

Maligní melanom – diagnostika a léčba

Klinický souhrn

Adoptovaný/adoptovaný 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

Úvod

UPOZORNĚNÍ:

TENTO MATERIÁL JE KLINICKÝM SOUHRNEM KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUPU, KTERÝ MÁ SLOUŽIT ZDRAVOTNÍKŮM JAKO PODKLAD PRO RYCHLÉ KLINICKÉ ROZHODOVÁNÍ. VŠECHNA DOPORUČENÍ JSOU VYTVOŘENA NA ZÁKLADĚ NEJLEPŠÍCH DOSTUPNÝCH VĚDECKÝCH DŮKAZŮ V DANÉM ČASE PODLE [NÁRODNÍ METODIKY TVORBY KDP](#). Kompletní klinický doporučený postup pro Maligní melanom – diagnostika a léčba je dostupný [zde](#).

Maligní melanom kůže 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 kůže 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 %.

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.

Metodologie tvorby zdrojového KDP

Příprava tohoto KDP byla realizována podle Národní metodiky tvorby KDP, která vychází z metodiky GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*; www.gradeworkinggroup.org).

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

Aktualizace předkládaného KDP je plánována do pěti let, a to 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.

Metodika GRADE

Jistota (kvalita) důkazů byla hodnocena dle přístupu GRADE, který klasifikuje jistotu důkazů do čtyř úrovní nejen s ohledem na design studií, ale také s ohledem na hodnocení faktorů, které mohou počáteční kvalitu snížit, nebo zvýšit. Tabulka 1. uvádí definice jednotlivých úrovní jistoty důkazů dle GRADE.

Tabulka 1. Klasifikace kvality důkazů dle přístupu 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 .	⊕⊕⊕⊕

Pro každé doporučení se kromě **jistoty důkazů** hodnotí a přehledně uvádí i **síla doporučení**. Silné doporučení pro zdravotníky znamená, že postup podle daného doporučení je správným postupem u všech, nebo téměř u všech pacientů vymezených doporučením. Silná doporučení obvykle utvářejí indikátory kvality péče a správnosti klinického postupu.

Síla doporučení nemusí souviset s úrovní jistoty důkazů. I důkazy s velmi nízkou jistotou (kvalitou) mohou vést k silnému doporučení a naopak.

U rozhodování o síle doporučení expertní panel zvažuje přínos a riziko pro pacienta, proveditelnost a nákladovost terapie, rovný přístup k léčbě, preference cílové populace (pacientů) a další faktory.

Metodika GRADE používá pro klasifikaci síly doporučení slovní hodnocení a symboly, které jsou uvedené v tabulce 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)

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 stadiích.

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:

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, 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.

Pro úroveň jistoty důkazů pro formulaci doporučení autoři zdrojového KDP použili hodnocení dle Oxford. Vizuální transformace důkazů je znázorněna v následující tabulce:

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	

V textu se také vyskytují **prohlášení/stanoviska**, což jsou 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.

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

Detailnější vysvětlení klasifikace vědeckých důkazů je uvedeno v [plné verzi KDP](#).

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

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	

<p>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 mikroskopicky 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.</p>	<p>EK 88 %</p>	<p>EK</p>
<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 dermatoonkologického týmu (např. radioterapie, systémová imunoterapie a další systémová léčba). 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. V případě R1 a R2 resekce vzdálených metastáz (stadium IV) musí být zvolen individuální přístup na základě rozhodnutí mezioborového dermatoonkologického týmu.</p>	<p>EK 88 %</p>	<p>EK</p>

Klinická otázka 3:

Má radioterapie inoperabilních primárních nádorů nebo pooperační radioterapie po R1 nebo R2 resekcí 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
<p>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.</p>	4	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
<p>1.14 V případě neoperovatelných primárních nádorů resekováných R1 nebo R2 lze použít radioterapii s cílem dosažení lokální kontroly nad nádorem.</p>	4	0	⊕⊕⊕⊕	?
<p>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.</p>	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 Breslawa, ulcerace). Rovněž je preferováno stanovení typu nádoru podle aktuální klasifikace WHO. 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>	<p>EK 100 %</p>	<p>EK</p>		

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. 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	1a	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

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 dermatoonkologického týmu.	EK 100 %		EK	
2.2 Pacienti stadia IIB a IