů léčených ipilimumabem a u 3 % pacientů léčených vakcínou. V jiné studii fáze III byli pacienti s neoperovatelným neléčeným metastatickým melanomem ve stadiu III–IV léčeni ipilimumabem (10 mg/kg) a dakarbazinem nebo samotným dakarbazinem.³¹⁴ Tato studie také prokázala významné prodloužení celkového přežití (11,2 měsíce) pro ipilimumab a dakarbazin ve srovnání s monochemoterapií dakarbazinem (9,1 měsíce). Závažné nežádoucí účinky (stupeň 3 nebo 4) byly pozorovány u 56,3 % pacientů léčených ipilimumabem a dakarbazinem a u 27,5 % léčených dakarbazinem. Doporučují se čtyři cykly ipilimumabu 3 mg/kg i.v. po dobu 90 minut každé 3 týdny. Vzhledem k tomu, že ipilimumab může vyvolat závažné imunitou zprostředkované nežádoucí účinky, je nezbytná dobrá spolupráce pacienta. Mezi nežádoucí účinky patří kožní (exantém), gastrointestinální (kolitida), jaterní (hepatitida), endokrinní (hypofyzitida) a neurologické účinky. Byly vypracovány speciální doporučené postupy, jak nežádoucí účinky zvládat, které jsou uvedeny v SPC. Vzhledem k tomu, že reakce na ipilimumab může nastat za 12 týdnů a někdy až za několik měsíců po zahájení léčby, restaging se doporučuje až po dokončení čtyř aplikací ipilimumabu.

Pro ipilimumab jsou k dispozici aktualizace dlouhodobého přežití ve 2 randomizovaných studiích fáze III, publikovaných původně v letech 2010 a 2011. Pětiletá míra přežití v první linii léčby s 10 mg/kg ipilimumabem v kombinaci s dakarbazinem (prvotní publikace³¹⁴) byla 18,2 % ve srovnání s 8,8 % u pacientů v kontrolní skupině, kteří dostávali pouze monoterapii dakarbazinem.³¹⁵ Do druhé studie byli zahrnuti předléčení pacienti (prvotní publikace³¹³). Míra tříletého přežití po léčbě monoterapií ipilimumabem byla 25 %, na rozdíl od 15 % u pacientů, kteří dostávali ipilimumab v kombinaci s peptidovou vakcínou gp100, a 10 % u pacientů, kteří dostávali je peptidovou vakcínu.³¹⁶ V souhrnné analýze celkem 4 846 pacientů s dobou sledování více než 10 let bylo potvrzeno, že 3 roky po zahájení léčby nebyla pozorována téměř žádná úmrtí související s melanomem (fáze plató na křivce přežití). Tito pacienti s dlouhodobým přežitím po léčbě ipilimumabem tvoří více než 20 % z celkové skupiny.³¹⁷

Kromě ipilimumabu jsou nyní k dispozici pro léčbu pokročilého inoperabilního nebo metastatického melanomu další dvě anti PD-1 monoklonální protilátky, nivolumab a pembrolizumab. Společnou cílovou strukturou těchto monoklonálních protilátek je receptor programované smrti 1 (PD-1). Aktivace PD-1 negativně reguluje T lymfocyty v interakci s jeho ligandy, zejména PD-L1, takže blokování PD-1 receptoru může inhibovat protinádorovou imunitu a způsobit autoimunitu.

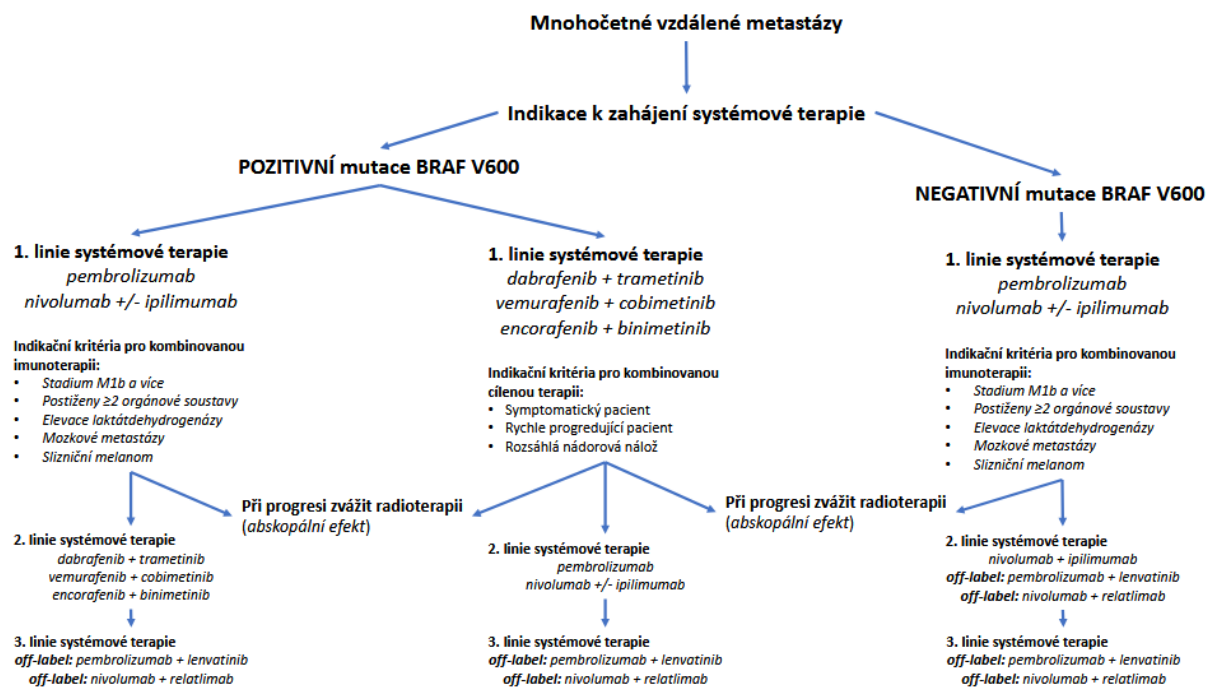
V prospektivní randomizované studii fáze III u pacientů s pokročilým BRAF nemutovaným melanomem bylo prokázáno, že nivolumab (3 mg/kg, á 14 dní) oproti srovnání s dakarbazinem (1000 mg/m², á 21 dní) zlepšoval celkové přežití (HR 0,50; 95% CI, 0,40–0,63; p < 0,0001), medián celkového přežití byl u nivolumabu 37,7 měsíců a dakarbazinu 11,2 měsíců, 5leté celkové přežití dosahovalo 39 % pro nivolumab a 17 % pro dakarbazin. Medián přežívání bez progresu choroby dosahovalo 5,1 (3,5–12,2) měsíce u nivolumabu a 2,2 (2,1–2,5) měsíce u dakarbazinu, přitom 5leté přežívání bez progresu choroby dosahovalo u nivolumabu 28 % zatímco u dakarbazinu pouze 3 %. Rovněž míra objektivní odpovědi byla také významně lepší pro nivolumab 40,0 % (95% CI, 33,3–47,0)

oproti 13,9 % (95% CI, 9,5–19,4) pro DTIC, $p < 0,001$.³¹⁸ Účinnost nivolumabu přitom byla prokázána u PD-L1 pozitivních i negativních pacientů.³¹⁹

Účinnost PD-1 protilátky pembrolizumabu byla zkoumána u pacientů dosud neléčených ipilimumabem s maximálně jednou předchozí léčbou v prospektivní randomizované studii fáze III.³²⁰ V této tříramenné studii byly porovnávány pembrolizumab (10 mg/kg, á 14 dní, 279 pacientů) a pembrolizumab (10 mg/kg, á 21 dní, 277 pacientů) se 4 cykly ipilimumabu (3 mg/kg, á 21 dní, 278 pacientů). Ukázalo se, že PFS je významně delší u obou ramen s pembrolizumabem než s ipilimumabem (HR 0,73, 95CI, 0,61–0,88), $p < 0,00049$. Medián celkového přežití dosahoval u ramen s pembrolizumabem 32,7 (95% CI, 24,5–41,6) měsíců ve srovnání s 15,9 (95% CI, 13,3–22,0) měsíců v rameni s ipilimumabem. Rovněž u mediánu přežívání bez progresce choroby došlo k výraznému zlepšení u pacientů ve společném rameni s pembrolizumabem 8,4 (95% CI, 6,6–11,3) měsíců ve srovnání s ipilimumabem, kde dosahoval medián pouze 3,4 (95% CI, 2,9–4,2) měsíců, HR = 0,57 (95% CI, 0,48–0,67), $p < 0,0001$. 4leté PFS přitom dosahovalo ve společném rameni s pembrolizumabem 23 % (95% CI, 19,1–27,1) ve srovnání s ipilimumabem, u kterého bylo dosaženo pouze 7,3 % (95% CI, 3,3–13,3). 5leté OS přitom ve společném rameni s pembrolizumabem dosahovalo 38,7 % ve srovnání s ipilimumabem 31,0 %.³²¹

Prospektivní randomizovaná studie fáze 3 (CA209-067) zkoumala duální blokádu imunitních kontrolních bodů, ipilimumab v kombinaci s nivolumabem (314 pacientů) a monoterapii nivolumabem (316 pacientů) ve srovnání s monoterapií ipilimumabem (315 pacientů) u dosud neléčených pacientů s a bez mutace BRAF V600.³²² Pokud jde o první společný primární cíl studie (PFS), došlo ve větvích s nivolumabem k významnému prodloužení PFS oproti ipilimumabu (medián PFS: 11,5 měsíců [95% CI, 8,7–19,3]) pro nivolumab + ipilimumab oproti 2,9 měsíce (95% CI, 2,8–3,2) pro ipilimumab (HR pro úmrtí nebo progresi onemocnění: 0,42; 95% CI, 0,31–0,51; $p < 0,0001$) a 6,9 měsíců (95% CI, 5,1–10,2) pro samotný nivolumab (HR oproti ipilimumabu, 0,53; 95% CI, 0,44–0,64; $p < 0,0001$). V rameni s nivolumabem a ipilimumabem bylo dosaženo 6,5leté PFS 34 %, u nivolumabu 29 % a 7 % u ipilimumabu. Medián celkového přežití dosahoval u 72,1 měsíců (95% CI, 38,2–NR) u kombinace, 36,9 (95% CI, 28,2–58,7) měsíců u nivolumab a konečně 19,9 (95% CI, 16,8–24,6) měsíců u ipilimumabu. Bylo dosaženo 6,5leté OS 49 % u pacientů na kombinaci, 42 % u pacientů na nivolumabu a konečně 23 % u pacientů na ipilimumabu. Ve studii CA209-067 byly nežádoucí účinky související s léčbou (stupeň závažnosti 3 nebo 4) pozorovány u 16,3 % pacientů ve skupině s nivolumabem, u 55,0 % pacientů ve skupině s kombinací ipilimumab a nivolumab a u 27,3 % pacientů léčených ipilimumabem.³²³

Obrázek 9. Terapeutický management mnohočetných vzdálených metastáz^{74,75,77,78,259,311,312}



Tabulka 162. Přehled současných možností systémové terapie melanomu^{304,307,316,324–330}

	Indikace	Limitace indikace	Typ terapie	Název léku	Studie	Registrované dávkování	Účinnost	Míra léčebné odpovědi	Délka terapie	Toxicita	Nejčastější AE/TRAE	Hodnocení efektu terapie
Systémová terapie maligního melanomu	Inoperabilní pokročilý nebo metastatický maligní melanom	nezávisle na statusu mutace BRAF V600	Chemoterapie	dakarbazin	CA184-024	850-1000 mg/m ² inf. i.v. na 30 min. á 3 týdny	3leté OS 12 %, median OS 9,1 měsíců	ORR 10,3 %, DCR 30,1 %	terapie je podávána do progrese choroby nebo do nepřijatelné toxicity	AE jakéhokoliv stupně 94 %, AE stupně 3/4 27,5 %, TRAE vedoucí k přerušení terapie 4 %	anemie, leukopenie, trombocytopenie, anorexie, nauzea, zvracení	Minimálně á 12 týdnů pomocí CT a MRI vyšetření (PET/CT)
		nezávisle na statusu mutace BRAF V600	anti CTLA-4	ipilimumab (Yervoy)	MDX010-20, CA184-024, CheckMate 067	3 mg/kg těl. hm. inf. i.v. na 90 min. á 3 týdny	6,5leté PFS 7 %, median PFS 2,9 měsíce, 6,5leté OS 23 %, median OS 19,9 měsíců	ORR 19 %, DCR 41 %	celkem ≤ 4 dávek dle toxicity	TRAE jakéhokoliv stupně 86 %, TRAE stupně 3/4 28 %, TRAE vedoucí k přerušení terapie 15 %	exantémy, pruritus, únava, myalgie, artralgie, elevace jaterních transamináz, kolitida, průjem, imunitně podmíněné TRAE	Po 12 týdnech od zahájení terapie pomocí CT a MRI vyšetření (dle ir-RECIST kritérií pro hodnocení léčebné odpovědi – při progresi nutné provést ověřovací CT/MRI za 4-8 týdnů k vyloučení pseudoprogrese)
			anti PD-1	nivolumab (Opdivo)	CheckMate 067	240 mg inf. i.v. na 30 min. á 2 týdny nebo 480 mg inf. i.v. na 60 min. á 4 týdny	6,5leté PFS 29 %, median PFS 6,9 měsíců, 6,5leté OS 42 %, median OS 36,9 měsíců	ORR 45 %, DCR 54 %	terapie je podávána do progrese choroby nebo do nepřijatelné toxicity	TRAE jakéhokoliv stupně 87 %, TRAE stupně 3/4 23 %, TRAE vedoucí k přerušení terapie 13 %	bolest hlavy, pyrexie, nauzea, zvracení, nechutenství, zažívací obtíže, průjem, zácpa, bolesti kloubů a svalů, únava, elevace transamináz, anémie, imunitně podmíněné TRAE	Minimálně á 12 týdnů pomocí CT a MRI vyšetření (dle ir-RECIST kritérií pro hodnocení léčebné odpovědi – při progresi nutné provést ověřovací CT/MRI za 4-8 týdnů k vyloučení pseudoprogrese)
				pembrolizumab (Keytruda)	Keynote 001, 006	200 mg inf. i.v. na 30 min. á 3 týdny nebo 400 mg inf. i.v. na 30 min. á 6 týdnů	4letý PFS 26,9 %, medián PFS 11,6 měsíců, 5leté OS 43,2 %, medián OS 38,7 měsíců	ORR 46-52 %, DCR 63-72 %	TRAE jakéhokoliv stupně 79,6 %, TRAE stupně 3/4 17,3 %, TRAE vedoucí k přerušení terapie 10 %	bolest hlavy, pyrexie, nauzea, zvracení, nechutenství, zažívací obtíže, průjem, zácpa, bolesti kloubů a svalů, únava, elevace transamináz, anémie, imunitně podmíněné		

													TRAE	
		anti PD-1 + anti CTLA-4		ipilimumab (Yervoy) + nivolumab (Opdivo)	CheckMate 067, CheckMate 204	nivolumab 1 mg/kg těl. hm. inf. i.v. na 30 min., poté 30 min. pauza, ipilimumab 3 mg/kg. těl. hm. inf. i.v. na 90 min. (celkem 4x), poté 6 týdnů pauza při udržovací fázi nivolumab 480 mg inf. i.v. á 4 týdny nebo á 3 týdny při udržovací fázi nivolumab 240 mg inf. i.v. á 2 týdny	6,5leté PFS 34 %, medián PFS 11,5 měsíců, 6,5leté OS 49 %, medián OS 72 měsíců	Bez mozkových metastáz ORR 58 %, DCR 70 %				TRAE jakéhokoliv stupně 96 %, TRAE stupně 3-4 55-59 %, TRAE vedoucí k přerušení terapie 27-42 %	bolest hlavy, pyrexie, nauzea, zvracení, nechutenství, zažívací obtíže, průjem, zácpa, bolesti kloubů a svalů, únava, elevace transamináz, anémie, imunitně podmíněné TRAE (častější výskyt)	
	pozitivita mutace BRAF V600	BRAFi + MEKi		dabrafenib (Tafinlar) + trametinib (Mekinist)	COMBI-v, COMBI-d, COMBI-MB	dabrafenib 150 mg 2x denně + trametinib 2 mg 1x denně	Bez mozkových metastáz – 5leté PFS 19 %, medián PFS 11,1 měsíců, 5leté OS 34 %, medián OS 25,9 měsíců S mozkovými metastázami – PFS ve 12 měsících 19 %, medián PFS 5,6 měsíců, OS ve 12 měsících 46 %, medián OS 10,8 měsíců	ORR 68 %, DCR 91 %		terapie je podávána do progrese choroby nebo do nepřijatelné toxicity	AE jakéhokoliv stupně 98 %, AE stupně ≥3 59 %, AE vedoucí k ukončení terapie 18 %	pyrexie, nauzea, průjem, únava, hypertenze, anemie, leukopenie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, bolesti hlavy, snížení ejekční frakce, kašel, pruritus	Minimálně á 12 týdnů pomocí CT a MRI vyšetření (dle RECIST v.1.1 kritérií pro hodnocení léčebné odpovědi – při progresi není nutné provést ověřovací CT/MRI)	
				vemurafenib (Zelboraf) + cobimetinib (Cotellic)	coBRIM	vemurafenib 960 mg 2x denně + cobimetinib 60 mg 1x denně	5leté PFS 14 %, medián PFS 12,6 měsíců, 5leté OS 30,8 %, medián OS 22,5 měsíců	ORR 70 %, DCR 88 %			AE jakéhokoliv stupně 99 %, AE stupně ≥3 77 %, AE vedoucí k	průjem, fotosenzitivita, nauzea, pyrexie, zvracení, akneiformní exantém, stomatitida, elevace jaterních		

										ukončení terapie 19 %	enzymů, elevace kreatinkinázy, únava	
				encorafenib (Braftovi) + binimetinib (Mektovi)	COLUMBUS	encorafenib 450 mg 1x denně + binimetinib 45 mg 2x denně	5leté PFS 22,9 %, medián PFS 14,9 měsíců, 5leté OS 34,7 %, medián OS 33,6 měsíců	ORR 64 %, DCR 92 %		AE jakéhokoliv stupně 99 %, AE stupně 3/4 68 %, AE vedoucí ke snížení dávkování či přerušení terapie 55 %, NÚ vedoucí k ukončení terapie 16 %	Nauzea, průjem, zvracení, únava, artralgie, elevace kreatinkinázy, pyrexie, exantém	

4. Slizniční melanom

4.1. Klasifikace

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>4.1. Pro slizniční melanomy nejsou stanoveny standardy histopatologického hodnocení.</p> <p>Ve zprávě je třeba uvést následující povinné parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> • makroskopická velikost nádoru • vertikální tloušťka nádoru v mm • přítomnost ulcerace • cytomorfologické podtypy • přítomnost a počet mitóz/mm² • přítomnost perineurální (Pni) a lymfo-vaskulární invaze (LVi) • šíření do orgánově typických anatomických struktur • potvrzení diagnózy imunohistochemickým barvením specifickým pro melanocyty <p>Mezi volitelné parametry patří:</p> <ul style="list-style-type: none"> • přítomnost pigmentace • přítomnost nekrózy • popis a složení zánětlivého infiltrátu <p>Melanom vulvy se hodnotí histopatologickými technikami podle klasifikace pTNM pro kožní melanom.</p>		EK 91 %		EK

Ve větších sériích případů jsou zkoumány klinicko-histopatologické slizniční melanomy oblasti hlavy a krku (sinonazální a orální), gastrointestinální a vulvovaginální melanomy.

Histopatologická diagnostika slizničního melanomu může být obtížná. Musí být vyloučen takzvaný „melanom měkkých tkání“ (světlobuněčný sarkom). Asi 40 % slizničních melanomů je amelanotických, ve srovnání s méně než 10 % amelanotických kožních melanomů.³³¹ Podle jiných studií se však zdá, že pigmentace slizničních melanomů je detekovatelná častěji, i když se liší v různých lokalizacích. Ve velké sérii případů byly slizniční melanomy ženských pohlavních orgánů ve většině případů pigmentované (92 %), v oblasti hlavy a krku v 77 % a v gastrointestinálním traktu v 55 % případů.³³²

Často amelanotické nádory s morfolgií epiteloidních, plazmacytoidních a větvených buněk vykazují histopatologické podobnosti s lymfomy, plazmocyty, nediferencovanými karcinomy a různými sarkomy,³³³ takže pro spolehlivou diagnózu je často nutné doplnění dalších imunohistochemických vyšetření.

U slizničních melanomů může chybět postižení sliznice ve formě in situ komponenty. Pouze 43 % vulvovaginálních melanomů bylo asociováno s in situ komponentou, přitom v oblasti hlavy a krku pouze 15 % slizničních melanomů vykazovalo in situ komponentu v sousední sliznici.³³²

Nádory často vykazují vysokou mitotickou aktivitu a agresivní růstový vzorec s invazí do submukózy a destrukcí sousedních tkání.^{334,335}

Histologické podtypy větvenovitých nebo smíšených buněk v oblasti hlavy, krku a ústní sliznici byly spojeny s lepší prognózou u sérií případů ve srovnání s epiteliálními nádory; tento trend byl

detekovatelný také u vulvovaginálních melanomů, ale ne u zbývajících slizničních melanomů gastrointestinálního traktu.³³²

Protože sliznice nejsou rozděleny na papilární dermis, retikulární dermis a podkoží, neexistuje klasifikace podle Clarka. Stanovení vertikální tloušťky nádoru nelze zcela srovnat vzhledem k anatomickým rozdílům s Breslowovým indexem pro kožní melanomy. U sliznic se zdá být proveditelné měření od nejvzdálenější vrstvy sliznice až po nejhlubší nádorovou buňku, je však třeba mít na paměti, že slizniční melanomy nemusí být spojeny s in situ komponentou.³³²

Velikost tumoru a histologický podtyp jsou nezávislými rizikovými faktory v sérii případů u slizničního melanomu s lokalizací na hlavě a krku. Horší prognózu mají nádory ≥ 3 cm a vřetenovité nebo smíšené nádory.^{332,336,337}

Buněčný typ, ulcerace, hloubka penetrace, počet mitóz, pigmentace, vaskulární invaze a nekróza byli významně spojeny s výsledky u orálního slizničního melanomu. Ukázalo se, že buněčný typ je nezávislým prognostickým faktorem; buněčný typ, počet mitóz a „tumor infiltrující lymfocyty“ (TIL) jako nezávislé prediktory pro výskyt vzdálených metastáz.³³⁶ Histologické parametry, jako je velikost nádoru, histologický podtyp a tloušťka nádoru, nebyly pro prognózu slizničního melanomu zbývajících gastrointestinálního traktu relevantní.³³²

Melanomy vulvy se hodnotí histopatologicky podle klasifikace pTNM stejně jako pro kožní melanomy.³ Tloušťka nádoru podle Breslowa (spíše než celková velikost nádoru) se jeví jako nejlepší prognostický faktor pro vulvovaginální melanomy.^{338–340} Studie na 85 primárních vulvovaginálních melanomech ukázaly, že větší tloušťka nádoru byla spojena s horším přežitím, zatímco jiné histopatologické vlastnosti, jako je ulcerace, zvýšený mitotický index a přítomnost „atypické melanocytární hyperplazie“ v periferních oblastech, nebyly spojeny s rozdíly v přežití.³⁴¹ Prognostický limit tloušťky nádoru 1 mm u melanomů sliznice je zjevně relevantní pouze pro sliznici ženských pohlavních orgánů. Kromě histopatologických rizikových faktorů u vulvovaginálního melanomu byla detekce mutace genu KIT silným prediktorem časně recidivy.³⁴²

Naproti tomu pro vaginální melanom nebyl stanoven žádný prognosticky relevantní systém stagingu, ačkoli velikost nádoru (< 3 cm oproti ≥ 3 cm) v některých menších sériích měla prediktivní hodnotu pro přežití.^{343,344}

Pro slizniční melanomy nejsou stanoveny jasné standardy histopatologického hodnocení. U všech slizničních melanomů by měly být parametry uvedené v doporučení uvedeny také ve zprávě o nálezů.

Ve svém konsenzuálním článku o vulvovaginálních melanomech stanovuje „Gynekologická mezioborová skupina proti rakovině“ v histopatologické zprávě zmínku o následujících parametrech: (1) histologický podtyp (2) tloušťka nádoru podle Breslowa (mm), (3) detekce ulcerace, (4) počet mitóz (mm^2), (5) detekce mikrosatelitních ložisek a (6) hodnocení laterálních a hlubokých okrajů řezu.³⁴⁵

Spolehlivé posouzení slizničního melanomu jako primárního nádoru je možné pouze tehdy, pokud je současně přítomno postižení sliznice. Jelikož postižení sliznice často chybí, je vyloučení sekundárních metastáz melanomu obtížné až přímo nemožné. Další histopatologické charakteristiky pro lepší hodnocení nebyly doposud stanoveny.

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>4.2. Pro slizniční melanomy horní části trávicího traktu by měla být použita klasifikace TNM/AJCC 8</p> <p>Melanomy vulvy by měly být klasifikovány podle aktuální klasifikace AJCC TNM pro kožní melanomy. U všech ostatních míst na těle by měly být jednotlivě dokumentovány histopatologické charakteristiky primárního nádoru definované v části 10.1 a rozsah lymfatických uzlin a vzdálené metastázy.</p>	EK 96 %		EK	

V současné době neexistuje jednotný klasifikační a stagingový systém pro různé podtypy slizničního melanomu.³⁴⁶ Důvodem jsou (1) různé anatomické poměry původních orgánů (vedlejších nosních dutin, dutiny ústní, konečníku, rekta, pohlavních sliznic nebo močové trubice) a (2) jejich účinky na progresi nádoru a ve velkém počtu případů nízká četnost vyšetření.

V rámci jednotlivých podtypů se klasifikace AJCC z roku 2017³⁴⁷ (8. vydání, tabulka 23) zdá být považována za mezinárodní autoritu pro slizniční melanom horní části trávicího traktu a systém jejího stagingu se stále více používá v terapeutických studiích.^{348–350} Ve srovnání s historickými klasifikačními systémy, jako je Ballantynův systém, který klasifikuje slizniční melanomy na lokalizované postižení (stadium I), postižení spádových lymfatických uzlin (stadium II) a vzdálené metastázy (stadium III), klasifikace TNM podle AJCC (2017) činí diferencovanější rozdíl mezi různými, zejména lokoregionálními úrovněmi postižení.³⁵¹ To dává smysl vzhledem k tomu, že většina slizničních melanomů v oblasti hlavy a krku je diagnostikována v lokoregionálním stadiu a jejich prognóza se značně liší v závislosti na ovlivnění anatomických struktur. Ve srovnání s AJCC klasifikací kožních melanomů je celková horší prognóza slizničních melanomů v oblasti hlavy a krku zohledněna skutečností, že nádory rostoucí čistě sliznicemi jsou již přiřazeny ke stadiu T3.³⁵² Některé skupiny však upřednostňují klasifikaci AJCC (2002) pro sinonazální karcinomy.^{353,354} Na základě malého počtu vyšetřených případů nelze provést jednoznačné hodnocení, který klasifikační systém poskytuje přesnější prognózu slizničních melanomů v této anatomické oblasti.³⁵⁵

Melanomy vulvy se chovají podobně jako kožní melanomy a měly by být klasifikovány podle aktuální klasifikace AJCC TNM pro kožní melanomy.³⁵⁶ Pro všechny ostatní lokalizace slizničních melanomů neexistují žádné specifické nebo většinou přijímané klasifikační nebo stagingové systémy. Literatura obsahuje buď hrubé členění na postižení lokální, regionální a vzdálené, nebo klasifikace dalších nádorových entit stejné anatomické oblasti, např. anální karcinom, rektální karcinom, karcinom uretry atd.^{346,357}

Tabulka 23. Osmá edice AJCC (American Joint Committee on Cancer) klasifikace slizničního melanomu hlavy a krku³⁴⁷

T-tumor	Charakteristika
T3	Tumor je limitovaný na sliznici a přidružené měkké tkáně, nezávisle na tloušťce a nej. rozměru, např. polypoidní tumor dutiny nosní, pigmentované nebo nepigmentované léze dutiny ústní, faryngu či laryngu.
T4: Středně pokročilé či velmi pokročilé onemocnění	
T4a	Středně pokročilé onemocnění Tumor zasahuje hluboko do měkkých tkání, chrupavky, kostí nebo přerůstá přes kůži.
T4b	Velmi pokročilé onemocnění Tumor zasahuje do mozku, mozkomíšních plen, mozkovou bázi, dolní hlavové nervy (n. IX,

	n. X, n. XI, n. XII), oblast žvýkacích svalů, oblast karotid nebo mediastinální struktury.		
N-uzliny	Charakteristika		
NX	Regionální LU nemohou být hodnoceny.		
N0	Bez postižení spádových LU.		
N1	Postižení spádových LU.		
M-vzdálené metastázy	Charakteristika		
cM0	Bez vzdálených metastáz.		
cM1	Vzdálené metastázy, bez histologického ověření.		
pM1	Vzdálené metastázy, histologicky ověřené.		
Prognostické skupiny			
Stadium	T	N	M
III	T3	N0	M0
IVA	T4a T3-T4a	N0 N1	M0 M0
IVB	T4b	Jakékoliv N	M0
IVC	Jakékoliv T	Jakékoliv N	M1

Zkoumání mutačního podkladu slizničních melanomů je ve srovnání s kožním maligním melanomem stále v počáteční fázi. V současné době jsou mutace v *KIT*, *BRAF* a *NRAS* ve slizničních melanomech popsány z hlediska (cílené) terapeutické relevance, což ale platí ve všech anatomických lokalizacích.³⁴⁶

Několik kazuistik a sérií uvádělo dobrou účinnost imatinibu u *KIT* mutovaného slizničního melanomu.^{358–360} Jedná se o inhibitor několika receptorových tyrosinkináz, jako je fúzní protein Bcr-Abl, receptor PDGF a receptor faktoru kmenových buněk c-KIT. Imatinib byl testován ve třech studiích fáze II u pacientů s mutacemi nebo amplifikacemi *KIT*.^{279,280,361} Nilotinib, který strukturně souvisí s imatinibem, má však vyšší afinitu ke svým cílovým kinázám a vykazuje trvalou účinnost u některých entit i po rezistenci na imatinib.³⁶² Dvě studie fáze II zkoumaly nilotinib u pacientů s *KIT* mutovaným melanomem.^{363,364}

4.2. Primární excize

Stejně jako u kožních melanomů je v popředí úplné chirurgické odstranění slizničního melanomu. Je však třeba najít kompromis mezi radikálním chirurgickým odstraněním tumoru, danou anatomickou lokalitou a chirurgickou morbiditou.^{365,366} V literatuře nejsou žádné informace o bezpečnostních chirurgických lemech; resekce R0 by tak měla být dostačující pro všechny entity slizničních melanomů. Radikální povaha chirurgické terapie by měla být z hlediska participativního rozhodování nejprve prodiskutována s pacientem.

V *paranazálním sinu a nosní oblasti* se jeví jako možná alternativa endoskopické výkony, protože vykazují nižší míru komplikací a nižší chirurgickou morbiditu. Zlatým standardem je však radikální otevřená operace v oblasti nosu a paranazálního sinu. U slizničních melanomů *dutiny ústní* může být k dosažení odpovídajících resekčních okrajů nutná marginální nebo segmentální mandibulektomie.^{354,367} Podle autorů Penel a kol. jsou volné resekční okraje zásadním prognostickým parametrem³⁶⁸ a radikální resekce je nakonec jedinou potenciálně léčivou možností. V tomto ohledu je možné chirurgické lemy v zásadě orientovat na lemy běžné pro kožní melanomy.

U slizničních melanomů *hrtanu a hltanu* je nutná částečná faryngektomie, částečná laryngektomie nebo celková laryngektomie.³⁶⁷ U slizničních melanomů *anorekta se* rozlišuje mezi „širokou lokální excizí“ (WLE) a abdominoperineální resekci/přední resekci (APR/AR).³⁶⁶ Mezi oběma chirurgickými metodami není rozdíl v celkovém přežití, ačkoli APR/AR může významně snížit riziko lokálních recidiv.³⁶⁹ Na podkladě následné vyšší morbidity, snížení kvality života po provedení APR/AR a nedostatečného přínosu na poli celkového přežití se pro chirurgickou primární terapii anorektálního slizničního melanomu spíše doporučuje provedení WLE. V případě lokálního relapsu se jako záchranná operace doporučuje provedení APR/AR.³⁶⁶

Slizniční melanomy ženského pohlavního ústrojí (*vulvy, děložního čípku a vaginy*) jsou také léčeny WLE nebo radikálním chirurgickým zákrokem (totální vulvektomie, přední exenterace, současná totální kolpektomie s hysterektomií). Při výběru chirurgické metody je třeba vzít v úvahu možnost dosažení větších chirurgických bezpečnostních lemů při WLE, celkový stav pacienta a také velikost nádoru, lokalizaci a vícečetná ložiska primární léze.³⁷⁰

Údaje o slizničních melanomech *penisu, scrota a mužské močové trubice* jsou omezeny pouze na malé monocentrické případy. Doporučuje se orgánově konzervativní WLE nebo penektomie. Zda by se měla provést částečná, nebo úplná penektomie, závisí na velikosti primárního tumoru.^{371,372} Spolehlivé údaje o slizničním melanomu *ženské močové trubice* nejsou doposud k dispozici.

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se stadia slizničních melanomů, ve kterých by měla být provedena biopsie sentinelové lymfatické uzliny. Na základě aktuálních údajů není možné provést konečné doporučení.

V případě sinonazálních slizničních melanomů, které vykazují poměrně nízkou míru regionálních metastáz, se nedoporučuje provedení elektivní krční disekce.³⁶⁵ Ta se používá pouze v případě slizničních melanomů v oblasti dutiny ústní, protože tyto nádory lokoregionálně metastazují lymfatickým systémem ve více než 75 % případů.^{373,374} Biopsii sentinelové lymfatické uzliny (SLNB) je také možné provést u pacientů se slizničním melanomem hlavy a krku, i když jsou zatím k dispozici pouze omezené údaje.³⁷⁵ Doposud nejsou k dispozici spolehlivé údaje o provedení SLNB u slizničních melanomů ženské močové trubice.³⁷⁰ Avšak v případě melanomu mužské močové trubice jsou již k dispozici data o biopsii sentinelové lymfatické uzliny, a proto je její provedení možné.³⁷¹ SLNB u anorektálního melanomu je možné pacientům s daným tumorem nabídnout, i když je míra positivity poměrně nízká, a to 18 %.³⁶⁶ U vulvovaginálního melanomu jsou k dispozici pouze omezené údaje o provedení SLNB. Kombinovaná předoperační SPECT/CT lymfoscintigrafie je vhodná pro detekci sentinelových lymfatických uzlin ve spádové oblasti genitálních melanomů.³⁷⁶ Disekce inguinofemorálních lymfatických uzlin vykazuje vysokou morbiditu, a pro vulvovaginální melanom se proto doporučuje spíše provedení SLNB.³⁷⁰

4.3. Vstupní staging

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
4.3 Počáteční diagnostika šíření tumoru by měla být provedena analogicky k doporučením pro kožní melanom. Oblast primárního tumoru by měli hodnotit také odborníci	EK 100 %	ST	EK	ST

<p>v příslušných oborech (např. otorhinolaryngologie, ústní a maxilofaciální chirurgie, gynekologie, urologie). K diagnostice šíření nemoci by měla být provedena sonografie spádových lymfatických uzlin, s výjimkou <i>in situ</i> melanomů. Nález a terapeutický postup by měly být vždy prodiskutovány na mezioborovém dermatoonkotýmu.</p>				
<p>4.4 Do léčby slizničních melanomů musí být vždy zahrnuti odborníci pro příslušnou anatomickou oblast (např. otorhinolaryngologie, ústní a maxilofaciální chirurgie, gynekologie, urologie a viscerální chirurgie).</p>	<p>EK 100 %</p>		<p>EK</p>	

Zpočátku je indikována klinická kontrola celého integumenta, přilehlých viditelných sliznic a palpce spádových lymfatických uzlin. Při hodnocení anatomické oblasti primárního nádoru je vhodné spolupracovat se zástupci příslušných odborných oborů (např. otorhinolaryngologie, ústní a maxilofaciální chirurgie, gynekologie, urologie). Údaje o rozsahu počátečního stadiu zobrazovacími technikami u asymptomatických pacientů nejsou doposud k dispozici. Vzhledem k tomu, že jsou slizniční melanomy často diagnostikovány až v pokročilém stadiu onemocnění, měla by být kromě fyzikálního vyšetření vždy provedena i sonografie spádových lymfatických uzlin. U klinicky asymptomatických pacientů s diagnózou primárního slizničního melanomu nejsou k dispozici žádné údaje o četnosti detekce metastáz pomocí rentgenu hrudníku, sonografie břicha nebo pomocí počítačové tomografie.

4.4. Radioterapie primárního nádoru

Dostupné údaje pro indikaci adjuvantní pooperační radioterapie jsou u slizničního melanomu obecně nedostatečné. Na toto téma neexistují žádné randomizované studie. Série případů ukázaly, že pooperační radioterapie může zlepšit lokoregionální kontrolu po úplném chirurgickém odstranění primárního tumoru. Nelze však prokázat pozitivní dopad na celkové přežití.

Několik retrospektivních sérií případů porovnávalo průběh onemocnění u pacientů s radioterapií a bez ní po úplném chirurgickém odstranění primárního tumoru.^{353,373,377–383} V retrospektivní analýze 160 pacientů se slizničním melanomem oblasti hlavy a krku byli autoři Benlyazid a kol. schopni prokázat významné snížení kumulativního výskytu lokoregionálních metastáz po adjuvantní radioterapii.³⁷⁸ Kumulativní výskyt lokoregionálního relapsu, pět let po úplném chirurgickém odstranění primárního nádoru, byl 29,9 % ve skupině ozářených pacientů a 55,6 % v kohortě bez radioterapie. Přežití bez recidivy a celkové přežití však nebyly adjuvantní radioterapií pozitivně ovlivněny. Ve své retrospektivní analýze 69 pacientů se slizničním melanomem oblasti hlavy a krku uvádí autoři Temam a kol. lokoregionální 5letou míru kontroly 26 % u pacientů bez adjuvantní radioterapie a 62 % u pacientů s touto terapií.³⁸⁰

Velká metaanalýza 12 retrospektivních kohortových studií s celkem 1 593 pacienty se slizničním melanomem oblasti hlavy a krku prokázala významně menší výskyt lokoregionálních recidiv v kohortě s pooperační radioterapií ve srovnání s pacienty, kteří nebyli pooperačně ozářeni (HR = 0,51; 95% CI, 0,35–0,76; p = 0,155). Studie nezjistila žádný významný rozdíl mezi srovnávacími rameny ohledně celkového přežití (HR = 1,07; 95% CI, 0,95–1,2; p = 0,903).³⁸⁴ Ve své metaanalýze osmi retrospektivních kohortových studií s celkem 423 pacienty se slizničním melanomem v oblasti hlavy

a krku dospěli autoři Wushou a kol. k závěru, že adjuvantní radioterapie může zlepšit lokoregionální kontrolu nádoru. Tato studie prokázala pozitivní souvislost mezi adjuvantní radioterapií a lokoregionálními relapsy (OR = 0,36; 95% CI, 0,22–0,60; p = 0,000). Pokud jde o celkové přežití 3 a 5 let, nebyla nalezena žádná pozitivní souvislost (OS 3 roky, OR = 1,41, 95% CI, 0,94–2,09, p = 0,093; OS 5 let OR = 1,06, 95% CI, 0,70–1,61, p = 0,161).³⁸⁵

Je třeba poznamenat, že tyto pooperační adjuvantní radioterapeutické studie byly prováděny výhradně u kohort s melanomem hlavy a krku.

Vzhledem k nedostatku údajů nelze učinit žádná doporučení ohledně koncepce ozařování.

4.5. Systémová terapie

Na rozdíl od kožního melanomu jsou údaje o systémové léčbě pokročilého inoperabilního a metastatického slizničního melanomu vzácné a je pouze několik prospektivních randomizovaných studií nebo jde o podskupinové analýzy větších randomizovaných studií.^{386–390} Léčba se do značné míry řídí doporučeními pro kožní melanomy a kromě stavu mutace v BRAF, NRAS a KIT je založena na charakteristikách jednotlivých pacientů.

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
4.5 U pokročilého inoperabilního a metastatického slizničního melanomu se indikace léčby kombinací BRAF a MEK inhibítorem, nebo imunoterapií anti PD-1 +/- anti CTLA-4, v přítomnosti mutace BRAF V600, řídí analogicky jako u kožních melanomů.	3a	A	⊕⊕⊖⊖	↑↑

Monoklonální protilátky pembrolizumab a nivolumabu namířené proti receptoru PD-1 ukázaly v multicentrické retrospektivní analýze dat míru objektivní odpovědi 23 % u 35 pacientů s metastatickým slizničním melanomem. Medián přežití bez progresu byl 3,9 měsíce, ale celkové přežití nebylo kvůli krátké době sledování hlášeno. Snášenlivost obou látek byla dobrá a profil vedlejších účinků je podobný jako při kožním melanomu. Pouze u 2 % případů bylo nutné přerušit léčbu kvůli imunitně zprostředkovaným vedlejším účinkům.³⁸⁹ Za účelem generování většího počtu případů byli pacienti s metastatickým slizničním melanomem, kteří byli léčeni v několika prospektivních studiích, shrnuti do jiné studie. Celkem bylo ze šesti studií identifikováno 86 pacientů s monoterapií nivolumabem a 35 pacientů s kombinovanou terapií nivolumabem a ipilimumabem. Míra odpovědi na samotný nivolumab byla 23,3 % ve srovnání se 40,9 % u pacientů s metastatickým kožním melanomem. Podobně přežití bez progresu bylo o něco horší po 3,0 měsících ve srovnání s 6,2 měsíci u kožního melanomu. Imunitní kombinace vykázala odpověď u 37 % a medián přežití bez progresu 5,9 měsíců u pacientů se slizničním melanomem. Závažné imunitně zprostředkované nežádoucí účinky se vyskytly u 8,1 % při monoterapii nivolumabem a u 40,0 % při imunitní kombinaci. Vedlejší účinky měly tendenci být nižší u pacientů se slizničními melanomy než u kožních melanomů.³⁸⁶ Tyto údaje naznačují, že podobně jako kožní melanom má kombinace ipilimumabu a nivolumabu vyšší účinnost než monoterapie inhibítorem PD-1, ale na úkor vyšší toxicity.³⁸⁶

Prospektivní randomizovaná studie fáze 3 (CA209-067) zkoumala duální blokádu ipilimumabu (anti CTLA-4) v kombinaci s nivolumabem (anti PD-1) a monoterapii nivolumabem ve srovnání s monoterapií ipilimumabem u dosud neléčených pacientů nezávisle na statusu mutace BRAF

V600.³²² Celkem bylo zařazeno 945 pacientů s primárně kožním melanomem a 79 pacientů s primárně slizničním melanomem. Pacienti byli následně rozděleni do ramene A: kombinace IPI+NIVO – 314 kožních melanomů a 28 slizničních melanomů, ramene B: monoterapie NIVO – 316 kožních melanomů a 23 slizničních melanomů a konečně ramene C: monoterapie IPI – 315 kožních melanomů a 28 slizničních melanomů. V rameni A dosahovala míra objektivní léčebné odpovědi 58 % u kožních melanomů vs 43 % u slizničních melanomů, v rameni B 45 % vs 30 % a v rameni C 19 % vs 7 %. V rameni A dosahovalo 5leté přežívání bez progresu choroby 36 % u kožních melanomů vs 29 % u slizničních melanomů, v rameni B 29 % vs 14 % a v rameni C 8 % vs 0 %. Medián přežívání bez progresu choroby u slizničních melanomů dosahoval 5,8 měsíců u kombinace IPI+NIVO vs 3,0 měsíců u monoterapie NIVO vs 2,6 měsíců u monoterapie IPI. V rameni A dosahovalo 5leté celkové přežití 52 % u kožních melanomů vs 36 % u slizničních melanomů, v rameni B 44 % vs 17 % a v rameni C 26 % vs 7 %. Medián celkového přežití u slizničních melanomů dosahoval 22,7 měsíců u kombinace IPI+NIVO vs 20,2 měsíců u monoterapie NIVO vs 12,1 měsíců u monoterapie IPI. Z dosavadních dat vyplývá, že imunoterapie anti PD-1 +/- anti CTLA-4 poskytuje pro pacienty s pokročilým inoperabilním a metastatickým slizničním melanomem jednoznačný klinický benefit.³⁹¹

Údaje o účinnosti Ipilimumabu, anti CTLA-4 protilátky, jsou v současné době k dispozici nejen z nerandomizovaných ale rovněž z randomizovaných prospektivních studií nebo menších sérií případů. V závislosti na předchozích terapiích byla míra odpovědi 6,7–12 %.^{388,390} V italském hodnocení byl medián bez progresu 4,3 měsíce při dávce 3 mg/kg tělesné hmotnosti a celkové přežití bylo 6,4 měsíců.³⁸⁷ Na druhé straně se vyskytly typické, někdy závažné, imunitně zprostředkované vedlejší účinky na kůži, v gastrointestinálním traktu nebo endokrinním systému. Stručně řečeno, tyto studie ukazují, že inhibitory PD-1 nebo jejich kombinace s ipilimumabem jsou lepší než monoterapie ipilimumabem, pokud jde o účinnost při blokování kontrolního bodu.

Četnost aktivace mutací BRAF V600 u slizničních melanomů je nízká. Nicméně v případě přítomnosti mutace BRAF V600 je inhibice signální transdukční dráhy RAF-MEK-ERK účinnou terapeutickou možností, podobně jako je tomu v případě systémové léčby metastatického kožního melanomu. V současné době neexistují žádné důkazy o tom, že by kombinovaná léčba BRAF a MEK inhibitorem byla u nádorů slizničního původu méně účinná než u kožních melanomů. Rovněž neexistují údaje o nejlepší možné sekvenci BRAF a MEK inhibitorů a monoklonálních protilátek anti PD-1 +/- anti CTLA-4.

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
4.6 V případě mutace c-KIT, která je citlivá na terapii c-KIT inhibitory, je možné zahájení této cílené léčby po selhání imunoterapie inhibitory kontrolních bodů.	2b	ST	⊕⊕⊕⊖	ST

S ohledem na častý výskyt aktivujících mutací hraje cílená léčba inhibitory c-KIT kinázy větší roli u slizničního melanomu než u kožních melanomů, u kterých inhibice c-KIT nevykazuje významnou účinnost.^{392–394}

Několik kazuistik a sérií uvádělo dobrou účinnost imatinibu u KIT mutovaného slizničního melanomu.^{358–360} Jedná se o inhibitor několika receptorových tyrosinkináz, jako je fúzní protein BCR-Abl, receptor PDGF a receptor faktoru kmenových buněk c-KIT. Imatinib byl testován ve třech

studiích fáze II u pacientů s mutacemi nebo amplifikacemi KIT.^{279,280,361} Tyto analýzy se však neomezovaly pouze na pacienty se slizničními melanomy, ale zahrnovaly i pacienty s akrálními a kožními melanomy. V největší studii bylo 43 jedinců léčeno 400–800 mg imatinibu per os jednou denně. Objektivní míra odpovědi byla 23,3 %. Medián bez progresu a medián celkového přežití u pacientů s odpovědí nebo stabilizací onemocnění byl 9,0, respektive 15 měsíců.²⁸⁰ V jiné studii s 25 pacienty a stejnou dávkou mělo odpověď 29 %, ale pouze 17 pacientů (71 %) léčené populace mělo metastázy slizničního původu.³⁶¹ Podobných výsledků bylo dosaženo ve studii publikované v roce 2011, ve které 24 % všech pacientů vykázalo radiologickou odpověď. Ze 13 jedinců se slizničním melanomem vykazovali tři z nich odpověď (23,1 %), z nichž dva případy měly dlouhodobou odpověď po dobu delší než 50 týdnů.²⁷⁹ V těchto studiích na imatinib nejlépe reagovali pacienti s mutacemi v exonu 11 a 13. Dávka 800 mg/d vykazovala vysokou míru vedlejších účinků, proto se pro léčbu doporučuje 400 mg/d. Mezi časté nežádoucí účinky patří periferní a periorbitální edém, nevolnost se zvracením, únava, svalové křeče, hematopoéza, nežádoucí účinky na kůži nebo problémy s klouby.

Nilotinib je strukturně příbuzný imatinibu, ale má vyšší afinitu ke svým cílovým kinázám. U některých subjektů prokázal trvalou účinnost, a to i po rezistenci na imatinib.³⁶² Dvě studie fáze II zkoumaly nilotinib u pacientů s melanomy s mutací genu KIT. V závislosti na předchozí léčbě imatinibem a přítomnosti mozkových metastáz byla míra odpovědi 16,7–25 %. Prodloužené terapeutické účinky však byly pozorovány pouze zřídka.^{363,364} K aplikaci jiných inhibitorů signální transdukce, jako je dasatinib, sunitinib nebo sorafenib, existují případové zprávy, ale žádné systematické studie^{395,396}

4.6. Sledování slizničních melanomů

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
4.7 Sledování slizničních melanomů musí být mezioborové. Mělo by být prováděno jak dermatology, tak i příslušnými odbornostmi pro danou anatomickou lokalizaci. Musí být přizpůsobeno riziku a stadiu stejně jako u kožních melanomů.		EK 96 %		EK

Slizniční melanom postihuje velmi heterogenní skupinu pacientů s různými klasifikačními systémy. Na rozdíl od kožních melanomů je navíc méně prokázán význam klinických a histologických prognostických faktorů. To ztěžuje stratifikaci rizika a jednotný přístup. V závislosti na anatomické lokalizaci melanomu by mělo být sledování doprovázeno specialistou, který se podílel na diagnostice nebo léčbě primárního nádoru, aby bylo možné včas detekovat lokální a lokoregionální recidivy. Pro slizniční melanomy nejsou k dispozici žádné údaje o optimálním intervalu mezi sledováním. Pro detekci kožních sekundárních melanomů může být pacientům v pravidelných intervalech nabízena dermatologická prohlídka celého integumenta včetně přilehlých sliznic. Kromě toho by pacienti měli být vyškoleni v samovyšetření kůže a viditelných sliznic.

5. Dispenzarizace pacientů

5.1 Délka dispenzarizace

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
5.1 Sledování pacientů s melanomem dle rizikovosti tumoru by mělo být prováděno po dobu 10 let. Po tomto období by měly být intervence omezeny na pravidelné samovyšetření spádových lymfatických uzlin a kožního povrchu a každoroční vyšetření celého těla dermatologem k odhalení sekundárních melanomů.	1b	B	⊕⊕⊕⊕	↑?

Základní informace o situaci pro klinické rozhodnutí

Standardizované sledování je důležitou součástí péče o pacienty s maligním melanomem (MM), s cílem detekce recidiv a sekundárních melanomů v časně fázi. Od 90. let 20. století byla vyvinuta různá doporučení pro sledování pacientů s MM, stále však neexistuje mezinárodní shoda.^{397–400} Doporučení různých mezinárodních pokynů se zaměřují na trvání a četnost, jakož i na použití klinických a zobrazovacích vyšetření a laboratorních testů a upřednostňují přístup dle rizikovosti MM.^{23,401–403}

Někteří autoři doporučují 10leté sledování přizpůsobené riziku MM, což může časem snížit četnost následných vyšetření. Někteří autoři navíc tvrdí, že u MM ve fázích I–II se sledování může dlouhodobě střídat mezi dermatology a jinými lékaři, jako např. praktickými lékaři.⁴⁰⁴

Některé skupiny doporučují dlouhodobé nebo celoživotní sledování, zejména kvůli zvýšenému riziku sekundárního melanomu.^{405–409} Výpočet míry rizika poskytuje důležité informace o načasování recidiv a sekundárních melanomů a může poskytnout racionální základ pro rozhodování.

Analýzy míry rizika pro recidivy ukázaly nejjasnější rozdíly ve stádiích I–III v prvním roce po stanovení diagnózy, relativní riziko dosahovalo 1,0:2,0:6,3. Ve stadiu I zůstávala míra rizika po dobu 5 let trvale nízká, ve stadiu II–III bylo zvýšené riziko recidivy v 1. až 2. roce, které se blížilo míře rizika ve stadiu I po 3 letech. Nejvyšší míry recidiv byly pozorovány ve III. stadiu v 1. roce, po kterém následovalo přiblížení ke II. stadiu.³⁹⁷ Novější analýza tyto výsledky potvrdila. Ve stadiu IA byly po celé období sledování 10 let zaznamenány trvale nízké míry rizika. Míry rizika ve stádiích IB–III se po 10 letech přiblížily mírám stadia IA.⁴¹⁰

V analýzách pacientů ve stadiu I–II s negativním výsledkem biopsie sentinelové lymfatické uzliny došlo k recidivám u 8,9–6 %, z nichž 35 % bylo v prvním roce, 78 % recidiv během 18–23 měsíců.^{411–413} Pětileté přežití bez choroby (DFS) dosahovalo 80,6 % (51 % ve stadiu IIC ve srovnání s 90 % ve stadiu IB).^{411,414}

U melanomu s tloušťkou nádoru < 1,0 mm bylo 10 % recidiv hlášeno ≥ 10 let od stanovení diagnózy primárního MM. Pokud jde o tloušťku nádoru, většina recidiv se vyskytla také u tenkých melanomů (< 1,0 mm) v prvních letech od stanovení diagnózy primárního MM.^{397,408,415} Riziko recidivy po 10 letech se pohybuje kolem 1 %.⁴⁰⁰

Studie o výskytu relapsů ve stadiích I–III ukázaly, že 47 % relapsů se vyskytuje během prvního roku po stanovení diagnózy, 32 % ve druhém roce³⁹⁷ a 80 % během prvních 3 let.^{397,400,416–420} Medián vzniku metastáz v regionálních lymfatických uzlinách byl dosažen dříve než u lokoregionálních metastáz nebo vzdálených metastáz (přežití bez relapsu 17,6 měsíců oproti 23,0, resp. 25,9 měsíců).⁴²¹ Ve stadiu IIIB/C bylo hlášeno, že všechny lokoregionální metastázy se objevily během 40 měsíců, vzdálené metastázy se pak objevily během 71 měsíců a CNS metastázy se nakonec objevily ve stadiích IIIB a IIIC u 7 % a 23 % jako relapsy během 23 měsíců, ve stadiu IIIC se všechny metastázy objevily během 24 měsíců.⁴²² Plató se stabilizací míry recidivy nastalo po 50 měsících. Riziko recidivy nikdy nekleslo pod 5 % během prvních 40 měsíců. Pravděpodobnost recidivy je nejvyšší v prvních třech letech a poté významně klesá.

Studie primárního melanomu ve stadiu I–II ukázala vyrovnání křivek přežití po 8. roce od stanovení diagnózy primárního MM.⁴²³ Po období delším jak 8 let se zdá, že prognostické faktory primárního nádoru již nemají žádný vliv na riziko recidivy. Úpravy míry recidivy na nízkou úroveň < 1:30 osob za měsíc a rok je dosaženo přibližně po 10 letech, takže v tomto okamžiku je výskyt recidiv stále více nepravděpodobný.^{410,417,417} Tyto údaje naznačují, že sledování by mělo být ukončeno po 10 letech. Jiní autoři také diskutovali kratší intervaly, např. do 5 let.^{417,424} Jelikož se však přibližně 20 % recidiv vyskytuje po 5. roce po primární diagnostice, zdá se rozumné udržovat dobu sledování 10 let.

Pro detekci jak pozdních recidiv, tak pozdních sekundárních melanomů se doporučuje, aby byl pacient poučen o intenzivním samovyšetření, které by měl provádět po zbytek svého života.⁴¹⁷

Studie o délce dispenzarizace s přihlédnutím k sekundárním melanomům: Některé skupiny doporučují dlouhodobé sledování nebo celoživotní sledování, zejména kvůli zvýšenému riziku sekundárního melanomu,^{407–409} přičemž některé studie ukazují, že většina sekundárních melanomů se vyskytuje v prvních dvou letech po diagnostice prvního MM a že frekvence sekundárního MM v průběhu času významně klesá.^{397,407,410,425} Kumulativní riziko vzniku sekundárního melanomu u pacientů s melanomem a syndromem dysplastických névů, familiárního MM nebo alespoň dvěma simultánními melanomy v prvních 2 letech po diagnostice primárního MM bylo 12,7 % a v prvních 5 letech 11,4 %.^{425,426} Sekundární MM se však mohou objevit i po více než 30 letech po stanovení diagnózy, což naznačuje potřebu celoživotních pravidelných dermatologických vyšetření.^{407,409,415} Pacientům je doporučeno poskytnout (zejména pacientům s individuálními rizikovými faktory, jako je syndrom dysplastických névů nebo pozitivní rodinná anamnéza) permanentní dermatologická vyšetření nad rámec pravidelného sledování.

Studie o preferencích pacientů, praktických a ekonomických aspektech: Studie Murchieho, Dancey a Rychetika se zabývají preferencemi pacientů. V prvních několika letech po diagnostice melanomu má u pacientů s nízkým rizikem recidivy primární význam ujištění, že nedochází k recidivě.^{404,427,428} Tohoto cíle bylo dosaženo ve studii autorů Murchie a kol.⁴²⁸ nabídnutím telefonické konzultace s praktickým lékařem pro zabránění častým následným vyšetřením. V analýze provedené autory Dancey a kol. považovalo 98 % pacientů sledování na klinice za užitečné a očekávalo pravidelné vyšetření, 90 % mělo prospěch z ujištění a 72 % z klinického vyšetření a odpovědí na otázky.⁴²⁷ Pravidelné sledování snižuje psychologickou nemocnost spojenou s onemocněním MM.⁴²⁷ Autoři Rychetik a kol. dospěli k závěru, že psychologické aspekty péče o pacienty převládají v prvním roce sledování a že mohou být adekvátní méně časté, ale delší schůzky.⁴²⁹ Další studie této skupiny

doporučuje střídat dlouhodobou následnou péči onkologů, dermatologů a praktických lékařů.⁴⁰⁴ Podle průzkumů pacientů existuje potřeba psychologické podpory, která není dostatečně uspokojena následnou péčí.^{430,431}

Hodnocení: Uplatnění výsledků autorů Murchie a kol.⁴²⁸ do českého systému zdravotní péče je možné jen v omezené míře, a to kvůli rozdílné, především menší struktuře specializované lékařské péče ve Velké Británii, která hraje pouze podřízenou roli při hodnocení toho, jak dlouho by měla být poskytována následná péče. Jednalo se o randomizovanou nezaslepenou (zaslepení není možné) studii se zdokumentovaným systémem randomizace a malou populací pacientů (142).

Shrnutí a vysvětlení doporučení

Aby bylo možné detekovat recidivy a sekundární melanomy v rané fázi, doporučuje se sledování dle rizikovosti stadia MM. Jelikož se 80 % recidiv objevuje během prvních 3 let od stanovení diagnózy primárního MM, doporučuje se proto pacienty po toto období intenzivně sledovat.

Vzhledem k tomu, že se riziko recidivy MM po období 8–10 let ve stadiích I–III vyrovná nezávisle na rizikových faktorech primárního nádoru a pouze asi 5 % všech recidiv se vyskytuje po 10 letech, zdá se doba trvání dispenzarizace 10 let být rozumná. Riziko vzniku sekundárních melanomů je nejvyšší v prvních dvou letech od stanovení diagnózy primárního MM a poté zůstává na stabilní nízké úrovni.

K detekci sekundárních melanomů se doporučuje poskytnout pacientům, zejména s individuálními rizikovými faktory (syndrom dysplastických névů, pozitivní rodinná anamnéza), permanentní dermatologická vyšetření nad rámec pravidelného sledování. Většina pacientů považuje sledování v prvních několika letech od stanovení diagnózy primárního MM za výhodné z hlediska ujištění a úlevy od úzkosti. V Česku stále přetrvává potřeba podniknout další kroky, pokud jde o psycho-onkologickou podporu.⁴³¹

Podrobné pokyny pro samovyšetření se zdají být užitečné pro detekci sekundárních melanomů a pro pozdní recidivy, protože pacient je může provádět sám po období sledování a po zbytek svého života.

5.2 Samovyšetření

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
5.2 Samovyšetření pacientem je považováno za nezbytnou součást následné péče a může vést k včasnému odhalení recidiv nebo sekundárního melanomu. Pacienti by měli být poučeni o samovyšetření, aby mohli detekovat nové melanomy nebo relapsy.	3b	B	⊕⊕⊕⊕	↑?

V mnoha doporučeních je samovyšetření považováno za nedílnou součást sledování. Předpokladem pro samovyšetření je zaškolení a poučení pacienta, které zahrnuje kontrolu celého těla, palpaci oblasti jizvy po excizi a spádové lymfatické oblasti. Některá centra za tímto účelem používají brožury a videofilmy a v některých případech jsou do pokynů zahrnuti příbuzní.^{397,417,432} Četné publikace o následném sledování se také zabývají otázkou, kdo rozpoznal recidivy, ke kterým došlo.^{397,417,424,432} Jedná se o částečně retrospektivní, částečně o prospektivní vyšetření u skupiny pacientů příslušného centra. Nejsou k dispozici žádné randomizované kontrolované studie. Dostupné publikace uvádějí různé výsledky. V závislosti na publikaci je pacientem zjištěno 18 % až 75 % recidiv.^{216,397,424,432–434}

V některých studiích v USA diagnostikovali lékaři 24–56 % recidiv.⁴³⁴ Z recidiv objevených pacientem (44 %) bylo 60 % lokoregionálních.³⁹⁷ Tyto údaje zdůrazňují důležitost samovyšetření v kombinaci s pravidelným sledováním. Počet recidiv objevených pacientem však klesá s rostoucím stadiem. Ve stadiích IIB–III bylo pacientem detekováno pouze 17,8 % recidiv, 24 % lékařem a 57 % pomocí zobrazovacích metod.⁴³⁴ Na rozdíl od poměrně vysoké míry samodiagnostiky v Austrálii a USA autoři Livingstone a kol. v německé studii zjistili, že pacienti detekovali pouze 30 % lokoregionálních metastáz, ačkoli 69 % z nich bylo hmatných nebo klinicky viditelných.⁴³¹ Ve stadiích I–III bylo pacientem detekováno pouze 6 % prvních relapsů.

Aktuální celosvětové pokyny^{23,170,401,435,436} nedefinují přesně, jak často, kým a kde by měla být prováděna následná vyšetření. Existuje souhlas s tím, že účinné samovyšetření vyžaduje podrobné pokyny. Ty by měly být vysvětleny lékaři nebo zdravotními sestrami a měly by zahrnovat seznam klinických příznaků melanomu a vysvětlení příznaků recidivy (charakteristika satelitních/in-tranzitních metastáz a metastáz v lymfatických uzlinách a obecné příznaky jako bolest, únava, úbytek hmotnosti, nevolnost a zvracení, dušnost a bolesti hlavy), které by měly vést ke konzultaci s lékařem. Všichni pacienti navíc obdrželi pokyny k prohlídce celého těla a palpaci spádové lymfatické oblasti. I po zaškolení bylo zjištěno, že se schopnosti jednotlivých pacientů detekovat recidivy liší, někteří pacienti si uvědomují časně projevy metastáz, zatímco jiní ignorují velké nádorové masy.³⁹⁷ Zda jsou školicí opatření týkající se expozice UV záření úspěšná, je diskutováno kriticky; v současné době neexistují žádné důkazy o tom, že by expozice UV záření měla být po diagnóze melanomu omezena.⁴³⁷

Ve Velké Británii vytvořili autoři Murchie a kol. rámec pro integrované schéma navazujících opatření. Pacienti byli nejprve dotázáni na jejich preference ohledně následných podmínek.⁴³⁸ Většina pacientů byla pro sledování u lékaře, i když polovina z nich uvedla, že se právě sledování obávají. Hlavním cílem těchto pacientů bylo uklidnění. Další publikace zkoumající názory pacientů ohledně sledování ukázaly, že většina pacientů považovala rutinní sledování za důležité.^{399,427,429} Při následných vyšetřeních byly považovány za žádoucí kontrola celého těla, pokyny týkající se samovyšetření a poskytnutí dalších informací.^{438,439}

5.3 Schéma navazujícího sledování

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
5.3 Dispenzarizace pacientů s melanomem by mělo být prováděna na základě rizikovosti primárního melanomu s intervaly podle aktuálního schématu.				
IA				
IB-IIA				
IIB-IV*				
*při dosažení R0 resekce				
Rok 1–3				
Rok 4–5				
Rok 6–10				
6 měsíců				
Každoročně				
Každoročně				
3 měsíce				
6 měsíců				
3 měsíce				
6 měsíců				
	EK			EK
	100 %			

Základní informace o situaci pro klinické rozhodnutí

Otázka intervalů, v nichž by měla být navazující sledování prováděna, musí být pečlivě zvážena s ohledem na jednotlivé cíle regulovaného sledování.

1. Včasné odhalení recidiv nebo metastáz

2. Včasná detekce sekundárních melanomů
3. Psychosociální podpora pacientů

Podmínky a výsledky klinického nebo technického stanovení diagnózy metastáz podléhají velmi silným časovým vlivům a vlivům závislým na stadiu choroby. Je možné formulovat obecné okrajové podmínky pro včasné odhalení sekundárních melanomů a psychosociální podporu.

Intervaly pro včasnou detekci metastáz

Důležitou roli v otázce vhodných vyšetřovacích intervalů hraje otázka, zda může být cílená diagnostika metastáz užitečná pro zlepšení úmrtnosti, nemocnosti a kvality života postižených pacientů.

Rozhodujícím parametrem v těchto ohledech je předpokládané riziko recidivy pacienta v daném časovém okamžiku. Autoři McCarthy a kol. navrhli již v roce 1988 základ pro výpočet požadovaných intervalů vyšetření na základě jejich údajů o četnosti opakování.⁴⁴⁰ Intervaly jsou založeny na dvou apriorních předpokladech:

1. Relativní míra recidiv zjištěných následnou péčí je nejméně 50 % (ve srovnání s událostmi zjištěnými pacientem nebo příznaky či nálezy).
2. Teoretická pravděpodobnost nedetekování metastáz zmeškaným následným sledováním by neměla překročit 1 %.

Výsledkem je, že tyto předpoklady vedou k rozdělení následných vyšetření na intervaly, ve kterých je vypočítaná pravděpodobnost metastáz nejvýše dvě procenta. Zde se nepoužívá obrácený přístup, tj. jak vysoká musí být pravděpodobnost metastáz, aby mělo následné vyšetření smysl.

Jiní autoři naznačují, že může být užitečné častější sledování, dokud nebude detekováno 95 % očekávaných metastáz.⁴²² Při tomto vyšetření je riziko rozloženo na metastatickou oblast nebo oblast ovlivněnou příslušnou vyšetřovací metodou (lokální/in-tranzitní, regionální metastázy do lymfatických uzlin, viscerální metastázy a mozkové metastázy). Zde uvedená míra také odkazuje retrospektivně na subpopulaci metastáz, které se opakovaly v každém stadiu (IIIA/B/C), aniž by bylo známo procento populace v tomto stadiu. Uvedené pětiprocentní reziduální riziko (například ve stadiu IIIC pro recidivu do lymfatických uzlin po více než roce a související s populací bez relapsu) by tedy vedlo k přibližně 1–2 % těchto pacientů s očekávanou metastázou v lymfatických uzlinách jako prvním projevem progresu.

Aby bylo možné odpovědět na otázku, kdy by mělo být riziko metastáz považováno za významně vysoké pro intenzivnější následný režim, mělo by být zvaženo také posouzení nákladů a přínosů. Současná vyšetření se týkají hlavně nákladů na různé vyšetřovací metody pro detekci metastáz v různých protokolech a populacích pacientů.^{406,441,442} Pro rizika recidiv neexistuje jasné posouzení nákladů a přínosů s ohledem na prahové hodnoty související s časem.

Autoři Basseres a kol. ukázali, že doba mezi detekovanou recidivou a posledním následným vyšetřením byla v 66 % případů až 4 měsíce. To znamená, že pokud mají být metastázy detekovány v raném nebo asymptomatickém stadiu,⁴⁴³ neměly by intervaly vyšetření u pacientů se značným rizikem metastáz přesáhnout 3–4 měsíce.

Dostupné údaje k této otázce jsou však neúplné a prospektivní studie k vyhodnocení různých intervalů neexistují. Nepřímým měřítkem přiměřenosti intervalu sledování může být podíl metastáz zjištěných při sledování spíše než pacientem nebo jeho příznaky.

Řada studií poskytuje údaje k této otázce, které je možné rovněž zvážit v kontextu použitého protokolu o následném sledování.

Někteří z těchto autorů poukazují na to, že míra detekce následného vyšetření by neměla být nižší než 50 %. Autoři Romano a kol. také uvedli typ metastáz, pro které jsou k dispozici míry odhalení samotným pacientem. U metastáz in-loco a in-tranzitní je míra „samoobjevení“ relativně vysoká až 62,5 %, zatímco míra metastáz v lymfatických uzlinách a orgánových metastáz byla mnohem nižší mimo sledování na 48,6 %, respektive 37,4 %. Největší podíl metastáz se vyskytl v prvních dvou letech po stanovení diagnózy MM podle tříměsíčního protokolu. To naznačuje, že tříměsíční schéma je schopno detekovat více než 50 % (v tomto případě 53 %) metastáz.⁴²²

Nedávná studie modelovala možné zpoždění diagnostiky ve dvou různých režimech sledování a dospěla k závěru, že ve stadiích I a II vede prodloužení intervalů sledování ze 3 a 6 měsíců na 6 a 12 měsíců pouze v malé míře na relevantní zpoždění v diagnostice.⁴⁴⁴ Tato studie však předpokládá 75 % detekci pacientem nebo jinými osobami. Skutečný časový rámeček, např. operovatelnost metastáz nebyl zohledněn.

Jiní autoři diskutovali o kratších intervalech (přehled v práci autorů Francken a kol.).⁴⁰⁶ Otázka vhodných intervalů následného sledování však musí být zvážena také s ohledem na zvážení poměru přínosů a rizik nebo přínosů a nákladů.^{406,441,445} Nové možnosti léčby posledního desetiletí s imunitní a cílenou léčbou ospravedlňují větší důraz na včasnou detekci, zejména u pacientů s vysokým rizikem metastáz. Včasná detekce asymptomatických metastáz umožňuje dřívější zahájení léčby s nižší nádorovou náloží a má pravděpodobně pozitivní vliv na průběh onemocnění a prognózu. To je třeba ověřit prospektivními studiemi.^{446,447}

Intervaly sledování dle rizikovosti stadia

Užitečnost rozlišení jak intervalů sledování, tak typu a rozsahu doporučených vyšetření podle stadií vyplývá jak z kumulativních rizik recidivy pro jednotlivá stadia, tak z jejich časového průběhu.

Na druhou stranu, aby se zabránilo přílišné individualizaci sledování, většina doporučení se zaměřuje na tři stadia skupin s nízkým, středním nebo vysokým rizikem metastáz. V zásadě se termín sledování používá u pacientů s klinickým disease-free statusem. Obvykle se jedná o pacienty s kompletně resekovaným primárním nádorem a/nebo kompletně resekovanými lokoregionálními metastázami. Mohou to však být také pacienti s resekovanými vzdálenými metastázami nebo s metastázami, které byly zcela odstraněny jinými metodami (ozařování, systémová terapie).

Cílem klasifikace stadií je důsledná a diskriminační gradace příslušných prognostických parametrů mezi rizikovými skupinami. Stejně jako u jiných solidních nádorů zahrnuje klasifikace maligních melanomů v současné době čtyři klinická stadia: I (časné primární nádory), II (pokročilé primární nádory), III (lokoregionální metastázy) a IV (vzdálené metastázy). Zatímco v dřívějších verzích bylo stále možné představit riziko recidivy, které se konzistentně zvyšovalo s daným stadiem, současná klasifikace AJCC 8³ má složitější strukturu. Detekce velmi časných metastáz v lymfatických uzlinách

pomocí biopsie sentinelových lymfatických uzlin má za následek, že například stádium IIIA má lepší prognózu než stádium IIC. Mezi stadii proto dochází k překrývání, které je třeba zohlednit při definování následných doporučení.

Stádium IA má nyní 10letou míru přežití přes 98 % kvůli zahrnutí primární ulcerace a velikosti Breslow mezi 0,8–1,0 mm. S ohledem na roční míru rizika v průběhu onemocnění nelze pozorovat významnou dynamiku, takže tito pacienti nevyžadují intenzivní následnou péči. Intervaly mezi vyšetřeními spíše vycházejí z následujících aspektů rozpoznávání sekundárních melanomů a potřeba (např. psychosociální) informací.

Stádium IB má již vyšší míru recidivy s 5letým a 10letým přežitím 97 % a 94 %, díky čemuž je užitečné sledování specifické pro nádor. Zdá se proto rozumné kombinovat tuto skupinu s pacienty se stadiem IIA do jedné skupiny. Ve studiích s pacienty s negativní SLNB byla míra recidivy 9 % ve stadiu IB po dobu 5 let a 19 % ve stadiu IIA. Naproti tomu u 32 % ve stadiu IIB a 40 % ve stadiu IIC došlo k relapsu během 5 let (Elsaesser PLOS One 2012). Riziko rozvoje lokoregionálních relapsů v primárním stadiu nádoru vyvrcholilo do 12 měsíců od stanovení diagnózy primárního melanomu, riziko vzdálených metastáz do 24 měsíců. Druhá a třetí recidiva se vyskytly ve významně kratších intervalech a vyvrcholily v 6,2 respektive 2,6 měsíci.⁴⁴⁸

Výrazné zhoršení stadia IIB a IIC v datech o přežití skupiny AJCC³ Gershenwald nebylo potvrzeno ve stejné míře v jiných studiích četnosti recidivy v primárním stadiu,^{410,414,432,444} ale zdá se být rozumné sledovat pacienty ve stadiu IIB–C stejným způsobem jako ve stadiu III.^{401,448}

Z různých studií načasování recidiv ve stadiích I–III je možné vyvodit závěr, že v mnoha případech lze intenzivnější vyšetření ukončit po třech letech.^{397,400,411,416,417,422–424,440} Vzhledem k jejich příznivější struktuře nákladů a přínosů se zdá být rozumné, aby byly některé vyšetřovací metody (fyzické vyšetření a ultrazvuk lymfatických uzlin) prováděny intenzivně po dobu 5 let nebo déle.

Vysvětlení doporučení

Aby bylo možné detekovat recidivy a sekundární melanomy v rané fázi, doporučuje se sledování na základě rizikovosti MM. Protože se 80 % recidiv objevuje během prvních tří let od stanovení diagnózy primárního MM, doporučuje se v tomto období intenzivní sledování. Stádium IA je výjimkou, protože v prvních letech po stanovení diagnostiky není pozorována zvýšená míra recidiv. Tito pacienti však mohou mít prospěch z následných schůzek v prvních letech po operaci, protože v těchto prvních letech je diagnostikován zvýšený podíl sekundárních melanomů,⁴¹⁰ pacienti mají zvýšenou potřebu informací a poradenství a je možné sledovat chirurgický výsledek.^{449,450} Intenzivnější sledování zahrnuje tříměsíční intervaly mezi kontrolami. Jednotlivá následná vyšetření mohou být přizpůsobena riziku podle různých diagnostických metod. Pokud je riziko sníženo, mohou být intervaly sledování prodlouženy z 6měsíčních intervalů až na roční intervaly.

Intervaly vyšetření pro včasnou detekci sekundárních melanomů

Pokud je nezbytné sledování nádoru v užším smyslu, měla by být nedílnou součástí sledování kontrola celého těla pro detekci sekundárních melanomů. Každoroční vyšetření včasné detekce sekundárních melanomů by však mělo být vykonáváno po celý život pacienta a mělo by být

prováděno po dokončení pravidelného sledování nádoru odbornými lékaři v rámci prevence. Takový přístup je jednomyslně doporučován různými autory.^{406,451} Autoři DiFronzo a kol. doporučují trvalé vyšetření sekundárních melanomů co půl roku, které by mělo být provedeno alespoň ve zvlášť rizikových případech (jako je syndrom dysplastických névů, familiární melanom).⁴⁵²

Autoři Leiter a kol. prokázali, že pokud je v prvních dvou letech po počáteční diagnostice diagnostikována zvýšená míra sekundárního melanomu, je tato míra stabilní od 3. roku.⁴¹⁰ Jiní autoři také zaznamenali zvýšený výskyt sekundárních melanomů v prvních 12 až 24 měsících po počáteční diagnostice. Na základě tohoto časového průběhu se doporučuje, aby byli všichni pacienti s melanomem fyzicky vyšetřeni každých šest měsíců během prvních dvou let po stanovení diagnózy primárního MM, bez ohledu na jejich riziko metastáz. Tento postup slouží také k dlouhodobé motivaci pacientů k samovyšetření.

Intervaly vyšetření pro psychosociální podporu

Podle dostupných údajů má uklidňující aspekt nálezu negativního vyšetření zvláštní význam v psychosociální podpoře pacientů bez nádoru. V literatuře dosud nebyly navrženy žádné konkrétní intervaly pro pravidelné sledování.⁴²⁷

Zdá se pravděpodobné nabídnout alespoň čtyři schůzky v prvních dvou letech po stanovení diagnostiky s ohledem na psychosociální podporu, a to i v raných stádiích, aby bylo možné uspokojit potřeby podpory pacientů.

5.4 Diagnostika v kontextu sledování

Fyzikální vyšetření při následném sledování

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
5.4 Fyzikální vyšetření by mělo být provedeno u všech pacientů s melanomem jako pravidelná součást dispenzární péče.	2b	A	⊕⊕⊖⊖	↑↑

Fyzikální vyšetření zahrnuje po odebrání cílené anamnézy kontrolu celé kůže a palpaci jizvy po excizi melanomu, palpaci spádové lymfatické oblasti a kontrola event. přítomnosti in-tranzitních metastáz.

Většina recidiv a sekundárních melanomů se detekuje během fyzikálního vyšetření,^{424,443} avšak s rostoucím stadiem méně často. Ve stadiu IIB–III bylo detekováno 17,8 % recidiv pacientem, 24 % lékařem a 57 % pomocí zobrazovacích metod.^{422,434} V prospektivní studii z roku 2008 byla na základě anamnézy/klinického vyšetření zjištěna přibližně polovina recidiv,⁴²⁴ z nichž 80 % tvořily lokální recidivy, in-tranzitní metastázy nebo metastázy v regionálních lymfatických uzlinách. Sekundární melanomy lze obvykle detekovat v rané fázi kontrolou kůže během klinického vyšetření.

Včasně odhalení recidiv v rámci sledování je zvláště výhodné pro pacienty, u kterých je možné úplné chirurgické odstranění. Ve studii autorů Basseres a kol. bylo 96 % všech operabilních metastáz objeveno klinickým vyšetřením.⁴⁴³

Jako nejúčinnější metoda včasné detekce recidiv^{441,445} se ukázalo fyzikální vyšetření ve stádiích I–III.

Sonografie lymfatických uzlin při následném sledování

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
5.5 Sonografie spádových lymfatických uzlin by měla být provedena u pacientů s melanomem od stadia IB, jako pravidelná součást dispenzární péče.	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Sonografie by měla zahrnovat jizvu po excizi primárního MM, in-tranzitní oblast, stejně jako spádovou lymfatickou oblast a případně jiné lymfatické oblasti. Metastázy maligního melanomu se vyskytují lokálně v přibližně 70 % případů jako satelitní, in-tranzitní nebo lokoregionální metastázy v lymfatických uzlinách; včasné odhalení lokoregionálních metastáz naznačuje R0 resekci. V metaanalýze 74 studií byla sonografie lymfatických uzlin procedurou s nejvyšší senzitivitou a specificitou pro detekci lokoregionálních metastáz lymfatických uzlin.¹⁰¹ Sonografie lymfatických uzlin je lepší než palpace^{101,103,453} a je popsána jako neúčinnější metoda detekce lokoregionálních metastáz v lymfatických uzlinách.^{441,445} Včasná detekce lokoregionálních metastáz lymfatických uzlin má proto zvláštní význam.

Stanovení S100B při následném sledování

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
5.6 Nádorový marker S100B by měl být stanoven u všech asymptomatických pacientů od stadia IB, jako pravidelná součást dispenzární péče.	1a	B	⊕⊕⊕⊕	↑?

Koncentrace nádorového markeru v séru závisí na pacientově nádorové náloži; zvýšení nádorového markeru S100B v průběhu onemocnění může indikovat progresi onemocnění. Jelikož mohou být vlivem opožděného zpracování a skladování v teplém prostředí falešně pozitivní hodnoty vzorků krve, doporučuje se stanovení nejprve zopakovat. Pokud se hodnota stále zvyšuje, je vhodné k objasnění situace použít zobrazovacích metod.

Korelace sérového markeru S100B s přežitím pacientů byla prokázána v metaanalýze 22 studií.¹⁰⁴ Hladina S100B je nezávislým prognostickým parametrem v multivariační analýze. Citlivost tohoto nádorového markeru je velmi vysoká 86–91 %; specificita je 76–91 %.^{209,268}

Naproti tomu zvýšené hladiny S100B nemusí indikovat pouze vzdálené metastázy, ale ve studii autorů Egberts a kol. vzrostla hladina S100B také u 29,4 % případů s metastázami do lymfatických uzlin, ne však u pacientů s in-transitními metastázami.⁴⁵⁴ Při srovnání testovacích postupů byl nádorový marker S100B výrazně lepší než laktátdehydrogenáza (LDH) a alkalická fosfatáza (AP).⁴⁵⁵

Ve skupině 411 pacientů s vysoce rizikovým melanomem se u 14 pacientů objevili vzdálené metastázy, které byly původně detekovány u 8 ze 14 (57 %) pacientů díky zvýšeným hodnotám S100B.⁴⁵⁶

Rentgen hrudníku při následném sledování

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
5.7 RTG hrudníku by se nemělo rutinně provádět v rámci dispenzární péče u pacientů s melanomem.	2b	B	⊕⊕⊖⊖	↓?

Rentgenová vyšetření hrudníku jsou při detekci malých plicních metastáz horší než výpočetní tomografie (CT).

Při rentgenovém vyšetření hrudníku je problematický vysoký počet falešně pozitivních a falešně negativních nálezů. V následné studii s 1969 pacienty bylo rentgenovým vyšetřením hrudníku detekováno pouze 10/204 recidiv; většina (7/10) recidiv se týkala pacientů ve stadiu III.⁴⁴⁵ Autoři Brown a kol. uvádějí nízkou citlivost rentgenového vyšetření hrudníku 7,7 % (2 % ve stadiu I až 11,5 % ve stadiu III) a specificitu 96,5 %. Při vyšetření 1235 pacientů se objevilo 210 recidiv, rentgenovým vyšetřením hrudníku jich bylo zjištěno 38. Za účelem detekce těchto 38 recidiv bylo provedeno celkem 4218 (38/4218 = 0,9 %) vyšetření, zatímco u dalších vyšetření bylo nutno objasnit 129 (3,1 %) falešně pozitivních nálezů.⁴⁵⁷ Izolované plicní metastázy byly detekovány pouze u 3/38 pacientů, kteří mohli podstoupit chirurgickou léčbu. Autoři Morton a kol. do své studie zahrnuli pouze pacienty ve stadiu III; u 23/108 se vyvinuly plicní metastázy, z nichž 11/23 byly detekovány (citlivost 48 %) rentgenovým vyšetřením hrudníku. Problematický byl opět vysoký počet falešně pozitivních nálezů u 19 pacientů, specificita vyšetřovací techniky je v tomto příspěvku uvedena jako 78 %.⁴⁵⁸ Ve srovnání s mezinárodními pokyny hraje rentgen hrudníku při sledování pouze malou roli.^{398,459}

Sonografie břicha při následném sledování

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
5.8 Ultrasonografie břicha by se neměla rutinně provádět u asymptomatických pacientů s melanomem v rámci dispenzární péče.	2b	B	⊕⊕⊖⊖	↓?

Vzdálené viscerální metastázy a metastázy v břišních lymfatických uzlinách lze detekovat pomocí sonografie břicha. Omezení nastávají při detekci paraaortálních a retroperitoneálních lymfatických uzlin, zejména u obézních pacientů. Jednou z výhod sonografie břicha je její jednoduchá proveditelnost a nevystavení pacienta ozařování, výsledky ale závisí na zkušenostech vyšetřujícího lékaře. Citlivost PET/MR/CT je vyšší než citlivost u sonografie břicha.⁴⁶⁰ Ve studii autorů Kaufmann a kol. dosáhla sonografie břicha citlivosti 53 % při detekci břišních metastáz, ale vysoké specificity 98 %.⁴⁶¹

CT/MRI a PET/CT při následném sledování

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
5.9 CT/MRI a PET/CT vyšetření by mělo být provedeno u pacientů s melanomem od stadia IIB jako pravidelná součást dispenzární péče.	1a	B	⊕⊕⊕⊕	↑?

CT/MR

Mozkové metastázy jsou lépe detekovány magnetickou rezonancí (MR) než CT nebo FDG-PET/ CT,⁴⁶⁰ další výhodou je nevystavení pacienta ozařování.

Magnetická rezonance se ukázala být citlivější a specifitější pro zobrazování měkkých tkání nebo břišních metastáz (např. lymfatických uzlin, jater, tuku, svalů).^{202,462}

Při diagnostice kostních metastáz ukázalo MR vyšetření nejvyšší citlivost a specifitu, ale pro tento typ metastáz nejsou k dispozici přímé údaje pro srovnání s CT.²⁰¹ PET/CT vyšetření pro tuto entitu vykazovalo podobnou diagnostickou přesnost.

Výpočetní tomografie celého těla je velmi citlivá vyšetřovací metoda, pomocí které je možné detekovat i malé metastázy od 2 do 4 mm.⁴⁶² Ve studii autorů Romano a kol. bylo 72 % asymptomatických vzdálených metastáz detekováno pomocí CT.⁴²² Další studie ukázaly míru detekce 15–28 %.^{216,424,441,463} Výpočetní tomografie a zobrazování celého těla pomocí magnetické rezonance (MR) jsou důležité vyšetřovací metody při podezření na metastázy (klinické, laboratorní chemické, sonografické) a pro následné sledování u pacientů ve stadiu IV nebo k potvrzení indikace pro chirurgické odstranění metastáz. Ve stadiu III by měla být pro asymptomatické pacienty použita screeningová zobrazovací metoda přizpůsobená riziku, protože v tomto stadiu je pacientem nebo klinickými zkouškami detekováno více než 50 % recidiv.^{406,417,422,424}

Významnou výhodou této vyšetřovací metody je konzistentní interpretace výsledků CT na základě 2D a 3D měření, jakož i přehled o vaskularizaci nádoru.⁴⁶² Nevýhodou CT je radiační expozice, která je v závislosti na protokolu vyšetření až 10–20 mSv, a také omezený kontrast měkkých tkání.

Zejména v diagnostice malých plicních metastáz ukázalo CT vyšetření vyšší citlivost⁴⁶² než u MR vyšetření (66,9 oproti 2,9 %, $p < 0,0001$) a mělo by být použito v hrudní oblasti jako první diagnostická metoda k objasnění plicních metastáz.

Celkově není možné na základě současných údajů učinit žádné obecné doporučení pro konkrétní vyšetřovací metodu, protože dosud publikované studie s nehomogenními skupinami pacientů mají nízkou úroveň důkazů. Při sledování ve stadiu III a IV, zejména u mladých pacientů, může být alternativní metodou použití MR skenu hlavy, krku a břicha/pánve, při které nedochází k radiační expozici. Pokud jde o jednotlivé lokalizace metastáz a různé aplikace MR nebo CT, na základě současné situace ohledně dat nelze učinit konkrétní doporučení.

PET/CT a FDG-PET

Pozitronová emisní tomografie (PET) je novější metoda, která ukazuje akumulaci radioaktivně značené glukózy v metabolicky aktivních oblastech. Dalším vývojem je kombinace PET s počítačovou tomografií ve skeneru PET/CT. To umožňuje lepší prostorovou alokaci metabolicky aktivních center a dále zvyšuje diagnostický význam metody.^{101,464} Vyšetření PET/CT mají vysokou senzitivitu (80 %) a specifitu (87 %) při detekci vzdálených metastáz, významně vyšší než konvenční CT se senzitivitou 51 % a specifitou 69 %.¹⁰¹

Scintigrafie skeletu v následném sledování

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
5.10 Scintigrafie skeletu by se neměla rutinně provádět u asymptomatických pacientů s melanomem v rámci dispenzární péče.	3b	B	⊕⊕⊕⊕	↓?

K dispozici jsou pouze starší metodologicky nedostatečné studie se scintigrafií skeletu. Od zavedení CT pro diagnostiku šíření a stagingová vyšetření byla scintigrafie skeletu stále více a více posouvána do pozadí. K detekci kostních metastáz u maligního melanomu pomocí PET nebo PET/CT je k dispozici jen velmi málo údajů.⁴⁶⁰

Časový plán následné dispenzarizace s doporučenými vyšetřeními

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
5.11 Dispenzarizace pacientů s melanomem by měla být prováděna podle následujícího schématu s použitím doporučených vyšetřovacích metod.	EK 100 %		EK	

Stadium	Klinické vyšetření včetně dermatoskopie			USG vyšetření spádových LU		Krevní odběry na LDH a protein S100B		CT krku, hrudníku, břicha a pánve nebo celotělové PT/CT, MRI mozku	
	1–3 rok	4–10 rok	> 10 rok	1–3 rok	4–10 rok	1–3 rok	4–10 rok	1–3 rok	4–10 rok
IA	à 6 m.	à 12 m.	à 12 m.	/	/	/	/	/	/
IB-IIA	à 3–6 m.	à 6 m.	à 12 m.	à 6 m.	/	à 3–6 m.	/	/	/
IIB-IIIC	à 3 m.	à 6 m.	à 12 m.	à 3–6 m.	/	à 3–6 m.	/	à 6 m. dle místních podmínek	/
IIID	à 3 m.	à 6 m.	à 12 m.	à 3–6 m.	/	à 3–6 m.	/	à 3–6 m. dle místních podmínek	/
IV (resekované, CR při terapii)	à 3 m.	à 6 m.	à 12 m.	à 3–6 m.	/	à 3–6 m.	/	à 3 m.	/
IV (M1a-M1d, se vzdálenými metastázami)	<i>Individuálně, v závislosti na symptomech a terapii, CT krku, hrudníku, břicha a pánve s MRI hlavy á min. 12 týdnů</i>								

Informace pro pacienty

Maligní melanom vzniká nádorovým množením melanocytů – buněk tvořících pigment. Jedná se o rakovinu s nejrychleji vzrůstajícími počty nových případů na světě. Počet onemocnění maligním melanomem se každých deset let zdvojnásobí.

Průměrný věk pacienta s melanomem při stanovení první diagnózy je 56 let, obě pohlaví jsou postižena přibližně stejně, ale u žen se s onemocněním setkáváme v nižším věku. Různé prameny z literatury uvádí vznik melanomu v 30–70 % případů na podkladě pigmentového névu, zbytek na zdravé kůži. V problematice onemocnění hraje roli genetická dispozice, velké vrozené névy nebo dysplastické névy, imunosuprese a UV záření. Předpokládá se, že na vzniku melanomu se podílí nejen UVB, ale i UVA záření.

Podezřelý projev by měl být vyšetřen dermatoskopicky. Ruční dermatoskop připomíná osvětlenou lupu, která ale umožňuje přímý kontakt optiky přístroje s kůží přes rozhraní imerzního oleje nebo například i vody. Odstraní oslnění lékaře z odrazu z rohové vrstvy, a tudíž umožní vyšetřit struktury v hlubších vrstvách. Zvětšení je u ručních přístrojů 10x, u digitálních i více. Používání dermatoskopu ale vyžaduje speciální důkladné odborné školení, aby byl lékař schopen rozeznat charakteristické struktury, které mu pomohou upřesnit diagnózu.

Při podezření na maligní melanom by se nikdy neměla provádět biopsie z léze, tedy vyříznout jen část nádoru. Zvažuje se totiž riziko rozšíření maligních buněk do krevního a lymfatického oběhu a okolních tkání. Výjimkou jsou velké pigmentové névy v nepřístupných lokalizacích a rozsáhlé projevy na chirurgicky komplikovaných oblastech. Někdy se hovoří o takzvané bioptické excizi. Tím se ale nemyslí částečné vyříznutí nádoru, ale jeho celkové odstranění s malým bezpečnostním lem, který se v případě potvrzení diagnózy příslušně rozšíří podle tloušťky melanomu a zároveň se odstraní spádová uzlina. Pokud by se hned na začátku provedla široká excize, tedy vyříznutí s velkým bezpečnostním lem, mohlo by to ztížit následné hledání příslušné sentinelové uzliny, tedy nejbližší spádové mizní uzliny.

I ve specializovaných melanomových ambulancích za použití dermatoskopie nebo digitální dermatoskopie se přesnost klinické diagnostiky pohybuje okolo 90 až 95 %. Nejčastěji jsou jednotlivé typy melanomu zaměňovány u povrchově se šířícího melanomu (SSM) za atypický pigmentový névus, névus Spitzové, basaliom s pigmentem, černý histiocytem, pigmentovanou stařeckou bradavicí, u nodulárního melanomu za bazaliom s pigmentem, modrý névus, pigmentovanou stařeckou bradavicí, hemangiom z krevních cév, ve kterém se srazila krev, pyogenní granulom, u takzvaného lentigo maligna melanom za atypický pigmentový névus, plochou silně pigmentovanou stařeckou bradavicí, bazaliom s pigmentem a u melanomu na akrech, tedy především na konci končetin za atypický pigmentový névus, krvácení do rohové vrstvy, kuří oko nebo virovou bradavicí.

Léčbou první volby je vyříznutí nádoru s histologickým mikroskopickým vyšetřením odebraného vzorku a následný ochranný lem mezi 0,5–2 cm podle tloušťky nádoru. Při nálezů nádorových buněk v nejbližší spádové (sentinelové) mizní uzlině se dnes už díky možnostem další léčby radikální lymfadenektomie, tedy chirurgické vnyětí všech uzlin v příslušné oblasti, neprovádí. Tento výkon je indikován jen při hmatných nádorově změnách spádových mizních uzlinách.

Podezřelé mateřské znaménko, které by mohlo být maligním melanomem, by se nemělo nikdy odstraňovat laserem nebo zmrazením, tedy metodami, které neumožňují mikroskopické histologické vyšetření.

Pacienti v pokročilejších stadiích onemocnění (stadium IIB–IIID) jsou dnes léčeni adjuvantní imunoterapií nebo další cílenou léčbou. Především to platí pro stadia IIIB–IIID, kde je síla doporučení nejvyšší.

Pro stadia IB–IIA se dnes v tomto ohledu stále ještě zkoumají klinická data.

Pacienti s pokročilým metastatickým melanomem jsou zpravidla léčeni moderní imunoterapií nebo další cílenou léčbou samostatně, ve vzájemné kombinaci nebo s cíleným ozářením především mozkových metastáz. Cytostatická terapie, která byla dříve léčbou volby, se dnes používá zcela výjimečně.

Doporučení pro praxi – personální a materiální vybavení

Primární diagnostika maligního melanomu probíhá na dermatovenerologických pracovištích všech typů. K jejímu správnému provádění slouží ruční nebo digitální dermatoskop, který obsluhuje zkušený lékař, znalý problematiky dermatoskopie. Pro dlouhodobé sledování pacientů s mnohočetnými névy je vhodná periodická digitální dermatoskopie nebo vyšetření celotělovými skenery.

Dermatochirurgie se provádí z indikace dermatovenerologa, který specifikuje rozsah konkrétního výkonu, na pracovištích dermatovenerologie, všeobecné nebo plastické chirurgie.

Další sledování pacienta a jeho terapie se podle stadia choroby provádí na dermatovenerologických pracovištích, onkologických pracovištích nebo komplexních onkologických centrech pod vedením dermatovenerologa nebo klinického onkologa.

Poznámka autorů KDP ke klinickým doporučením

Stávající doporučené postupy reflektují aktuální stav vědění ke dni jejich vydání.

Doporučení pro další výzkum

V současné době je intenzivně zkoumána především účinnost a bezpečnost adjuvantní terapie u rizikových pacientů v nižších stádiích choroby. Zde neexistuje aktuálně jednoznačné doporučení a jedná se o oblast, která vyžaduje další výzkum.

Seznam použité literatury a zdrojů

1. Krejčí D. Knihovna a archiv - Novotvary 2016 ČR a Novotvary 2017 ČR. Accessed November 3, 2022. <https://www.uzis.cz/index.php?pg=vystupy--knihovna&id=372>,
2. Klugar M, Klugarová J, Pokorná A, et al. Metodické postupy pro vytvoření a posuzování nově vytvořených KDP. Published online 2020. https://kdp.uzis.cz/res/file/metodika/metodicke-postupy-pro-vytvoreni-a-posuzovani-nove-vytvorennych-kdp_v2.1.pdf
3. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6199-6206. doi:10.1200/JCO.2009.23.4799
4. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67(6):472-492. doi:10.3322/caac.21409
5. American Joint Committee on Cancer. Implementation of AJCC 8th Edition Cancer Staging System. Published online 2017.
6. Bowling J, Argenziano G, Azenha A, et al. Dermoscopy Key Points: Recommendations from the International Dermoscopy Society. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2007;214:3-5. doi:10.1159/000096904
7. Malvehy J, Puig S, Argenziano G, Marghoob AA, Soyer HP. Dermoscopy report: Proposal for standardization: Results of a consensus meeting of the International Dermoscopy Society. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;57(1):84-95. doi:10.1016/j.jaad.2006.02.051
8. Menzies S, Zalaudek I. Menzies SW, Zalaudek I Why perform dermoscopy? The evidence for its role in the routine management of pigmented skin lesions. *Arch Dermatol* 142:1211-1212. *Archives of dermatology*. 2006;142:1211-1212. doi:10.1001/archderm.142.9.1211
9. Menzies SW, Crotty KA, Ingvar C, McCarthy WH. *An Atlas of Surface Microscopy of Pigmented Skin Lesions: Dermoscopy, Second Edition*. AUSTRALN edition. McGraw-Hill Book Company Australia; 2002.
10. Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol*. 2001;137(10):1343-1350. doi:10.1001/archderm.137.10.1343
11. Kittler H, Weitzdorfer R, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Compliance with follow-up and prognosis among patients with thin melanomas. *European Journal of Cancer*. 2001;37(12):1504-1509. doi:10.1016/S0959-8049(01)00153-8
12. Argenziano G, Puig S, Zalaudek I, et al. Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(12):1877-1882. doi:10.1200/JCO.2005.05.0864

13. Benelli C, Roscetti E, Pozzo VD, Gasparini G, Cavicchini S. The dermoscopic versus the clinical diagnosis of melanoma. *Eur J Dermatol.* 1999;9(6):470-476.
14. Bono A, Bartoli C, Cascinelli N, et al. Melanoma detection. A prospective study comparing diagnosis with the naked eye, dermatoscopy and telespectrophotometry. *Dermatology (Basel, Switzerland).* 2002;205:362-366.
15. Bono A, Tolomio E, Trincone S, et al. Micro-melanoma detection: A clinical study on 206 consecutive cases of pigmented skin lesions with a diameter ≤ 3 mm. *British Journal Dermatol.* 2006;155(3):570-573. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07396.x
16. Carli P, Mannone F, de Giorgi V, Nardini P, Chiarugi A, Giannotti B. The problem of false-positive diagnosis in melanoma screening: the impact of dermatoscopy. *Melanoma Research.* 2003;13(2):179-182.
17. Carli P, de Giorgi V, Chiarugi A, et al. Addition of dermatoscopy to conventional naked-eye examination in melanoma screening: a randomized study. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2004;50(5):683-689. doi:10.1016/j.jaad.2003.09.009
18. Carli P, De Giorgi V, Crocetti E, et al. Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the 'dermoscopy era': a retrospective study 1997–2001. *British Journal of Dermatology.* 2004;150(4):687-692. doi:10.1111/j.0007-0963.2004.05860.x
19. Cristofolini M, Zumiani G, Bauer P, Cristofolini P, Boi S, Micciolo R. Dermatoscopy: usefulness in the differential diagnosis of cutaneous pigmented lesions. *Melanoma Research.* 1994;4(6):391-394.
20. Dummer W, Doehnel KA, Remy W. [Videomicroscopy in differential diagnosis of skin tumors and secondary prevention of malignant melanoma. *Hautarzt.* 1993;44(12):772-776.
21. Stanganelli I, Serafini M, Bucchi L. A cancer-registry-assisted evaluation of the accuracy of digital epiluminescence microscopy associated with clinical examination of pigmented skin lesions. *Dermatology (Basel, Switzerland).* 2000;200(1):11-16.
22. Vestergaard M e., Macaskill P, Holt P e., Menzies S w. Dermatoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *British Journal of Dermatology.* 2008;159(3):669-676. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08713.x
23. Aitken JF, Barbour A, Burmeister B, et al. *Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand.* Cancer Council Australia; Australian Cancer Network; Ministry of Health, New Zealand; 2008:1-246. Accessed August 18, 2022. <https://espace.library.uq.edu.au/view/UQ:196029>
24. Dolianitis C, Kelly J, Wolfe R, Simpson P. Comparative performance of 4 dermoscopic algorithms by nonexperts for the diagnosis of melanocytic lesions. *Arch Dermatol.* 2005;141(8):1008-1014. doi:10.1001/archderm.141.8.1008

25. Westerhoff K, McCarthy WH, Menzies SW. Increase in the sensitivity for melanoma diagnosis by primary care physicians using skin surface microscopy. *Br J Dermatol*. 2000;143(5):1016-1020. doi:10.1046/j.1365-2133.2000.03836.x
26. Binder M, Puespoeck-Schwarz M, Steiner A, et al. Epiluminescence microscopy of small pigmented skin lesions: short-term formal training improves the diagnostic performance of dermatologists. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(2 Pt 1):197-202. doi:10.1016/s0190-9622(97)70280-9
27. Benati E, Ribero S, Longo C, et al. Clinical and dermoscopic clues to differentiate pigmented nail bands: an International Dermoscopy Society study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(4):732-736. doi:10.1111/jdv.13991
28. Blum A, Simionescu O, Argenziano G, et al. Dermoscopy of pigmented lesions of the mucosa and the mucocutaneous junction: results of a multicenter study by the International Dermoscopy Society (IDS). *Arch Dermatol*. 2011;147(10):1181-1187. doi:10.1001/archdermatol.2011.155
29. Braun RP, Thomas L, Dusza SW, et al. Dermoscopy of acral melanoma: a multicenter study on behalf of the international dermoscopy society. *Dermatology*. 2013;227(4):373-380. doi:10.1159/000356178
30. Menzies SW, Kreusch J, Byth K, et al. Dermoscopic evaluation of amelanotic and hypomelanotic melanoma. *Arch Dermatol*. 2008;144(9):1120-1127. doi:10.1001/archderm.144.9.1120
31. Ronger S, Touzet S, Ligeron C, et al. Dermoscopic examination of nail pigmentation. *Arch Dermatol*. 2002;138(10):1327-1333. doi:10.1001/archderm.138.10.1327
32. Haenssle HA, Krueger U, Vente C, et al. Results from an observational trial: digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma. *J Invest Dermatol*. 2006;126(5):980-985. doi:10.1038/sj.jid.5700119
33. Haenssle HA, Mograby N, Ngassa A, et al. Association of Patient Risk Factors and Frequency of Nevus-Associated Cutaneous Melanomas. *JAMA Dermatol*. 2016;152(3):291-298. doi:10.1001/jamadermatol.2015.3775
34. Kittler H, Guitera P, Riedl E, et al. Identification of Clinically Featureless Incipient Melanoma Using Sequential Dermoscopy Imaging. *Archives of dermatology*. 2006;142:1113-1119. doi:10.1001/archderm.142.9.1113
35. Robinson JK, Nickoloff BJ. Digital epiluminescence microscopy monitoring of high-risk patients. *Arch Dermatol*. 2004;140(1):49-56. doi:10.1001/archderm.140.1.49
36. Menzies SW, Gutenev A, Avramidis M, Batrac A, McCarthy WH. Short-term digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. *Arch Dermatol*. 2001;137(12):1583-1589. doi:10.1001/archderm.137.12.1583
37. Menzies S w., Emery J, Staples M, et al. Impact of dermoscopy and short-term sequential digital dermoscopy imaging for the management of pigmented lesions in primary care: a sequential

intervention trial. *British Journal of Dermatology*. 2009;161(6):1270-1277. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09374.x

38. Tiersten AD, Grin CM, Kopf AW, et al. Prospective follow-up for malignant melanoma in patients with atypical-mole (dysplastic-nevus) syndrome. *J Dermatol Surg Oncol*. 1991;17(1):44-48. doi:10.1111/j.1524-4725.1991.tb01592.x

39. Wang SQ, Kopf AW, Koenig K, Polsky D, Nudel K, Bart RS. Detection of melanomas in patients followed up with total cutaneous examinations, total cutaneous photography, and dermoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(1):15-20. doi:10.1016/s0190-9622(03)02794-4

40. MacKie RM. Early detection, screening and surveillance for malignant melanoma. A critique of current methods of reducing secondary mortality from malignant melanoma. *Skin Cancer*. 1993;8(4):269-274.

41. Feit N e., Dusza S w., Marghoob A a. Melanomas detected with the aid of total cutaneous photography. *British Journal of Dermatology*. 2004;150(4):706-714. doi:10.1111/j.0007-0963.2004.05892.x

42. Kelly JW, Yeatman JM, Regalia C, Mason G, Henham AP. A high incidence of melanoma found in patients with multiple dysplastic naevi by photographic surveillance. *Medical Journal of Australia*. 1997;167(4):191-194. doi:10.5694/j.1326-5377.1997.tb138843.x

43. Goodson AG, Florell SR, Hyde M, Bowen GM, Grossman D. Comparative analysis of total body and dermatoscopic photographic monitoring of nevi in similar patient populations at risk for cutaneous melanoma. *Dermatol Surg*. 2010;36(7):1087-1098. doi:10.1111/j.1524-4725.2010.01589.x

44. Tronnier M, Garbe C, Bröcker EB, et al. [Standards in histopathologic diagnosis of malignant melanomas. Recommendations of the Working Group of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatologic Society]. *Hautarzt*. 1997;48(10):720-729. doi:10.1007/s001050050650

45. Tran KT, Wright NA, Cockerell CJ. Biopsy of the pigmented lesion--when and how. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(5):852-871. doi:10.1016/j.jaad.2008.05.027

46. Martin RCG, Scoggins CR, Ross MI, et al. Is incisional biopsy of melanoma harmful? *Am J Surg*. 2005;190(6):913-917. doi:10.1016/j.amjsurg.2005.08.020

47. Ng JC, Swain S, Dowling JP, Wolfe RSJ, Simpson PM, Kelly JW. The impact of partial biopsy on histopathologic diagnosis of cutaneous melanoma: Experience of an Australian tertiary referral service. *Archives of Dermatology*. 2010;146(3):234-239. doi:10.1001/archdermatol.2010.14

48. Pflugfelder A, Weide B, Eigentler TK, et al. Incisional biopsy and melanoma prognosis: Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28(3):316-318. doi:10.1016/j.clindermatol.2009.06.013

49. Stell VH, Norton HJ, Smith KS, Salo JC, White RL. Method of Biopsy and Incidence of Positive Margins in Primary Melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):893-898. doi:10.1245/s10434-006-9240-4

50. Hunger R e., Seyed Jafari S m., Angermeier S, Shafighi M. Excision of fascia in melanoma thicker than 2 mm: no evidence for improved clinical outcome. *British Journal of Dermatology*. 2014;171(6):1391-1396. doi:10.1111/bjd.13478

51. Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD004835. doi:10.1002/14651858.CD004835.pub2
52. Wheatley K, Wilson JS, Gaunt P, Marsden JR. Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A meta-analysis and Bayesian probability evaluation. *Cancer Treatment Reviews.* 2016;42:73-81. doi:10.1016/j.ctrv.2015.10.013
53. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg.* 1991;126(4):438-441. doi:10.1001/archsurg.1991.01410280036004
54. Joyce KM, Joyce CW, Jones DM, et al. An assessment of histological margins and recurrence of melanoma in situ. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2015;3(2):e301. doi:10.1097/GOX.0000000000000272
55. Kunishige JH, Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for melanoma in situ. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(3):438-444. doi:10.1016/j.jaad.2011.06.019
56. McLEOD M, Choudhary S, Giannakakis G, Nouri K. Surgical Treatments for Lentigo Maligna: A Review. *Dermatologic Surgery.* 2011;37(9):1210-1228. doi:10.1111/j.1524-4725.2011.02042.x
57. Moehrle M, Schippert W, Garbe C, Rassner G, Röcken M, Breuninger H. Prognostic parameters and surgical strategies for facial melanomas. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG.* 2003;1:457-463.
58. Stevenson O, Ahmed I. Lentigo maligna prognosis and treatment options. *American journal of clinical dermatology.* 2005;6:151-164.
59. Lichte V, Breuninger H, Metzler G, Haefner HM, Moehrle M. Acral lentiginous melanoma: conventional histology vs. three-dimensional histology. *Br J Dermatol.* 2009;160(3):591-599. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08954.x
60. Moehrle M, Metzger S, Schippert W, Garbe C, Rassner G, Breuninger H. "Functional" Surgery in Subungual Melanoma. *Dermatologic Surgery.* 2003;29(4):366-374. doi:10.1046/j.1524-4725.2003.29087.x
61. Möhrle M. [Micrographic controlled surgery (3D-histology) in cutaneous melanoma]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2003;1(11):869-875. doi:10.1046/j.1439-0353.2003.03031.x
62. Löser C, Rompel R, Breuninger H, et al. Microscopically controlled surgery (MCS). *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG.* 2010;8:920-925. doi:10.1111/j.1610-0387.2010.07314.x
63. Dengel L, Turza K, Noland MMB, Patterson JW, Slingluff CL. Skin Mapping With Punch Biopsies for Defining Margins in Melanoma: When You Don't Know How Far to Go. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(11):3028-3035. doi:10.1245/s10434-008-0138-1
64. Brown CD, Zitelli JA. The prognosis and treatment of true local cutaneous recurrent malignant melanoma. *Dermatol Surg.* 1995;21(4):285-290. doi:10.1111/j.1524-4725.1995.tb00174.x
65. Cohen LM, McCall MW, Hodge SJ, Freedman JD, Callen JP, Zax RH. Successful treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma with mohs' micrographic surgery aided by rush

- permanent sections. *Cancer*. 1994;73(12):2964-2970. doi:10.1002/1097-0142(19940615)73:12<2964::AID-CNCR2820731213>3.0.CO;2-O
66. Dawn ME, Dawn AG, Miller SJ. Mohs surgery for the treatment of melanoma in situ: a review. *Dermatol Surg*. 2007;33(4):395-402. doi:10.1111/j.1524-4725.2007.33085.x
67. Dong XD, Tyler D, Johnson JL, DeMatos P, Seigler HF. Analysis of prognosis and disease progression after local recurrence of melanoma. *Cancer*. 2000;88(5):1063-1071. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(20000301)88:5<1063::AID-CNCR17>3.0.CO;2-E
68. Testori A, Rutkowski P, Marsden J, et al. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Annals of Oncology*. 2009;20:vi22-vi29. doi:10.1093/annonc/mdp257
69. Wornom IL, Smith JW, Soong SJ, McElvein R, Urist MM, Balch CM. Surgery as palliative treatment for distant metastases of melanoma. *Ann Surg*. 1986;204(2):181-185.
70. Young S, Martinez S, Faries M, Essner R, Wanek L, Morton D. Can Surgical Therapy Alone Achieve Long-Term Cure of Melanoma Metastatic to Regional Nodes? *Cancer journal (Sudbury, Mass)*. 2006;12:207-211. doi:10.1097/00130404-200605000-00009
71. Martinez SR, Young SE. A rational surgical approach to the treatment of distant melanoma metastases. *Cancer Treat Rev*. 2008;34(7):614-620. doi:10.1016/j.ctrv.2008.05.003
72. Schwager S, Leiter U, Buettner P, et al. Management of primary and metastasized melanoma in Germany in the time period 1976-2005: An analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *Melanoma research*. 2008;18:112-119. doi:10.1097/CMR.0b013e3282f623f1
73. Garbe C, Eigentler TK. [Therapy of malignant melanoma at the stage of distant metastasis]. *Hautarzt*. 2004;55(2):195-213. doi:10.1007/s00105-003-0684-1
74. Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1435-1448. doi:10.1016/j.annonc.2020.07.004
75. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U, ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1884-1901. doi:10.1093/annonc/mdz411
76. Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, et al. Sentinel lymph node biopsy and management of regional lymph nodes in Melanoma: American society of clinical oncology and society of surgical oncology clinical practice guideline update. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(4):399-413. doi:10.1200/JCO.2017.75.7724
77. Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *European Journal of Cancer*. 2022;170:256-284. doi:10.1016/j.ejca.2022.04.018

78. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Melanoma: Cutaneous, Version 1.2022 – December 3, 2021. Published online 2022.
79. Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *British Journal of Dermatology*. 2002;146(6):1042-1046. doi:10.1046/j.1365-2133.2002.04750.x
80. Harwood AR. Conventional fractionated radiotherapy for 51 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1983;9(7):1019-1021. doi:10.1016/0360-3016(83)90391-7
81. Schmid-Wendtner MH, Brunner B, Konz B, et al. Fractionated radiotherapy of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in 64 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(3):477-482. doi:10.1067/mjd.2000.106241
82. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Altendorf-Hofmann A, et al. Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physic*. 1999;44(3):607-618. doi:10.1016/S0360-3016(99)00066-8
83. Foote MC, Burmeister B, Burmeister E, Bayley G, Smithers BM. Desmoplastic Melanoma: The Role of Radiotherapy in Improving Local Control. *ANZ Journal of Surgery*. 2008;78(4):273-276. doi:10.1111/j.1445-2197.2008.04436.x
84. Vongtama R, Safa A, Gallardo D, Calcaterra T, Juillard G. Efficacy of radiation therapy in the local control of desmoplastic malignant melanoma. *Head & Neck*. 2003;25(6):423-428. doi:10.1002/hed.10263
85. Rule W, Allred J, Pockaj B, et al. Results of NCCTG N0275 (Alliance) - a phase II trial evaluating resection followed by adjuvant radiation therapy for patients with desmoplastic melanoma. *Cancer medicine*. 2016;5. doi:10.1002/cam4.783
86. Chen J, Hruby G, Scolyer R, et al. Desmoplastic neurotropic melanoma: A clinicopathologic analysis of 128 cases. *Cancer*. 2008;113:2770-2778. doi:10.1002/cncr.23895
87. Arora A, Lowe L, Su L, et al. Wide excision without radiation for desmoplastic melanoma. *Cancer*. 2005;104(7):1462-1467. doi:10.1002/cncr.21311
88. Stevens G, Thompson JF, Firth I, O'Brien CJ, McCarthy WH, Quinn MJ. Locally advanced melanoma. *Cancer*. 2000;88(1):88-94. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(20000101)88:1<88::AID-CNCR13>3.0.CO;2-K
89. Storper IS, Lee SP, Abemayor E, Juillard G. The role of radiation therapy in the treatment of head and neck cutaneous melanoma. *American Journal of Otolaryngology*. 1993;14(6):426-431. doi:10.1016/0196-0709(93)90118-Q
90. Ang KK, Peters LJ, Weber RS, et al. Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;30(4):795-798. doi:10.1016/0360-3016(94)90351-4

91. PE L, G B, D W, A S. *Pathology and Genetics of Skin Tumours*. Accessed October 26, 2022. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Pathology-And-Genetics-Of-Skin-Tumours-2005>
92. Guitart J, Lowe L, Piepkorn M, et al. Histological characteristics of metastasizing thin melanomas: a case-control study of 43 cases. *Arch Dermatol*. 2002;138(5):603-608. doi:10.1001/archderm.138.5.603
93. Morris KT, Busam KJ, Bero S, Patel A, Brady MS. Primary Cutaneous Melanoma with Regression Does not Require a Lower Threshold for Sentinel Lymph Node Biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(1):316-322. doi:10.1245/s10434-007-9675-2
94. Kashani-Sabet M, Sagebiel RW, Ferreira CM, Nosrati M, Miller JR. Vascular involvement in the prognosis of primary cutaneous melanoma. *Arch Dermatol*. 2001;137(9):1169-1173. doi:10.1001/archderm.137.9.1169
95. Yeh I, Bastian BC. Melanoma pathology: new approaches and classification. *Br J Dermatol*. 2021;185(2):282-293. doi:10.1111/bjd.20427
96. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(4):500-522. doi:10.5858/arpa.2019-0561-RA
97. Guhan S, Klebanov N, Tsao H. Melanoma genomics: a state-of-the-art review of practical clinical applications. *Br J Dermatol*. 2021;185(2):272-281. doi:10.1111/bjd.20421
98. de la Fouchardiere A, Blox W, van Kempen LC, et al. ESP, EORTC, and EURACAN Expert Opinion: practical recommendations for the pathological diagnosis and clinical management of intermediate melanocytic tumors and rare related melanoma variants. *Virchows Arch*. 2021;479(1):3-11. doi:10.1007/s00428-020-03005-1
99. Sawyer A, McGoldrick RB, Mackey SP, Allan R, Powell B. Does staging computerized tomography change management in thick malignant melanoma? *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2009;62(4):453-456. doi:10.1016/j.bjps.2007.11.024
100. Yancovitz M, Finelt N, Warycha MA, et al. Role of radiologic imaging at the time of initial diagnosis of stage T1b-T3b melanoma. *Cancer*. 2007;110(5):1107-1114. doi:10.1002/cncr.22868
101. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, et al. Contemporary Diagnostic Imaging Modalities for the Staging and Surveillance of Melanoma Patients: a Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(2):129-142. doi:10.1093/jnci/djq455
102. Voit C, Van Akkooi ACJ, Schäfer-Hesterberg G, et al. Ultrasound morphology criteria predict metastatic disease of the sentinel nodes in patients with melanoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):847-852. doi:10.1200/JCO.2009.25.7428

103. Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S, Saïag P. Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2004;5(11):673-680. doi:10.1016/S1470-2045(04)01609-2
104. Mocellin S, Zavagno G, Nitti D. The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: A meta-analysis. *International Journal of Cancer.* 2008;123(10):2370-2376. doi:10.1002/ijc.23794
105. Wang TS, Johnson TM, Cascade PN, Redman BG, Sondak VK, Schwartz JL. Evaluation of staging chest radiographs and serum lactate dehydrogenase for localized melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2004;51(3):399-405. doi:10.1016/j.jaad.2004.02.017
106. Minn H, Vihinen P. Melanoma imaging with highly specific PET probes: ready for prime time? *J Nucl Med.* 2011;52(1):5-7. doi:10.2967/jnumed.110.080523
107. Jiménez-Requena F, Delgado-Bolton RC, Fernández-Pérez C, et al. Meta-analysis of the performance of 18F-FDG PET in cutaneous melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(2):284-300. doi:10.1007/s00259-009-1224-8
108. Krug B, Pirson AS, Crott R, Vander Borgh T. The diagnostic accuracy of 18F-FDG PET in cutaneous malignant melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(7):1434-1435; author reply 1436-1437. doi:10.1007/s00259-010-1475-4
109. Veit-Haibach P, Vogt F, Jablonka R, et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced FDG-PET/CT in primary staging of cutaneous malignant melanoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2009;36:910-918. doi:10.1007/s00259-008-1049-x
110. Clark PB, Soo V, Kraas J, Shen P, Levine EA. Futility of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography in initial evaluation of patients with T2 to T4 melanoma. *Arch Surg.* 2006;141(3):284-288. doi:10.1001/archsurg.141.3.284
111. El-Maraghi RH, Kielar AZ. PET vs sentinel lymph node biopsy for staging melanoma: a patient intervention, comparison, outcome analysis. *J Am Coll Radiol.* 2008;5(8):924-931. doi:10.1016/j.jacr.2008.02.022
112. Klode J, Dissemond J, Grabbe S, Hillen U, Poeppel T, Boeing C. Sentinel lymph node excision and PET-CT in the initial stage of malignant melanoma: a retrospective analysis of 61 patients with malignant melanoma in American Joint Committee on Cancer stages I and II. *Dermatol Surg.* 2010;36(4):439-445. doi:10.1111/j.1524-4725.2010.01479.x
113. Maubec E, Lombroso J, Masson F, et al. F-18 fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography scan in the initial evaluation of patients with a primary melanoma thicker than 4 mm. *Melanoma Res.* 2007;17(3):147-154. doi:10.1097/cmr.0b013e32815c10b0
114. Singh B, Ezziddin S, Palmedo H, et al. Preoperative 18F-FDG-PET/CT imaging and sentinel node biopsy in the detection of regional lymph node metastases in malignant melanoma. *Melanoma research.* 2008;18:346-352. doi:10.1097/CMR.0b013e32830b363b

115. Revel A, Revel C, Dolivet G, et al. La TEP-TDM au 18FDG a-t-elle un intérêt dans la stadification ganglionnaire des mélanomes malins cutanés cervicofaciaux bénéficiant de la technique du ganglion sentinelle ? À propos de 22 cas. *Médecine Nucléaire*. 2010;34(9):528-539.
116. Ploeg IMC van der, Olmos RAV, Kroon BBR, et al. The yield of SPECT/CT for anatomical lymphatic mapping in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(6):1537-1542. doi:10.1245/s10434-009-0339-2
117. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2006;355(13):1307-1317. doi:10.1056/NEJMoa060992
118. Valsecchi M, Silbermins D, Rosa N, Wong S, Lyman G. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Melanoma: A Meta-Analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29:1479-1487. doi:10.1200/JCO.2010.33.1884
119. Leiter U, Buettner PG, Bohnenberger K, et al. Sentinel Lymph Node Dissection in Primary Melanoma Reduces Subsequent Regional Lymph Node Metastasis as Well as Distant Metastasis After Nodal Involvement. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(1):129-137. doi:10.1245/s10434-009-0780-2
120. Satzger I, Meier A, Hoy L, et al. Sentinel Node Dissection Delays Recurrence and Prolongs Melanoma-Related Survival: An Analysis of 673 Patients from a Single Center with Long-Term Follow-Up. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(2):514-520. doi:10.1245/s10434-010-1318-3
121. Kretschmer L, Thoms KM, Peeters S, Haenssle H, Bertsch HP, Emmert S. Postoperative morbidity of lymph node excision for cutaneous melanoma-sentinel lymphonodectomy versus complete regional lymph node dissection. *Melanoma Research*. 2008;18(1):16-21. doi:10.1097/CMR.0b013e3282f2017d
122. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, et al. Sentinel Node Biopsy for Early-Stage Melanoma: Accuracy and Morbidity in MSLT-I, an International Multicenter Trial. *Annals of Surgery*. 2005;242(3):302-313. doi:10.1097/01.sla.0000181092.50141.fa
123. Roaten JB, Pearlman N, Gonzalez R, Gonzalez R, McCarter MD. Identifying risk factors for complications following sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Arch Surg*. 2005;140(1):85-89. doi:10.1001/archsurg.140.1.85
124. McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, et al. Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma. *Surgery*. 2001;130(2):151-156. doi:10.1067/msy.2001.115830
125. Testori A, De Salvo GL, Montesco M, et al. Clinical Considerations on Sentinel Node Biopsy in Melanoma from an Italian Multicentric Study on 1,313 Patients (SOLISM-IMI). *Annals of Surgical Oncology*. 2009;16:2018-2027. doi:10.1245/s10434-008-0273-8
126. Nguyen CL, McClay EF, Cole DJ, et al. Melanoma thickness and histology predict sentinel lymph node status. *The American Journal of Surgery*. 2001;181(1):8-11. doi:10.1016/S0002-9610(00)00533-X

127. Taylor RC, Patel A, Panageas KS, Busam KJ, Brady MS. Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(7):869-875. doi:10.1200/JCO.2006.08.9755
128. Kretschmer L, Starz H, Thoms KM, et al. Age as a key factor influencing metastasizing patterns and disease-specific survival after sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma. *International Journal of Cancer*. 2011;129(6):1435-1442. doi:10.1002/ijc.25747
129. Kunte C, Geimer T, Baumert J, et al. Prognostic factors associated with sentinel lymph node positivity and effect of sentinel status on survival: an analysis of 1049 patients with cutaneous melanoma. *Melanoma Research*. 2010;20(4):330-337. doi:10.1097/CMR.0b013e32833ba9ff
130. Mays MP, Martin RCG, Burton A, et al. Should all patients with melanoma between 1 and 2 mm Breslow thickness undergo sentinel lymph node biopsy? *Cancer*. 2010;116(6):1535-1544. doi:10.1002/cncr.24895
131. Gutzmer R, Satzger I, Thoms KM, et al. Sentinel lymph node status is the most important prognostic factor for thick (> or = 4 mm) melanomas. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6(3):198-203. doi:10.1111/j.1610-0387.2007.06569.x
132. Scoggins CR, Bowen AL, Martin RC, et al. Prognostic information from sentinel lymph node biopsy in patients with thick melanoma. *Arch Surg*. 2010;145(7):622-627. doi:10.1001/archsurg.2010.115
133. Dadras SS, Lange-Asschenfeldt B, Velasco P, et al. Tumor lymphangiogenesis predicts melanoma metastasis to sentinel lymph nodes. *Modern Pathology*. 2005;18(9):1232-1242. doi:10.1038/modpathol.3800410
134. Doeden K, Ma Z, Narasimhan B, Swetter SM, Detmar M, Dadras SS. Lymphatic invasion in cutaneous melanoma is associated with sentinel lymph node metastasis. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2009;36(7):772-780. doi:10.1111/j.1600-0560.2008.01166.x
135. Massi D, Puig S, Franchi A, et al. Tumour lymphangiogenesis is a possible predictor of sentinel lymph node status in cutaneous melanoma: a case–control study. *J Clin Pathol*. 2006;59(2):166-173. doi:10.1136/jcp.2005.028431
136. Paek S, Griffith K, Johnson T, et al. The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer*. 2007;109:100-108. doi:10.1002/cncr.22382
137. Puleo CA, Messina JL, Riker AI, et al. Sentinel Node Biopsy for Thin Melanomas: Which Patients Should be Considered? *Cancer Control*. 2005;12(4):230-235. doi:10.1177/107327480501200404
138. Socrier Y, Lauwers-Cances V, Lamant L, et al. Histological regression in primary melanoma: not a predictor of sentinel lymph node metastasis in a cohort of 397 patients. *Br J Dermatol*. 2010;162(4):830-834. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09606.x

139. Kaur MR, Colloby PS, Martin-Clavijo A, Marsden JR. Melanoma histopathology reporting: are we complying with the National Minimum Dataset? *J Clin Pathol.* 2007;60(10):1121-1123. doi:10.1136/jcp.2006.042937
140. Leong WL, Ghazarian DM, McCready DR. Previous wide local excision of primary melanoma is not a contraindication for sentinel lymph node biopsy of the trunk and extremity. *Journal of Surgical Oncology.* 2003;82(3):143-146. doi:10.1002/jso.10205
141. McCready DR, Ghazarian DM, Hershkop MS, Walker JA, Ambus U, Quirt IC. Sentinel lymph-node biopsy after previous wide local excision for melanoma. *Can J Surg.* 2001;44(6):432-434.
142. Alazraki N, Glass E, Castronovo F, Olmos R, Podoloff D. Procedure Guideline for Lymphoscintigraphy and the Use of Intraoperative Gamma Probe for Sentinel Lymph Node Localization in Melanoma of Intermediate Thickness 1.0. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine.* 2002;43:1414-1418.
143. Chakera AH, Hesse B, Burak Z, et al. EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36(10):1713-1742. doi:10.1007/s00259-009-1228-4
144. Cochran AJ, Balda BR, Starz H, et al. The Augsburg consensus. *Cancer.* 2000;89(2):236-241. doi:10.1002/1097-0142(20000715)89:2<236::AID-CNCR5>3.0.CO;2-0
145. Vogt H, Schmidt M, Bares R, et al. [Procedure guideline for sentinel lymph node diagnosis]. *Nuklearmedizin.* 2010;49(4):167-172; quiz N19. doi:10.3413/nukmed-321
146. Satzger I. Sentinel node biopsy in malignant melanoma. *Onkologe.* 2010;16(12):1140.
147. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127(4):392-399. doi:10.1001/archsurg.1992.01420040034005
148. Even-Sapir E, Lerman H, Lievshitz G, et al. Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid SPECT/CT system. *J Nucl Med.* 2003;44(9):1413-1420.
149. Mar M, Miller S, Kim E, Macapinlac H. Evaluation and localization of lymphatic drainage and sentinel lymph nodes in patients with head and neck melanomas by hybrid SPECT/CT lymphoscintigraphic imaging. *Journal of nuclear medicine technology.* 2007;35:10-16; quiz 17.
150. Dengel L, More MJ, Judy P, et al. Intraoperative Imaging Guidance for Sentinel Node Biopsy in Melanoma Using a Mobile Gamma Camera. *Annals of surgery.* 2011;253:774-778. doi:10.1097/SLA.0b013e3181f9b709
151. Vidal-Sicart S, Paredes P, Zanón G, et al. Added Value of Intraoperative Real-Time Imaging in Searches for Difficult-to-Locate Sentinel Nodes. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine.* 2010;51:1219-1225. doi:10.2967/jnumed.110.074880
152. Chakera AH, Lock-Andersen J, Hesse U, et al. One-day or two-day procedure for sentinel node biopsy in melanoma? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36(6):928-937. doi:10.1007/s00259-008-1036-2

153. Wendler T, Herrmann K, Schnelzer A, et al. First demonstration of 3-D lymphatic mapping in breast cancer using freehand SPECT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010;37:1452-1461. doi:10.1007/s00259-010-1430-4
154. Bostick P, Essner R, Glass E, et al. Comparison of blue dye and probe-assisted intraoperative lymphatic mapping in melanoma to identify sentinel nodes in 100 lymphatic basins. *Arch Surg*. 1999;134(1):43-49. doi:10.1001/archsurg.134.1.43
155. Kretschmer L, Peeters S, Beckmann I, et al. [Intraoperative detection of sentinel lymph nodes in cutaneous malignant melanoma -- blue dye alone versus blue dye plus gamma detection]. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2005;3(8):615-622. doi:10.1111/j.1610-0387.2005.05735.x
156. King TA, Fey JV, Van Zee KJ, et al. A Prospective Analysis of the Effect of Blue-Dye Volume on Sentinel Lymph Node Mapping Success and Incidence of Allergic Reaction in Patients With Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(5):535-541. doi:10.1245/ASO.2004.10.014
157. Lloyd MS, Topping A, Allan R, Powell B. Contraindications to sentinel lymph node biopsy in cutaneous malignant melanoma. *British Journal of Plastic Surgery*. 2004;57(8):725-727. doi:10.1016/j.bjps.2003.12.028
158. Abrahamsen HN, Hamilton-Dutoit SJ, Larsen J, Steiniche T. Sentinel lymph nodes in malignant melanoma. *Cancer*. 2004;100(8):1683-1691. doi:10.1002/cncr.20179
159. Cook MG, Green MA, Anderson B, et al. The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol*. 2003;200(3):314-319. doi:10.1002/path.1365
160. Gietema H, Vuylsteke R, Jonge I, et al. Sentinel lymph node investigation in melanoma: detailed analysis of the yield from step sectioning and immunohistochemistry. *Journal of clinical pathology*. 2004;57:618-620. doi:10.1136/jcp.2003.011742
161. Spanknebel K, Coit DG, Bieligk SC, Gonen M, Rosai J, Klimstra DS. Characterization of Micrometastatic Disease in Melanoma Sentinel Lymph Nodes by Enhanced Pathology: Recommendations for Standardizing Pathologic Analysis. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2005;29(3):305-317. doi:10.1097/01.pas.0000152134.36030.b7
162. Mitteldorf C, Bertsch HP, Zapf A, Neumann C, Kretschmer L. Cutting a sentinel lymph node into slices is the optimal first step for examination of sentinel lymph nodes in melanoma patients. *Mod Pathol*. 2009;22(12):1622-1627. doi:10.1038/modpathol.2009.137
163. Satzger I, Völker B, Ghazal M, Meier A, Kapp A, Gutzmer R. Prognostic significance of histopathological parameters in sentinel nodes of melanoma patients. *Histopathology*. 2007;50:764-772. doi:10.1111/j.1365-2559.2007.02681.x
164. Starz H, Balda BR, Krämer KU, Büchels H, Wang H. A micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma. *Cancer*. 2001;91(11):2110-2121.
165. van Akkooi ACJ, Spatz A, Eggermont AMM, Mihm M, Cook MG. Expert opinion in melanoma: the sentinel node; EORTC Melanoma Group recommendations on practical methodology of the

measurement of the microanatomic location of metastases and metastatic tumour burden. *Eur J Cancer*. 2009;45(16):2736-2742. doi:10.1016/j.ejca.2009.08.015

166. Garbe C, Eigentler T, Bauer J, et al. Histopathological diagnostics of malignant melanoma in accordance with the recent AJCC classification 2009: Review of the literature and recommendations for general practice. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2011;9:690-699. doi:10.1111/j.1610-0387.2011.07714.x

167. Meier A, Satzger I, Völker B, Kapp A, Gutzmer R. Comparison of classification systems in melanoma sentinel lymph nodes—An analysis of 697 patients from a single center. *Cancer*. 2010;116(13):3178-3178. doi:10.1002/cncr.25074

168. Starz H, Siedlecki K, Balda BR. Sentinel lymphonodectomy and s-classification: a successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(3 Suppl):162S-85. doi:10.1007/BF02523622

169. Akkooi A, de Wilt J (Johannes), Verhoef K, et al. Clinical relevance of melanoma micrometastases (< 0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? *Annals of Oncology*. 2006;17(10):1578-1585. doi:10.1093/annonc/mdl176

170. Négrier S, Saiag P, Guillot B, et al. [Guidelines for clinical practice: Standards, Options and Recommendations 2005 for the management of adult patients exhibiting an M0 cutaneous melanoma, full report. National Federation of Cancer Campaign Centers. French Dermatology Society. Update of the 1995 Consensus Conference and the 1998 Standards, Options, and Recommendations]. *Ann Dermatol Venereol*. 2005;132(12 Pt 2):10S3-10S85.

171. Stojadinovic A, Allen PJ, Clary BM, Busam KJ, Coit DG. Value of Frozen-Section Analysis of Sentinel Lymph Nodes for Primary Cutaneous Malignant Melanoma. *Ann Surg*. 2002;235(1):92-98.

172. Blaheta HJ, Ellwanger U, Schittek B, et al. Examination of regional lymph nodes by sentinel node biopsy and molecular analysis provides new staging facilities in primary cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol*. 2000;114(4):637-642. doi:10.1046/j.1523-1747.2000.00925.x

173. Kuo CT, Hoon DSB, Takeuchi H, et al. Prediction of disease outcome in melanoma patients by molecular analysis of paraffin-embedded sentinel lymph nodes. *J Clin Oncol*. 2003;21(19):3566-3572. doi:10.1200/JCO.2003.01.063

174. Palmieri G, Ascierto P, Cossu A, et al. Detection of Occult Melanoma Cells in Paraffin-Embedded Histologically Negative Sentinel Lymph Nodes Using a Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction Assay. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19:1437-1443. doi:10.1200/JCO.2001.19.5.1437

175. Ribuffo D, Gradilone A, Vonella M, et al. Prognostic significance of reverse transcriptase-polymerase chain reaction-negative sentinel nodes in malignant melanoma. *Annals of surgical oncology*. 2003;10(4):396-402. doi:10.1245/ASO.2003.06.006

176. Rimoldi D, Lemoine R, Kurt AM, et al. Detection of micrometastases in sentinel lymph nodes from melanoma patients: direct comparison of multimarker molecular and immunopathological methods. *Melanoma Research*. 2003;13(5):511-520.

177. Gutzmer R, Kaspari M, Brodersen JP, et al. Specificity of tyrosinase and HMB45 PCR in the detection of melanoma metastases in sentinel lymph node biopsies. *Histopathology*. 2002;41(6):510-518. doi:10.1046/j.1365-2559.2002.01512.x
178. Murali R, Desilva C, Thompson JF, Scolyer RA. Non-Sentinel Node Risk Score (N-SNORE): a scoring system for accurately stratifying risk of non-sentinel node positivity in patients with cutaneous melanoma with positive sentinel lymph nodes. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4441-4449. doi:10.1200/JCO.2010.30.9567
179. Satzger I, Völker B, Meier A, Kapp A, Gutzmer R. Criteria in Sentinel Lymph Nodes of Melanoma Patients that Predict Involvement of Nonsentinel Lymph Nodes. *Annals of surgical oncology*. 2008;15:1723-1732. doi:10.1245/s10434-008-9888-z
180. Scolyer RA, Li LXL, McCarthy SW, et al. Micromorphometric features of positive sentinel lymph nodes predict involvement of nonsentinel nodes in patients with melanoma. *Am J Clin Pathol*. 2004;122(4):532-539. doi:10.1309/TDWJ-TR15-TDM1-TG7Q
181. Dewar D, Newell B, Green M, Topping A, Powell B, Cook M. The Microanatomic Location of Metastatic Melanoma in Sentinel Lymph Nodes Predicts Nonsentinel Lymph Node Involvement. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22:3345-3349. doi:10.1200/JCO.2004.12.177
182. Murali R, Cochran AJ, Cook MG, et al. Inter-observer reproducibility of histologic parameters of melanoma deposits in sentinel lymph nodes: implications for management of patients with melanoma. *Cancer*. 2009;115(21):5026-5037. doi:10.1002/cncr.24298
183. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S jaw, et al. Multivariate Analysis of Prognostic Factors Among 2,313 Patients With Stage III Melanoma: Comparison of Nodal Micrometastases Versus Macrometastases. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2452-2459. doi:10.1200/JCO.2009.27.1627
184. Debarbieux S, Duru G, Dalle S, Béatrix O, Balme B, Thomas L. Sentinel lymph node biopsy in melanoma: a micromorphometric study relating to prognosis and completion lymph node dissection. *British Journal of Dermatology*. 2007;157(1):58-67. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.07937.x
185. Riber-Hansen R, Nyengaard JR, Hamilton-Dutoit SJ, Sjoegren P, Steiniche T. Metastatic melanoma volume in sentinel nodes: objective stereology-based measurement predicts disease recurrence and survival. *Histopathology*. 2009;54(7):796-803. doi:10.1111/j.1365-2559.2009.03312.x
186. Ploeg A, van Akkooi A, Rutkowski P, et al. Prognosis in Patients With Sentinel Node-Positive Melanoma Is Accurately Defined by the Combined Rotterdam Tumor Load and Dewar Topography Criteria. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29:2206-2214. doi:10.1200/JCO.2010.31.6760
187. Frankel T, Griffith K, Lowe L, et al. Do Micromorphometric Features of Metastatic Deposits Within Sentinel Nodes Predict Nonsentinel Lymph Node Involvement in Melanoma? *Annals of surgical oncology*. 2008;15:2403-2411. doi:10.1245/s10434-008-0024-x

188. Satzger I, Völker B, Meier A, Schenck F, Kapp A, Gutzmer R. Prognostic Significance of Isolated HMB45 or Melan A Positive Cells in Melanoma Sentinel Lymph Nodes. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2007;31(8):1175-1180. doi:10.1097/PAS.0b013e3180341ebc
189. Ploeg IMC van der, Kroon BBR, Antonini N, Olmos RAV, Nieweg OE. Is completion lymph node dissection needed in case of minimal melanoma metastasis in the sentinel node? *Ann Surg*. 2009;249(6):1003-1007. doi:10.1097/SLA.0b013e3181a77eba
190. Herman K, Wysocki WM, Skotnicki P, Tabor J, Luczyńska E, Komorowski AL. Stage III thick (>4.0 mm) lower extremity melanoma: is timing of lymph node involvement a prognostic factor. *World J Surg*. 2009;33(3):469-474. doi:10.1007/s00268-008-9895-z
191. Roses DF, Karp NS, Oratz R, et al. Survival with regional and distant metastases from cutaneous malignant melanoma. *Surg Gynecol Obstet*. 1991;172(4):262-268.
192. Weide B, Eigentler TK, Pflugfelder A, et al. Survival after intratumoral interleukin-2 treatment of 72 melanoma patients and response upon the first chemotherapy during follow-up. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2011;60(4):487-493. doi:10.1007/s00262-010-0957-3
193. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2001;19(16):3635-3648. doi:10.1200/JCO.2001.19.16.3635
194. Kim CJ, Reintgen DS, Balch CM, AJCC Melanoma Staging Committee. The new melanoma staging system. *Cancer Control*. 2002;9(1):9-15. doi:10.1177/107327480200900102
195. Bleicher J, Swords DS, Mali ME, et al. Recurrence patterns in patients with Stage II melanoma: The evolving role of routine imaging for surveillance. *Journal of Surgical Oncology*. 2020;122(8):1770-1777. doi:10.1002/jso.26214
196. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(33):3925-3936. doi:10.1200/JCO.20.02110
197. Kanaki T, Stang A, Gutzmer R, et al. Impact of American Joint Committee on Cancer 8th edition classification on staging and survival of patients with melanoma. *Eur J Cancer*. 2019;119:18-29. doi:10.1016/j.ejca.2019.06.011
198. Garbe C, Keim U, Suci S, et al. Prognosis of Patients With Stage III Melanoma According to American Joint Committee on Cancer Version 8: A Reassessment on the Basis of 3 Independent Stage III Melanoma Cohorts. *J Clin Oncol*. 2020;38(22):2543-2551. doi:10.1200/JCO.19.03034
199. Tsao H, Feldman M, Fullerton JE, Sober AJ, Rosenthal D, Goggins W. Early detection of asymptomatic pulmonary melanoma metastases by routine chest radiographs is not associated with improved survival. *Arch Dermatol*. 2004;140(1):67-70. doi:10.1001/archderm.140.1.67

200. Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. *European Journal of Cancer*. 2022;170:236-255. doi:10.1016/j.ejca.2022.03.008
201. Pfannenbergs C, Aschoff P, Schanz S, et al. Prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2007;43:557-564. doi:10.1016/j.ejca.2006.11.014
202. Müller-Horvat C, Radny P, Eigentler TK, et al. Prospective comparison of the impact on treatment decisions of whole-body magnetic resonance imaging and computed tomography in patients with metastatic malignant melanoma. *Eur J Cancer*. 2006;42(3):342-350. doi:10.1016/j.ejca.2005.10.008
203. Fogarty GB, Tartaglia C. The utility of magnetic resonance imaging in the detection of brain metastases in the staging of cutaneous melanoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006;18(4):360-362. doi:10.1016/j.clon.2006.01.002
204. Schlamann M, Goericke S, Forsting M, Wanke I, Loquai C. Cerebral MRI in neurological asymptomatic patients with malignant melanoma; Zerebrales MRT bei neurologisch asymptomatischen Patienten mit malignem Melanom. *RoeFo - Fortschritte auf dem Gebiete der Roentgenstrahlen und der Neuen Bildgebenden Verfahren*. 2008;180. doi:10.1055/s-2007-963711
205. Kruijff S, Bastiaannet E, Muller Kobold AC, van Ginkel RJ, Suurmeijer AJH, Hoekstra HJ. S-100B Concentrations Predict Disease-Free Survival in Stage III Melanoma Patients. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(12):3455-3462. doi:10.1245/s10434-009-0629-8
206. Schultz ES, Diepgen TL, Von Den Driesch P. Clinical and prognostic relevance of serum S-100 beta protein in malignant melanoma. *Br J Dermatol*. 1998;138(3):426-430. doi:10.1046/j.1365-2133.1998.02119.x
207. Brouard M, Quillien V, Ollivier I, Lesimple T, Adamski H, Chevrant-Breton J. [Serum S100B protein and stage of cutaneous melanoma: a prospective study]. *Ann Dermatol Venereol*. 2000;127(1):56-59.
208. Kaskel P, Berking C, Sander S, Volkenandt M, Peter RU, Krähn G. S-100 protein in peripheral blood: A marker for melanoma metastases: A prospective 2-center study of 570 patients with melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;41(6):962-969. doi:10.1016/S0190-9622(99)70254-9
209. Krähn G, Kaskel P, Sander S, et al. S100 beta is a more reliable tumor marker in peripheral blood for patients with newly occurred melanoma metastases compared with MIA, albumin and lactate-dehydrogenase. *Anticancer Res*. 2001;21(2B):1311-1316.
210. Nowecki Z i., Rutkowski P, Kulik J, Siedlecki J a., Ruka W. Molecular and biochemical testing in stage III melanoma: multimarker reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay of lymph fluid after lymph node dissection and preoperative serum lactate dehydrogenase level. *British Journal of Dermatology*. 2008;159(3):597-605. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08710.x

211. Garnier JP, Letellier S, Cassinat B, et al. Clinical value of combined determination of plasma L-DOPA/tyrosine ratio, S100B, MIA and LDH in melanoma. *Eur J Cancer*. 2007;43(4):816-821. doi:10.1016/j.ejca.2006.11.022
212. Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Newton-Bishop JA. Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg*. 2002;137(4):458-461. doi:10.1001/archsurg.137.4.458
213. O'Brien CJ, Gianoutsos MP, Morgan MJ. Neck dissection for cutaneous malignant melanoma. *World J Surg*. 1992;16(2):222-226. doi:10.1007/BF02071524
214. Morton DL, Wanek L, Nizze JA, Elashoff RM, Wong JH. Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic. *Ann Surg*. 1991;214(4):491-499; discussion 499-501. doi:10.1097/00000658-199110000-00013
215. Hafner J, Schmid MH, Kempf W, et al. Baseline staging in cutaneous malignant melanoma. *British Journal of Dermatology*. 2004;150(4):677-686. doi:10.1111/j.0007-0963.2004.05870.x
216. Hofmann U, Szedlak M, Rittgen W, Jung EG, Schadendorf D. Primary staging and follow-up in melanoma patients – monocenter evaluation of methods, costs and patient survival. *Br J Cancer*. 2002;87(2):151-157. doi:10.1038/sj.bjc.6600428
217. Fink AM, Holle-Robatsch S, Herzog N, et al. Positron emission tomography is not useful in detecting metastasis in the sentinel lymph node in patients with primary malignant melanoma stage I and II. *Melanoma Res*. 2004;14(2):141-145. doi:10.1097/00008390-200404000-00011
218. Starritt EC, Uren RF, Scolyer RA, Quinn MJ, Thompson JF. Ultrasound Examination of Sentinel Nodes in the Initial Assessment of Patients With Primary Cutaneous Melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(1):18-23. doi:10.1007/s10434-004-1163-3
219. van der Ploeg APT, Haydu LE, Spillane AJ, et al. Outcome following sentinel node biopsy plus wide local excision versus wide local excision only for primary cutaneous melanoma: analysis of 5840 patients treated at a single institution. *Ann Surg*. 2014;260(1):149-157. doi:10.1097/SLA.0000000000000500
220. Nagaraja V, Eslick GD. Is complete lymph node dissection after a positive sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma always necessary? A meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2013;39(7):669-680. doi:10.1016/j.ejso.2013.02.022
221. Satzger I, Meier A, Alter M, Kapp A, Gutzmer R. Which Parameters to Choose for Prediction of Non-Sentinel Lymph Node Positivity in Melanoma? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29:e315; author reply e316-7. doi:10.1200/JCO.2010.33.8210
222. Egger ME, Bower MR, Czystoczon IA, et al. Comparison of sentinel lymph node micrometastatic tumor burden measurements in melanoma. *J Am Coll Surg*. 2014;218(4):519-528. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2013.12.014

223. Murali R, Desilva C, Thompson JF, Scolyer RA. Factors Predicting Recurrence and Survival in Sentinel Lymph Node-Positive Melanoma Patients. *Annals of Surgery*. 2011;253(6):1155-1164. doi:10.1097/SLA.0b013e318214beba
224. Satzger I, Meier A, Zapf A, Niebuhr M, Kapp A, Gutzmer R. Is there a therapeutic benefit of complete lymph node dissection in melanoma patients with low tumor burden in the sentinel node? *Melanoma Research*. 2014;24(5):454-461. doi:10.1097/CMR.0000000000000081
225. van der Ploeg APT, van Akkooi ACJ, Rutkowski P, et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma without immediate completion lymph node dissection. *BJS (British Journal of Surgery)*. 2012;99(10):1396-1405. doi:10.1002/bjs.8878
226. Bamboat Z, Konstantinidis I, Kuk D, Ariyan C, Brady M, Coit D. Observation After a Positive Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Melanoma. *Annals of surgical oncology*. 2014;21. doi:10.1245/s10434-014-3758-7
227. Jakub JW, Reintgen DS, Shivers S, Pendas S. Regional Node Dissection for Melanoma: Techniques and Indication. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2007;16(1):247-261. doi:10.1016/j.soc.2006.10.012
228. Mack LA, McKinnon JG. Controversies in the management of metastatic melanoma to regional lymphatic basins. *J Surg Oncol*. 2004;86(4):189-199. doi:10.1002/jso.20080
229. Eason AM, Rotstein LE, McCready DR. Lymph node assessment in melanoma. *J Surg Oncol*. 2009;99(4):176-185. doi:10.1002/jso.21202
230. Spillane AJ, Cheung BLH, Stretch JR, et al. Proposed Quality Standards for Regional Lymph Node Dissections in Patients With Melanoma. *Annals of Surgery*. 2009;249(3):473-480. doi:10.1097/SLA.0b013e318194d38f
231. Neuss H, Reetz C, Raue W, Koplín G, Mall JW. Postoperative surgical complications after radical axillary lymph node dissection in melanoma disease result in increased pain. *Int Surg*. 2010;95(2):166-171.
232. Creagan ET, Cupps RE, Ivins JC, et al. Adjuvant radiation therapy for regional nodal metastases from malignant melanoma. A randomized, prospective study. *Cancer*. 1978;42(5):2206-2210. doi:10.1002/1097-0142(197811)42:5<2206::AID-CNCR2820420518>3.0.CO;2-S
233. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1049-1060. doi:10.1016/S1470-2045(15)00187-4
234. Agrawal S, Kane JM, Guadagnolo BA, Kraybill WG, Ballo MT. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer*. 2009;115(24):5836-5844. doi:10.1002/cncr.24627

235. Hamming-Vrieze O, Balm AJM, Heemsbergen WD, Huysduynen TH van, Rasch CRN. Regional control of melanoma neck node metastasis after selective neck dissection with or without adjuvant radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135(8):795-800. doi:10.1001/archoto.2009.80
236. O'Brien CJ, Petersen-Schaefer K, Stevens GN, et al. Adjuvant radiotherapy following neck dissection and parotidectomy for metastatic malignant melanoma. *Head & Neck.* 1997;19(7):589-594. doi:10.1002/(SICI)1097-0347(199710)19:7<589::AID-HED5>3.0.CO;2-3
237. Strojjan P, Jancar B, Cemazar M, Perme MP, Hocevar M. Melanoma metastases to the neck nodes: role of adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(4):1039-1045. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.06.071
238. Barbour S, Mark Smithers B, Allan C, et al. Patterns of Recurrence in Patients with Stage IIIB/C Cutaneous Melanoma of the Head and Neck Following Surgery With and Without Adjuvant Radiation Therapy: Is Isolated Regional Recurrence Salvageable? *Ann Surg Oncol.* 2015;22(12):4052-4059. doi:10.1245/s10434-014-4356-4
239. Danish HH, Patel KR, Switchenko JM, et al. The influence of postoperative lymph node radiation therapy on overall survival of patients with stage III melanoma, a National Cancer Database analysis. *Melanoma Res.* 2016;26(6):595-603. doi:10.1097/CMR.0000000000000292
240. Mendenhall WM, Shaw C, Amdur RJ, Kirwan J, Morris CG, Werning JW. Surgery and adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma considered high-risk for local-regional recurrence. *Am J Otolaryngol.* 2013;34(4):320-322. doi:10.1016/j.amjoto.2012.12.014
241. Pinkham MB, Foote MC, Burmeister E, et al. Stage III Melanoma in the Axilla: Patterns of Regional Recurrence After Surgery With and Without Adjuvant Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics.* 2013;86(4):702-708. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.03.019
242. Moncrieff M, Martin R, O'Brien C, et al. Adjuvant Postoperative Radiotherapy to the Cervical Lymph Nodes in Cutaneous Melanoma: Is There Any Benefit for High-Risk Patients? *Ann Surg Oncol.* 2008;15:3022-3027. doi:10.1245/s10434-008-0087-8
243. Shen P, Wanek LA, Morton DL. Is adjuvant radiotherapy necessary after positive lymph node dissection in head and neck melanomas? *Ann Surg Oncol.* 2000;7(8):554-559; discussion 560-561. doi:10.1007/BF02725332
244. Fuhrmann D, Lippold A, Borrosch F, Ellwanger U, Garbe C, Suter L. Should adjuvant radiotherapy be recommended following resection of regional lymph node metastases of malignant melanomas? *Br J Dermatol.* 2001;144(1):66-70. doi:10.1046/j.1365-2133.2001.03953.x
245. Horvat A, Jancar B, Blas M, et al. Adjuvant Radiotherapy for Palpable Melanoma Metastases to the Groin: When to Irradiate? *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2011;83:310-316. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.06.1979
246. Bibault JE, Dewas S, Mirabel X, et al. Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. *Radiat Oncol.* 2011;6:12. doi:10.1186/1748-717X-6-12

247. Henderson M, Thompson J, Diiulio J, et al. Adjuvant radiotherapy and regional lymph node field control in melanoma patients after lymphadenectomy: Results of an intergroup randomized trial (ANZMTG 01.02/TROG 02.01). *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27:LBA9084-LBA9084. doi:10.1200/jco.2009.27.18s.lba9084
248. Suciú S, Eggermont AMM, Lorigan P, et al. Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II-III Melanoma Adjuvant Therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(1). doi:10.1093/jnci/djx133
249. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1789-1801. doi:10.1056/NEJMoa1802357
250. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1824-1835. doi:10.1056/NEJMoa1709030
251. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(11):1465-1477. doi:10.1016/S1470-2045(20)30494-0
252. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):643-654. doi:10.1016/S1470-2045(21)00065-6
253. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: long-term follow-up results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial. *European journal of cancer & clinical oncology*. 2019;119:1-10.
254. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1813-1823. doi:10.1056/NEJMoa1708539
255. Maio M, Lewis K, Demidov L, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(4):510-520. doi:10.1016/S1470-2045(18)30106-2
256. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2020;383(12):1139-1148. doi:10.1056/NEJMoa2005493
257. Atkinson V, Robert C, Grob JJ, et al. Improved pyrexia-related outcomes associated with an adapted pyrexia adverse event management algorithm in patients treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib: Primary results of COMBI-APlus. *European Journal of Cancer*. 2022;163:79-87. doi:10.1016/j.ejca.2021.12.015

258. Michielin O, van Akkooi A, Lorigan P, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Annals of Oncology*. 2020;31(11):1449-1461. doi:10.1016/j.annonc.2020.07.005
259. Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL, Provenzano A, Swami U, Weber J, Alluri KC, Agarwala S, Ascierto PA, Atkins MB, Davis N, Ernstoff MS, Faries MB, Gold JS, Guild S, Gyorki DE, Khushalani NI, Meyers MO, Robert C, Santinami M, Sehdev A, Sondak VK, Spurrer G, Tsai KK, van Akkooi A, Funchain P. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline - PubMed. Published 2020. Accessed August 17, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.muni.cz/32228358/>
260. Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, et al. Phase III Study of Adjuvant Ipilimumab (3 or 10 mg/kg) Versus High-Dose Interferon Alfa-2b for Resected High-Risk Melanoma: North American Intergroup E1609. *J Clin Oncol*. 2020;38(6):567-575. doi:10.1200/JCO.19.01381
261. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2020;383(12):1139-1148. doi:10.1056/NEJMoa2005493
262. Dinnes J, Ferrante di Ruffano L, Takwoingi Y, et al. Ultrasound, CT, MRI, or PET-CT for staging and re-staging of adults with cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7:CD012806. doi:10.1002/14651858.CD012806.pub2
263. Davila D, Antoniou A, Chaudhry MA. Evaluation of osseous metastasis in bone scintigraphy. *Semin Nucl Med*. 2015;45(1):3-15. doi:10.1053/j.semnuclmed.2014.07.004
264. Paschen A, Sucker A, Hill B, et al. Differential Clinical Significance of Individual NKG2D Ligands in Melanoma: Soluble ULBP2 as an Indicator of Poor Prognosis Superior to S100B. *Clinical Cancer Research*. 2009;15(16):5208-5215. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0886
265. Andrés R, Mayordomo JI, Zaballos P, et al. Prognostic value of serum S-100B in malignant melanoma. *Tumori*. 2004;90(6):607-610.
266. Brouard M, Quillien V, Ollivier I, Lesimple T, Adamski H, Chevrant-Breton J. Serum S100B protein and cutaneous malignant melanoma stage: A prospective study. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2000;127:56-59.
267. Agarwala S, Keilholz U, Gilles E, et al. LDH correlation with survival in advanced melanoma from two large, randomised trials (Oblimersen GM301 and EORTC 18951). *European Journal of Cancer*. 2009;45(10):1807-1814. doi:10.1016/j.ejca.2009.04.016
268. Deichmann M, Benner A, Bock M, et al. S100-Beta, melanoma-inhibiting activity, and lactate dehydrogenase discriminate progressive from nonprogressive American Joint Committee on Cancer stage IV melanoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(6):1891-1896. doi:10.1200/JCO.1999.17.6.1891
269. Schlagenhauff B, Stroebel W, Ellwanger U, et al. Metastatic melanoma of unknown primary origin shows prognostic similarities to regional metastatic melanoma: recommendations for initial staging examinations. *Cancer*. 1997;80(1):60-65. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19970701)80:1<60::aid-cncr8>3.0.co;2-j

270. Lowes M, Bishop A, Crotty K, Barnetson R, Halliday G. T Helper 1 Cytokine mRNA Is Increased in Spontaneously Regressing Primary Melanomas. *The Journal of investigative dermatology*. 1997;108:914-919. doi:10.1111/1523-1747.ep12292705
271. Prens SP, van der Ploeg APT, van Akkooi ACJ, et al. Outcome After Therapeutic Lymph Node Dissection in Patients with Unknown Primary Melanoma Site. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(13):3586-3592. doi:10.1245/s10434-011-1801-5
272. Tefany FJ, Barnetson RS, Halliday GM, McCarthy SW, McCarthy WH. Immunocytochemical Analysis of the Cellular Infiltrate in Primary Regressing and Non-Regressing Malignant Melanoma. *Journal of Investigative Dermatology*. 1991;97(2):197-202. doi:10.1111/1523-1747.ep12479662
273. Lee C, Faries M, Wanek L, Morton D. Improved Survival After Lymphadenectomy for Nodal Metastasis From an Unknown Primary Melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26:535-541. doi:10.1200/JCO.2007.14.0285
274. Vijuk G, Coates AS. Survival of patients with visceral metastatic melanoma from an occult primary lesion: A retrospective matched cohort study. *Annals of Oncology*. 1998;9(4):419-422. doi:10.1023/A:1008201931959
275. Tos T, Klyver H, Drzewiecki KT. Extensive screening for primary tumor is redundant in melanoma of unknown primary. *Journal of Surgical Oncology*. 2011;104(7):724-727. doi:10.1002/jso.21994
276. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist*. 2011;16(1):5-24. doi:10.1634/theoncologist.2010-0190
277. Goel VK, Lazar AJF, Warneke CL, Redston MS, Haluska FG. Examination of Mutations in BRAF, NRAS, and PTEN in Primary Cutaneous Melanoma. *Journal of Investigative Dermatology*. 2006;126(1):154-160. doi:10.1038/sj.jid.5700026
278. Ascierto PA, Schadendorf D, Berking C, et al. MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14(3):249-256. doi:10.1016/S1470-2045(13)70024-X
279. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as a Therapeutic Target in Metastatic Melanoma. *JAMA*. 2011;305(22):2327-2334. doi:10.1001/jama.2011.746
280. Guo J, Si L, Kong Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol*. 2011;29(21):2904-2909. doi:10.1200/JCO.2010.33.9275
281. Leo F, Cagini L, Rocmans P, et al. Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *Br J Cancer*. 2000;83(5):569-572. doi:10.1054/bjoc.2000.1335
282. Delaunay MM, Amici JM, Avril MF, et al. [Surgery of pulmonary metastasis from malignant melanoma. Results and criteria of surgical excision]. *Ann Dermatol Venereol*. 1991;118(4):287-295.

283. Mathisen DJ, Flye MW, Peabody J. The Role of Thoracotomy in the Management of Pulmonary Metastases from Malignant Melanoma. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1979;27(4):295-299. doi:10.1016/S0003-4975(10)63302-4
284. Petersen RP, Hanish SI, Haney JC, et al. Improved survival with pulmonary metastasectomy: An analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2007;133(1):104-110.e2. doi:10.1016/j.jtcvs.2006.08.065
285. Brand CU, Ellwanger U, Stroebel W, et al. Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors. *Cancer*. 1997;79(12):2345-2353.
286. Sanki A, Scolyer RA, Thompson JF. Surgery for melanoma metastases of the gastrointestinal tract: Indications and results. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2009;35(3):313-319. doi:10.1016/j.ejso.2008.04.011
287. Harpole DH, Johnson CM, Wolfe WG, George SL, Seigler HF. Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;103(4):743-748; discussion 748-750.
288. Andrews S, Robinson L, Cantor A, DeConti RC. Survival after surgical resection of isolated pulmonary metastases from malignant melanoma. *Cancer Control*. 2006;13(3):218-223. doi:10.1177/107327480601300309
289. Neuman HB, Patel A, Hanlon C, Wolchok JD, Houghton AN, Coit DG. Stage-IV Melanoma and Pulmonary Metastases: Factors Predictive of Survival. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(10):2847-2853. doi:10.1245/s10434-007-9448-y
290. Albert J, Fechner M, Fiedler E, et al. Algorithm for detection of small-bowel metastasis in malignant melanoma of the skin. *Endoscopy*. 2011;43:490-498. doi:10.1055/s-0030-1256357
291. Chua TC, Saxena A, Morris DL. Surgical metastasectomy in AJCC stage IV M1c melanoma patients with gastrointestinal and liver metastases. *Ann Acad Med Singap*. 2010;39(8):634-639.
292. Pawlik T, Zorzi D, Abdalla E, et al. Hepatic Resection for Metastatic Melanoma: Distinct Patterns of Recurrence and Prognosis for Ocular Versus Cutaneous Disease. *Annals of surgical oncology*. 2006;13:712-720. doi:10.1245/ASO.2006.01.016
293. Branum GD, Epstein RE, Leight GS, Seigler HF. The role of resection in the management of melanoma metastatic to the adrenal gland. *Surgery*. 1991;109(2):127-131.
294. Sosman JA, Moon J, Tuthill RJ, et al. A Phase II Trial of Complete Resection for Stage IV Melanoma: Results of Southwest Oncology Group (SWOG) Clinical Trial S9430. *Cancer*. 2011;117(20):4740-4706. doi:10.1002/cncr.26111
295. Galata C, Wimmer E, Kasper B, Wenz F, Reißfelder C, Jakob J. Multidisciplinary Tumor Board Recommendations for Oligometastatic Malignancies: A Prospective Single-Center Analysis. *ORT*. 2019;42(3):87-94. doi:10.1159/000495474

296. Ch'ng S, Uyulmaz S, Carlino MS, et al. Re-defining the role of surgery in the management of patients with oligometastatic stage IV melanoma in the era of effective systemic therapies. *Eur J Cancer*. 2021;153:8-15. doi:10.1016/j.ejca.2021.04.037
297. Nelson DW, Fischer TD, Graff-Baker AN, et al. Impact of Effective Systemic Therapy on Metastasectomy in Stage IV Melanoma: A Matched-Pair Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(13):4610-4618. doi:10.1245/s10434-019-07487-5
298. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949-954. doi:10.1038/nature00766
299. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *NEW ENGL J MED*. 2019;381(7):626-636. doi:10.1056/NEJMoa1904059
300. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9992):444-451. doi:10.1016/S0140-6736(15)60898-4
301. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(7):1631-1639. doi:10.1093/annonc/mdx176
302. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372(1):30-39. doi:10.1056/NEJMoa1412690
303. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1867-1876. doi:10.1056/NEJMoa1408868
304. Ascierto PA, Dréno B, Larkin J, et al. 5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study. *Clinical Cancer Research*. 2021;27(19):5225-5235. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-0809
305. Dummer R, Flaherty KT, Robert C, et al. COLUMBUS 5-Year Update: A Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Encorafenib Plus Binimetinib Versus Vemurafenib or Encorafenib in Patients With BRAF V600-Mutant Melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Published online July 21, 2022. doi:10.1200/JCO.21.02659
306. Mai R, Zhou S, Zhong W, et al. Therapeutic efficacy of combined BRAF and MEK inhibition in metastatic melanoma: A comprehensive network meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2015;6. doi:10.18632/oncotarget.4375
307. Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF^{V600}-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):863-873. doi:10.1016/s1470-2045(17)30429-1
308. Tawbi HA, Forsyth PA, Hodi FS, et al. Long-term outcomes of patients with active melanoma brain metastases treated with combination nivolumab plus ipilimumab (CheckMate 204): final results

of an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(12):1692-1704. doi:10.1016/S1470-2045(21)00545-3

309. Marquez-Rodas I, Arance A, Berciano-Guerrero M, et al. 1038MO Intracranial activity of encorafenib and binimetinib followed by radiotherapy in patients with BRAF mutated melanoma and brain metastasis: Preliminary results of the GEM1802/EBRAIN-MEL phase II clinical trial. *Annals of Oncology.* 2021;32:S870. doi:10.1016/j.annonc.2021.08.1423

310. Long GV, Atkinson V, Lo S, et al. Five-year overall survival from the anti-PD1 brain collaboration (ABC Study): Randomized phase 2 study of nivolumab (nivo) or nivo+ipilimumab (ipi) in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets). *JCO.* 2021;39(15_suppl):9508-9508. doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9508

311. Ascierto PA, Melero I, Bhatia S, et al. Initial efficacy of anti-lymphocyte activation gene-3 (anti-LAG-3; BMS-986016) in combination with nivolumab (nivo) in pts with melanoma (MEL) previously treated with anti-PD-1/PD-L1 therapy. *JCO.* 2017;35(15_suppl):9520-9520. doi:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9520

312. Arance A, de la Cruz-Merino L, Petrella TM, et al. Phase II LEAP-004 Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab for Melanoma With Confirmed Progression on a Programmed Cell Death Protein-1 or Programmed Death Ligand 1 Inhibitor Given as Monotherapy or in Combination. *J Clin Oncol.* Published online July 22, 2022;JCO2200221. doi:10.1200/JCO.22.00221

313. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-723. doi:10.1056/NEJMoa1003466

314. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2517-2526. doi:10.1056/NEJMoa1104621

315. Maio M, Grob JJ, Aamdal S, et al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(10):1191-1196. doi:10.1200/JCO.2014.56.6018

316. Robert C, Schadendorf D, Messina M, Hodi FS, O'Day S, for the MDX010-20 investigators. Efficacy and Safety of Retreatment with Ipilimumab in Patients with Pretreated Advanced Melanoma Who Progressed after Initially Achieving Disease Control. *Clinical Cancer Research.* 2013;19(8):2232-2239. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3080

317. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1889-1894. doi:10.1200/JCO.2014.56.2736

318. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372(4):320-330. doi:10.1056/NEJMoa1412082

319. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(33):3937-3946. doi:10.1200/JCO.20.00995

320. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521-2532. doi:10.1056/NEJMoa1503093
321. Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2019;20(9):1239-1251. doi:10.1016/S1470-2045(19)30388-2
322. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23-34. doi:10.1056/NEJMoa1504030
323. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(2):127-137. doi:10.1200/JCO.21.02229
324. Maio M, Grob JJ, Aamdal S, et al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(10):1191-1196. doi:10.1200/JCO.2014.56.6018
325. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(2):127-137. doi:10.1200/JCO.21.02229
326. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol*. 2019;30(4):582-588. doi:10.1093/annonc/mdz011
327. Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2019;20(9):1239-1251. doi:10.1016/S1470-2045(19)30388-2
328. Tawbi HA, Forsyth PA, Hodi FS, et al. Long-term outcomes of patients with active melanoma brain metastases treated with combination nivolumab plus ipilimumab (CheckMate 204): final results of an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(12):1692-1704. doi:10.1016/S1470-2045(21)00545-3
329. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(7):626-636. doi:10.1056/NEJMoa1904059
330. Dummer R, Flaherty KT, Robert C, et al. COLUMBUS 5-Year Update: A Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Encorafenib Plus Binimetinib Versus Vemurafenib or Encorafenib in Patients With BRAF V600-Mutant Melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Published online July 21, 2022. doi:10.1200/JCO.21.02659
331. Carvajal RD, Spencer SA, Lydiatt W. Mucosal melanoma: a clinically and biologically unique disease entity. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(3):345-356. doi:10.6004/jnccn.2012.0034

332. Gru AA, Becker N, Dehner LP, Pfeifer JD. Mucosal melanoma: correlation of clinicopathologic, prognostic, and molecular features. *Melanoma Research*. 2014;24(4):360-370. doi:10.1097/CMR.0000000000000082
333. Casiraghi O, Lefevre M. Undifferentiated malignant round cell tumors of the sinonasal tract and nasopharynx. *Annales de pathologie*. 2009;29:296-312. doi:10.1016/j.annpat.2009.09.004
334. Gondak Ro, da Silva-Jorge R, Jorge J, Lopes Ma, Vargas Pa. Oral pigmented lesions: Clinicopathologic features and review of the literature. *Med Oral*. Published online 2012:e919-e924. doi:10.4317/medoral.17679
335. Kerr EH, Hameed O, Lewis JS, Bartolucci AA, Wang D, Said-Al-Naief N. Head and neck mucosal malignant melanoma: Clinicopathologic correlation with contemporary review of prognostic indicators. *International Journal of Surgical Pathology*. 2012;20(1):37-46. doi:10.1177/1066896911417970
336. Song H, Wu Y, Ren G, Guo W, Wang L. Prognostic factors of oral mucosal melanoma: histopathological analysis in a retrospective cohort of 82 cases. *Histopathology*. 2015;67(4):548-556. doi:10.1111/his.12692
337. Thompson LDR, Wieneke JA, Miettinen M. Sinonasal Tract and Nasopharyngeal Melanomas: A Clinicopathologic Study of 115 Cases With a Proposed Staging System. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2003;27(5):594-611.
338. Chung AF, Woodruff JM, Lewis JL. Malignant melanoma of the vulva: A report of 44 cases. *Obstet Gynecol*. 1975;45(6):638-646. doi:10.1097/00006250-197506000-00008
339. Podratz KC, Gaffey TA, Symmonds RE, Johansen KL, O'Brien PC. Melanoma of the vulva: An update. *Gynecologic Oncology*. 1983;16(2):153-168. doi:10.1016/0090-8258(83)90090-2
340. Zábó K, Szabó Z, Schmidt E, Koppán M, Répásy I, Bódis J. Is the clinical staging system a good choice in the staging of vulvar malignancies? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(11):1878-1879. doi:10.1007/s00259-007-0511-5
341. Tcheung WJ, Selim MA, Herndon JE, Abernethy AP, Nelson KC. Clinicopathologic study of 85 cases of melanoma of the female genitalia. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):598-605. doi:10.1016/j.jaad.2011.11.921
342. Heinzelmann-Schwarz VA, Nixdorf S, Valadan M, et al. A clinicopathological review of 33 patients with vulvar melanoma identifies c-KIT as a prognostic marker. *Int J Mol Med*. 2014;33(4):784-794. doi:10.3892/ijmm.2014.1659
343. Buchanan DJ, Schlaerth J, Kurosaki T. Primary vaginal melanoma: thirteen-year disease-free survival after wide local excision and review of recent literature. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(6):1177-1184. doi:10.1016/s0002-9378(98)70320-5
344. Petru E, Nagele F, Czerwenka K, et al. Primary malignant melanoma of the vagina: long-term remission following radiation therapy. *Gynecol Oncol*. 1998;70(1):23-26. doi:10.1006/gyno.1998.4982

345. Leitao MM, Cheng X, Hamilton AL, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for vulvovaginal melanomas. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(9 Suppl 3):S117-122. doi:10.1097/IGC.0000000000000198
346. Tacastacas JD, Bray J, Cohen YK, et al. Update on primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):366-375. doi:10.1016/j.jaad.2014.03.031
347. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, Sullivan DC, Jessup JM, Brierley JD, Gaspar LE, Schilsky RL, Balch CM, Winchester DP, Asare EA, Madera M, Gress DM, Meyer LR. *AJCC Cancer Staging Manual*.; 2018. Accessed August 17, 2022. <https://link.springer.com/book/9783319406176>
348. Samstein RM, Carvajal RD, Postow MA, et al. Localized sinonasal mucosal melanoma: Outcomes and associations with stage, radiotherapy, and positron emission tomography response. *Head & Neck*. 2016;38(9):1310-1317. doi:10.1002/hed.24435
349. Frakes JM, Strom TJ, Naghavi AO, et al. Outcomes of mucosal melanoma of the head and neck. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2016;60(2):268-273. doi:10.1111/1754-9485.12404
350. Sun CZ, Chen YF, Jiang YE, Hu ZD, Yang AK, Song M. Treatment and prognosis of oral mucosal melanoma. *Oral Oncology*. 2012;48(7):647-652. doi:10.1016/j.oraloncology.2012.01.019
351. Luna-Ortiz K, Aguilar-Romero M, Villavicencio-Valencia V, et al. Comparative study between two different staging systems (AJCC TNM VS BALLANTYNE'S) for mucosal melanomas of the Head & Neck. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21(4):e425-30. doi:10.4317/medoral.21132
352. Pfister DG, Ang KK, Brizel DM, et al. Mucosal melanoma of the head and neck. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(3):320-338. doi:10.6004/jnccn.2012.0033
353. Moreno MA, Roberts DB, Kupferman ME, et al. Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer*. 2010;116(9):2215-2223. doi:10.1002/cncr.24976
354. López F, Rodrigo JP, Cardesa A, et al. Update on primary head and neck mucosal melanoma. *Head Neck*. 2016;38(1):147-155. doi:10.1002/hed.23872
355. Houette A, Gilain L, Mulliez A, Mom T, Saroul N. Prognostic value of two tumour staging classifications in patients with sinonasal mucosal melanoma. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*. 2016;133. doi:10.1016/j.anorl.2016.05.008
356. Wechter ME, Gruber SB, Haefner HK, et al. Vulvar melanoma: a report of 20 cases and review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;50(4):554-562. doi:10.1016/j.jaad.2003.07.026
357. Chae WY, Lee JL, Cho DH, Yu CS, Roh J, Kim JC. Preliminary Suggestion about Staging of Anorectal Malignant Melanoma May Be Used to Predict Prognosis. *Cancer Res Treat*. 2016;48(1):240-249. doi:10.4143/crt.2014.305

358. Lutzky J, Bauer J, Bastian BC. Dose-dependent, complete response to imatinib of a metastatic mucosal melanoma with a K642E KIT mutation. *Pigment Cell & Melanoma Research*. 2008;21(4):492-493. doi:10.1111/j.1755-148X.2008.00475.x
359. Hodi FS, Friedlander P, Corless CL, et al. Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):2046-2051. doi:10.1200/JCO.2007.14.0707
360. Handolias D, Hamilton AL, Salemi R, et al. Clinical responses observed with imatinib or sorafenib in melanoma patients expressing mutations in KIT. *Br J Cancer*. 2010;102(8):1219-1223. doi:10.1038/sj.bjc.6605635
361. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3182-3190. doi:10.1200/JCO.2012.47.7836
362. Cullinane C, Natoli A, Hui Y, et al. Preclinical Evaluation of Nilotinib Efficacy in an Imatinib-Resistant KIT-Driven Tumor Model. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2010;9(5):1461-1468. doi:10.1158/1535-7163.MCT-09-1181
363. Carvajal RD, Lawrence DP, Weber JS, et al. Phase II study of nilotinib in melanoma harboring KIT alterations following progression to prior KIT inhibition. *Clinical Cancer Research*. 2015;21(10):2289-2296. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-1630
364. Lee SJ, Kim TM, Kim YJ, et al. Phase II Trial of Nilotinib in Patients With Metastatic Malignant Melanoma Harboring KIT Gene Aberration: A Multicenter Trial of Korean Cancer Study Group (UN10-06). *Oncologist*. 2015;20(11):1312-1319. doi:10.1634/theoncologist.2015-0161
365. Gore MR, Zanation AM. Survival in Sinonasal Melanoma: A Meta-analysis. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2012;73(3):157-162. doi:10.1055/s-0032-1301400
366. Ciarrocchi A, Pietroletti R, Carlei F, Amicucci G. Extensive surgery and lymphadenectomy do not improve survival in primary melanoma of the anorectum: results from analysis of a large database (SEER). *Colorectal Disease*. 2017;19(2):158-164. doi:10.1111/codi.13412
367. Medina JE, Ferlito A, Brandwein MS, et al. Current management of cutaneous malignant melanoma of the head and neck. *Acta oto-laryngologica*. 2002;122(8):900-906. doi:10.1080/0036554021000028067
368. Penel N, Mallet Y, Mirabel X, Van JT, Lefebvre JL. Primary mucosal melanoma of head and neck: prognostic value of clear margins. *Laryngoscope*. 2006;116(6):993-995. doi:10.1097/01.mlg.0000217236.06585.a9
369. Yen CI, Chen HH, Chiang SF, et al. Anorectal melanoma: review of 22 consecutive cases. *Hepato-gastroenterology*. 2013;60(121):89-93. doi:10.5754/hge12453
370. Ferraioli D, Lamblin G, Mathevet P, et al. Genital melanoma: prognosis factors and treatment modality. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2016;294. doi:10.1007/s00404-016-4144-4

371. van Geel AN, den Bakker MA, Kirkels W, et al. Prognosis of primary mucosal penile melanoma: a series of 19 Dutch patients and 47 patients from the literature. *Urology*. 2007;70(1):143-147. doi:10.1016/j.urology.2007.03.039
372. Sánchez-Ortiz R, Huang SF, Tamboli P, Prieto VG, Hester G, Pettaway CA. Melanoma of the penis, scrotum and male urethra: a 40-year single institution experience. *J Urol*. 2005;173(6):1958-1965. doi:10.1097/01.ju.0000159207.91737.53
373. Krengli M, Masini L, Kaanders JHAM, et al. Radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract: Analysis of 74 cases. A Rare Cancer Network study. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2006;65(3):751-759. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.01.016
374. Medina JE, Ferlito A, Pellitteri PK, et al. Current management of mucosal melanoma of the head and neck. *Journal of Surgical Oncology*. 2003;83(2):116-122. doi:10.1002/jso.10247
375. Stárek I, Koranda P, Benes P. Sentinel lymph node biopsy: A new perspective in head and neck mucosal melanoma? *Melanoma Res*. 2006;16(5):423-427. doi:10.1097/01.cmr.0000222603.57932.b6
376. Kobayashi K, Ramirez PT, Kim EE, et al. Sentinel node mapping in vulvovaginal melanoma using SPECT/CT lymphoscintigraphy. *Clinical Nuclear Medicine*. 2009;34(12):859-861. doi:10.1097/RLU.0b013e3181becdaf
377. Meleti M, Leemans CR, de Bree R, Vescovi P, Sesenna E, van der Waal I. Head and neck mucosal melanoma: experience with 42 patients, with emphasis on the role of postoperative radiotherapy. *Head Neck*. 2008;30(12):1543-1551. doi:10.1002/hed.20901
378. Benlyazid A, Thariat J, Temam S, et al. Postoperative radiotherapy in head and neck mucosal melanoma: a GETTEC study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136(12):1219-1225. doi:10.1001/archoto.2010.217
379. Vandenhende C, Leroy X, Chevalier D, Mortuaire G. Sinonasal mucosal melanoma: retrospective survival study of 25 patients. *J Laryngol Otol*. 2012;126(2):147-151. doi:10.1017/S0022215111002519
380. Temam S, Mamelie G, Marandas P, et al. Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck. *Cancer*. 2005;103(2):313-319. doi:10.1002/cncr.20775
381. Nakashima JP, Viégas CM, Fassizoli AL, et al. Postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of primary head and neck mucosal melanomas. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2008;70(6):344-351. doi:10.1159/000163029
382. Owens JM, Roberts DB, Myers JN. The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(8):864-868. doi:10.1001/archotol.129.8.864

383. Saigal K, Weed DT, Reis IM, Markoe AM, Wolfson AH, Nguyen-Sperry J. Mucosal Melanomas of the Head and Neck: The Role of Postoperative Radiation Therapy. *ISRN Oncology*. 2012;2012:1-7. doi:10.5402/2012/785131
384. Li W, Yu Y, Wang H, Yan A, Jiang X. Evaluation of the prognostic impact of postoperative adjuvant radiotherapy on head and neck mucosal melanoma: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2015;15:758. doi:10.1186/s12885-015-1750-7
385. Wushou A, Hou J, Zhao YJ, Miao X chao. Postoperative adjuvant radiotherapy improves loco-regional recurrence of head and neck mucosal melanoma. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2015;43(4):553-558. doi:10.1016/j.jcms.2015.02.011
386. D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(2):226-235. doi:10.1200/JCO.2016.67.9258
387. Vecchio MD, Guardo LD, Ascierto PA, et al. Efficacy and safety of ipilimumab 3 mg/kg in patients with pretreated, metastatic, mucosal melanoma. *European journal of cancer & clinical oncology*. 2014;50(1):121-127. doi:10.1016/j.ejca.2013.09.007
388. Postow MA, Luke JJ, Bluth MJ, et al. Ipilimumab for Patients With Advanced Mucosal Melanoma. *The Oncologist*. 2013;18(6):726-732. doi:10.1634/theoncologist.2012-0464
389. Shoushtari AN, Munhoz RR, Kuk D, et al. The efficacy of anti-PD-1 agents in acral and mucosal melanoma. *Cancer*. 2016;122(21):3354-3362. doi:10.1002/cncr.30259
390. Zimmer L, Eigentler T, Kiecker F, et al. Open-label, multicenter, single-arm phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated patients with different subtypes of metastatic melanoma. *Journal of Translational Medicine*. 2015;13:1-11. doi:10.1186/s12967-015-0716-5
391. Shoushtari A, Wagstaff J, Ascierto P, et al. *CheckMate 067: Long-Term Outcomes in Patients with Mucosal Melanoma*. Vol 38.; 2020:10019. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.10019
392. Ugurel S, Hildenbrand R, Zimpfer A, et al. Lack of clinical efficacy of imatinib in metastatic melanoma. *Br J Cancer*. 2005;92(8):1398-1405. doi:10.1038/sj.bjc.6602529
393. Wyman K, Atkins MB, Prieto V, et al. Multicenter Phase II trial of high-dose imatinib mesylate in metastatic melanoma. *Cancer*. 2006;106(9):2005-2011. doi:10.1002/cncr.21834
394. Kim KB, Eton O, Davis DW, et al. Phase II trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma. *Br J Cancer*. 2008;99(5):734-740. doi:10.1038/sj.bjc.6604482
395. Quintás-Cardama A, Lazar AJ, Woodman SE, Kim K, Ross M, Hwu P. Complete response of stage IV anal mucosal melanoma expressing KIT Val560Asp to the multikinase inhibitor sorafenib. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5(12):737-740. doi:10.1038/ncponc1251
396. Woodman SE, Trent JC, Stemke-Hale K, et al. Activity of dasatinib against L576P KIT mutant melanoma: molecular, cellular, and clinical correlates. *Mol Cancer Ther*. 2009;8(8):2079-2085. doi:10.1158/1535-7163.MCT-09-0459

397. Poo-Hwu WJ, Ariyan S, Lamb L, et al. Follow-up recommendations for patients with American Joint Committee on Cancer Stages I–III malignant melanoma. *Cancer*. 1999;86(11):2252-2258. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19991201)86:11<2252::AID-CNCR12>3.0.CO;2-Q
398. Trotter SC, Sroa N, Winkelmann RR, Olencki T, Bechtel M. A Global Review of Melanoma Follow-up Guidelines. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(9):18-26.
399. Baughan CA, Hall VL, Leppard BJ, Perkins PJ. Follow-up in stage I cutaneous malignant melanoma: An audit. *Clinical Oncology*. 1993;5(3):174-180. doi:10.1016/S0936-6555(05)80321-8
400. Dicker TJ, Kavanagh GM, Herd RM, et al. A rational approach to melanoma follow-up in patients with primary cutaneous melanoma. Scottish Melanoma Group. *Br J Dermatol*. 1999;140(2):249-254. doi:10.1046/j.1365-2133.1999.02657.x
401. Coit DG, Thompson JA, Algazi A, et al. NCCN Guidelines Insights: Melanoma, Version 3.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(8):945-958. doi:10.6004/jnccn.2016.0101
402. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Jost L, Pentheroudakis G, ESMO Guidelines Working Group. Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v194-197. doi:10.1093/annonc/mdq188
403. Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(5):1032-1047. doi:10.1016/j.jaad.2011.04.031
404. Rychetnik L, Morton RL, McCaffery K, Thompson JF, Menzies SW, Irwig L. Shared care in the follow-up of early-stage melanoma: a qualitative study of Australian melanoma clinicians' perspectives and models of care. *BMC Health Services Research*. 2012;12(1):468. doi:10.1186/1472-6963-12-468
405. DiFronzo LA, Wanek LA, Morton DL. Earlier diagnosis of second primary melanoma confirms the benefits of patient education and routine postoperative follow-up. *Cancer*. 2001;91(8):1520-1524. doi:10.1002/1097-0142(20010415)91:8<1520::aid-cncr1160>3.0.co;2-6
406. Francken A, Hoekstra H. Francken AB, Bastiaannet E, Hoekstra HJ Follow-up in patients with localised primary cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 6: 608-621. *The lancet oncology*. 2005;6:608-621. doi:10.1016/S1470-2045(05)70283-7
407. Goggins WB, Tsao H. A population-based analysis of risk factors for a second primary cutaneous melanoma among melanoma survivors. *Cancer*. 2003;97(3):639-643. doi:10.1002/cncr.11116
408. Johnson TM, Hamilton T, Lowe L. Multiple primary melanomas. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(3):422-427. doi:10.1016/s0190-9622(98)70318-4
409. Kang S, Barnhill RL, Mihm Jr. MC, Sober AJ. Multiple primary cutaneous melanomas. *Cancer*. 1992;70(7):1911-1916. doi:10.1002/1097-0142(19921001)70:7<1911::AID-CNCR2820700718>3.0.CO;2-Q

410. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, et al. Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: An analysis of 33,384 patients in the German Central Malignant Melanoma Registry. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;66(1):37-45. doi:10.1016/j.jaad.2010.09.772
411. Stucky CCH, Gray RJ, Dueck AC, et al. Risk factors associated with local and in-transit recurrence of cutaneous melanoma. *Am J Surg*. 2010;200(6):770-774; discussion 774-775. doi:10.1016/j.amjsurg.2010.07.025
412. Maroti M, Ulf E, Lyth J, Falkmer U. A prospective population-based study, aiming to support decision-making in a follow-up programme for patients with cutaneous malignant melanoma, based on patterns of recurrence. *European Journal of Dermatology*. 636135552000000000;26(6):586-591. doi:10.1684/ejd.2016.2845
413. Jones EL, Jones TS, Pearlman NW, et al. Long-term follow-up and survival of patients following a recurrence of melanoma after a negative sentinel lymph node biopsy result. *JAMA Surg*. 2013;148(5):456-461. doi:10.1001/jamasurg.2013.1335
414. Elsaesser O, Leiter U, Buettner P, et al. Prognosis of Sentinel Node Staged Patients with Primary Cutaneous Melanoma. *PloS one*. 2012;7:e29791. doi:10.1371/journal.pone.0029791
415. Brobeil A, Rapaport D, Wells K, et al. Multiple primary melanomas: Implications for screening and follow-up programs for melanoma. *Annals of Surgical Oncology*. 1997;4(1):19-23. doi:10.1007/BF02316806
416. Hohnheiser AM, Gefeller O, Göhl J, Schuler G, Hohenberger W, Merkel S. Malignant melanoma of the skin: long-term follow-up and time to first recurrence. *World J Surg*. 2011;35(3):580-589. doi:10.1007/s00268-010-0859-8
417. Francken AB, Shaw HM, Accortt NA, Soong SJ, Hoekstra HJ, Thompson JF. Detection of First Relapse in Cutaneous Melanoma Patients: Implications for the Formulation of Evidence-Based Follow-up Guidelines. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(6):1924-1933. doi:10.1245/s10434-007-9347-2
418. Fusi S, Ariyan S, Sternlicht A. Data on First Recurrence after Treatment for Malignant Melanoma in a Large Patient Population. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1993;91(1):94-98.
419. Kelly JW, Blois MS, Sagebiel RW. Frequency and duration of patient follow-up after treatment of a primary malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13(5 Pt 1):756-760. doi:10.1016/s0190-9622(85)70218-6
420. Martini L, Brandani P, Chiarugi C, Reali UM. First Recurrence Analysis of 840 Cutaneous Melanomas: A Proposal for a Follow-Up Schedule. *Tumori*. 1994;80(3):188-197. doi:10.1177/030089169408000305
421. Zogakis TG, Essner R, Wang H jing, Foshag LJ, Morton DL. Natural History of Melanoma in 773 Patients with Tumor-Negative Sentinel Lymph Nodes. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(5):1604-1611. doi:10.1245/s10434-006-9267-6

422. Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol*. 2010;28(18):3042-3047. doi:10.1200/JCO.2009.26.2063
423. Rueth NM, Groth SS, Tuttle TM, Virnig BA, Al-Refaie WB, Habermann EB. Conditional Survival After Surgical Treatment of Melanoma: An Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1662-1668. doi:10.1245/s10434-010-0965-8
424. Garbe C, Paul A, Kohler-Späth H, et al. Prospective Evaluation of a Follow-Up Schedule in Cutaneous Melanoma Patients: Recommendations for an Effective Follow-Up Strategy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21:520-529. doi:10.1200/JCO.2003.01.091
425. Moloney FJ, Guitera P, Coates E, et al. Detection of Primary Melanoma in Individuals at Extreme High Risk: A Prospective 5-Year Follow-up Study. *JAMA Dermatology*. 2014;150(8):819-827. doi:10.1001/jamadermatol.2014.514
426. Ferrone CR, Ben Porat L, Panageas KS, et al. Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. *JAMA*. 2005;294(13):1647-1654. doi:10.1001/jama.294.13.1647
427. Dancey A, Rayatt S, Courthold J, Roberts J. Views of UK melanoma patients on routine follow-up care. *British Journal of Plastic Surgery*. 2005;58(2):245-250. doi:10.1016/j.bjps.2004.10.012
428. Murchie P, Nicolson MC, Hannaford PC, Raja EA, Lee AJ, Campbell NC. Patient satisfaction with GP-led melanoma follow-up: a randomised controlled trial. *Br J Cancer*. 2010;102(10):1447-1455. doi:10.1038/sj.bjc.6605638
429. Rychetnik L, McCaffery K, Morton RL, Thompson JF, Menzies SW, Irwig L. Follow-up of early stage melanoma: Specialist clinician perspectives on the functions of follow-up and implications for extending follow-up intervals. *Journal of Surgical Oncology*. 2013;107(5):463-468. doi:10.1002/jso.23278
430. Mitchell J, Callaghan P, Street J, Neuhaus S, Bessen T. The Experience of Melanoma Follow-Up Care: An Online Survey of Patients in Australia. *Journal of Skin Cancer*. 2014;2014:e429149. doi:10.1155/2014/429149
431. Livingstone E, Krajewski C, Eigentler TK, et al. Prospective evaluation of follow-up in melanoma patients in Germany - results of a multicentre and longitudinal study. *Eur J Cancer*. 2015;51(5):653-667. doi:10.1016/j.ejca.2015.01.007
432. Francken AB, Accortt NA, Shaw HM, et al. Follow-up schedules after treatment for malignant melanoma. *BJS (British Journal of Surgery)*. 2008;95(11):1401-1407. doi:10.1002/bjs.6347
433. Francken AB, Thompson JF, Bastiaannet E, Hoekstra HJ. [Detection of the first recurrence in patients with melanoma: three quarters by the patient, one quarter during outpatient follow-up]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2008;152(10):557-562.
434. Podlipnik S, Carrera C, Sánchez M, et al. Performance of diagnostic tests in an intensive follow-up protocol for patients with American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage IIB, IIC, and III

localized primary melanoma: A prospective cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75(3):516-524. doi:10.1016/j.jaad.2016.02.1229

435. Watts C g., Dieng M, Morton R l., Mann G j., Menzies S w., Cust A e. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. *British Journal of Dermatology*. 2015;172(1):33-47. doi:10.1111/bjd.13403

436. National Institute for Health and Clinical Excellence. Improving outcomes for people with skin tumours including melanoma. *The Manual*. Published online 2006.

437. Idorn LW, Datta P, Heydenreich J, Philipsen PA, ChristianWulf H. A 3-year follow-up of sun behavior in patients with cutaneous malignant melanoma. *JAMA Dermatology*. 2014;150(2):163-168. doi:10.1001/jamadermatol.2013.5098

438. Murchie P, Hannaford PC, Wyke S, Nicolson MC, Campbell NC. Designing an integrated follow-up programme for people treated for cutaneous malignant melanoma: a practical application of the MRC framework for the design and evaluation of complex interventions to improve health. *Family Practice*. 2007;24(3):283-292. doi:10.1093/fampra/cmm006

439. Scally CP, Wong SL. Intensity of Follow-Up After Melanoma Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(3):752-757. doi:10.1245/s10434-013-3295-9

440. McCarthy WH, Shaw HM, Thompson JF, Milton GW. Time and frequency of recurrence of cutaneous stage I malignant melanoma with guidelines for follow-up study. *Surg Gynecol Obstet*. 1988;166(6):497-502.

441. Hengge UR, Wallerand A, Stutzki A, Kockel N. Cost-effectiveness of reduced follow-up in malignant melanoma. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2007;5(10):898-907. doi:10.1111/j.1610-0387.2007.06454.x

442. Leiter U, Marghoob AA, Lasithiotakis K, et al. Costs of the detection of metastases and follow-up examinations in cutaneous melanoma. *Melanoma Research*. 2009;19(1):50-57. doi:10.1097/CMR.0b013e32831bc41c

443. Bassères N, Grob JJ, Richard MA, et al. Cost-effectiveness of surveillance of stage I melanoma. A retrospective appraisal based on a 10-year experience in a dermatology department in France. *Dermatology*. 1995;191(3):199-203. doi:10.1159/000246546

444. Turner RM, Bell KJL, Morton RL, et al. Optimizing the Frequency of Follow-Up Visits for Patients Treated for Localized Primary Cutaneous Melanoma. *JCO*. 2011;29(35):4641-4646. doi:10.1200/JCO.2010.34.2956

445. Leiter U. Follow-up of cutaneous melanoma: Stage-dependent hazard rates of recurrence and coupled melanoma. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2009;(7):166-167.

446. Rutkowski P, Lugowska I. Follow-up in melanoma patients. *Memo*. 2014;7(2):83-86. doi:10.1007/s12254-014-0151-y

447. Wevers KP, Hoekstra-Weebers JEHM, Speijers MJ, Bergman W, Gruis NA, Hoekstra HJ. Cutaneous melanoma: Medical specialists' opinions on follow-up and sentinel lymph node biopsy. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2014;40(10):1276-1283. doi:10.1016/j.ejso.2014.02.240
448. Salama AKS, de Rosa N, Scheri RP, et al. Hazard-Rate Analysis and Patterns of Recurrence in Early Stage Melanoma: Moving towards a Rationally Designed Surveillance Strategy. Slominski AT, ed. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e57665. doi:10.1371/journal.pone.0057665
449. Martinez LS, Schwartz JS, Freres D, Frazee T, Hornik RC. Patient-clinician information engagement increases treatment decision satisfaction among cancer patients through feeling of being informed. *Patient Educ Couns*. 2009;77(3):384-390. doi:10.1016/j.pec.2009.09.008
450. Husson O, Holterhues C, Mols F, Nijsten T, Van De Poll-Franse L v. Melanoma survivors are dissatisfied with perceived information about their diagnosis, treatment and follow-up care. *British Journal of Dermatology*. 2010;163(4):879-881. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09895.x
451. Johnson RC, Fenn NJ, Horgan K, Mansel RE. Follow-up of patients with a thin melanoma. *Br J Surg*. 1999;86(5):619-621. doi:10.1046/j.1365-2168.1999.01079.x
452. DiFronzo LA, Wanek LA, Elashoff R, Morton DL. Increased incidence of second primary melanoma in patients with a previous cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol*. 1999;6(7):705-711. doi:10.1007/s10434-999-0705-0
453. Voit C, Mayer T, Kron M, et al. Efficacy of ultrasound B-scan compared with physical examination in follow-up of melanoma patients. *Cancer*. 2001;91(12):2409-2416. doi:10.1002/1097-0142(20010615)91:12<2409::AID-CNCR1275>3.0.CO;2-S
454. Egberts F, Hitschler WN, Weichenthal M, Hauschild A. Prospective monitoring of adjuvant treatment in high-risk melanoma patients: lactate dehydrogenase and protein S-100B as indicators of relapse. *Melanoma Res*. 2009;19(1):31-35. doi:10.1097/CMR.0b013e32831993cc
455. Garbe C, Leiter U, Ellwanger U, et al. Diagnostic value and prognostic significance of protein S-100 β , melanoma-inhibitory activity, and tyrosinase/MART-1 reverse transcription-polymerase chain reaction in the follow-up of high-risk melanoma patients. *Cancer*. 2003;97(7):1737-1745. doi:10.1002/cncr.11250
456. Schlagenhauff B, Schitteck B, Ellwanger U, et al. Significance of serum protein S100 levels in screening for melanoma metastasis: does protein S100 enable early detection of melanoma recurrence? *Melanoma Res*. 2000;10(5):451-459. doi:10.1097/00008390-200010000-00007
457. Brown RE, Stromberg AJ, Hagendoorn LJ, et al. Surveillance after surgical treatment of melanoma: Futility of routine chest radiography. *Surgery*. 2010;148(4):711-717. doi:10.1016/j.surg.2010.07.042
458. Morton RL, Craig JC, Thompson JF. The role of surveillance chest X-rays in the follow-up of high-risk melanoma patients. *Annals of Surgical Oncology*. 2009;16(3):571-577. doi:10.1245/s10434-008-0207-5

459. Cromwell KD, Ross MI, Xing Y, et al. Variability in melanoma post-treatment surveillance practices by country and physician specialty: A systematic review. *Melanoma Research*. 2012;22(5):376-385. doi:10.1097/CMR.0b013e328357d796
460. Rinne D, Baum RP, Hör G, Kaufmann R. Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients. *Cancer*. 1998;82(9):1664-1671. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19980501)82:9<1664::aid-cnrcr11>3.0.co;2-2
461. Kaufmann PM, Crone-Münzebrock W. [Tumor follow-up using sonography and computed tomography in the abdominal region of patients with malignant melanoma]. *Aktuelle Radiol*. 1992;2(2):81-85.
462. Hausmann D, Jochum S, Utikal J, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of whole-body MRI and whole-body CT in stage III/IV malignant melanoma. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2011;9(3):212-221. doi:10.1111/j.1610-0387.2011.07614.x
463. DeRose ER, Pleet A, Wang W, et al. Utility of 3-year torso computed tomography and head imaging in asymptomatic patients with high-risk melanoma. *Melanoma Res*. 2011;21(4):364-369. doi:10.1097/CMR.0b013e3283471086
464. Strobel K, Dummer R, Husarik DB, Pérez Lago M, Hany TF, Steinert HC. High-Risk Melanoma: Accuracy of FDG PET/CT with Added CT Morphologic Information for Detection of Metastases. *Radiology*. 2007;244(2):566-574. doi:10.1148/radiol.2442061099

Přílohy

Příloha A: AGREE II Standardizovaný nástroj pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci (česká verze) (Líčeník et al., 2013).

Příloha B: Změny v doporučeních oproti zdrojovému KDP

Příloha C: Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů (Vyplní každý člen panelu KDP)

Příloha A

AGREE 2. Standardizovaný Nástroj pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci (česká verze) (Ličeník et al., 2013).

	Mgr. Pavla Drapáčová (metodik)	Prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc, MBA, FCMA (garant)	Ing. Mgr. Tereza Vrbová, Ph.D. (metodik)
Doména 1			
1. Celkové cíle doporučeného postupu jsou specificky popsány.	7	6	7
2. Zdravotní otázky, na které doporučený postup odpovídá, jsou konkrétně popsány.	7	6	6
3. Populace (pacienti, veřejnost atd.), pro kterou je doporučený postup určen, je konkrétně popsána	7	7	7
Doména 2			
4. Součástí skupiny pro tvorbu doporučeného postupu jsou odborníci ze všech relevantních oborů.	7	7	7
5. Je brán zřetel na názory a preference cílové populace (pacienti, veřejnost atd.).	7	7	7
6. Skupina cílových uživatelů je v doporučeném postupu jasně definována.	6	6	7
Doména 3			
7. Pro vyhledávání důkazů bylo použito systematických metod.	6	7	6
8. Kritéria pro výběr důkazů jsou jasně popsána.	7	7	7
9. Silné stránky i omezení souboru důkazů jsou jasně popsány.	7	7	6
10. Metody pro formulaci doporučení jsou jasně popsány.	6	5	6
11. Při tvorbě doporučení byly zváženy přínosy, vedlejší účinky a rizika intervencí.	7	7	7
12. Mezi doporučeními a důkazy je explicitní vztah.	6	6	5
13. Doporučený postup byl před publikováním podroben	5	5	5

nezávislé odborné oponentuře.			
14. Je uveden postup aktualizace doporučeného postupu.	5	5	6
Doména 4			
15. Doporučení jsou přesná a jednoznačná.	7	6	6
16. Jsou jasně popsány různé možnosti péče o jednotlivé stavy nebo zdravotní problémy.	5	7	6
17. Klíčová doporučení jsou snadno rozpoznatelná.	7	7	7
Doména 5			
18. Doporučený postup popisuje podpůrné nástroje a překážky jeho aplikace.	6	7	6
19. Doporučený postup nabízí návod a/nebo nástroje pro zavádění doporučení do praxe.	6	5	5
20. Byly zváženy možné dopady zavedení doporučení na zdroje.	6	7	7
21. Doporučený postup uvádí kritéria pro monitorování a/nebo audit.	6	7	5
Doména 6			
22. Názory instituce poskytující finanční prostředky pro tvorbu doporučeného postupu neovlivnily jeho obsah.	6	5	5
23. Byly zaznamenány a řešeny konkurenční zájmy členů skupiny pro tvorbu doporučeného postupu.	6	7	7

Tento doporučený postup bych doporučil k používání v praxi.

Ano	
Ano, ale s úpravami	
Ne	

POZNÁMKY

Příloha B

Změny v doporučeních oproti zdrojovému KDP budou doplněny do další verze KDP.

Příloha C

Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Jméno:

Příjmení:

Tituly a akademické hodnosti:

Pracoviště:

Role v pracovní skupině: autor oponent jiná (doplňte).....

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?³

ano (podrobnosti níže)

ne

Popis možného konfliktu zájmů:⁴

V.....

Dne..... Podpis.....

³ Označte křížkem, pokud jste označili ano, je nezbytné uvést konkrétní potenciální konflikt zájmů (viz níže).

⁴ Zde by měly být deklarovány a popsány veškeré současné nebo minulé afiliace a/nebo jiná účast a spolupráce s organizací či subjektem, který má zájem na výsledcích přípravy Klinického doporučeného postupu, jež by mohly vést ke skutečnému nebo potenciálnímu střetu zájmů a ovlivnění klíčových doporučení formulovaných v doporučeném postupu (včetně působení jako řešitel ve studiích využitých jako důkazy využitelné při vytváření doporučení v Klinickém doporučeném postupu). Měly by být deklarovány potenciální konflikty, i v případě, že jste si jisti, že váš úsudek a názory nejsou ovlivněny.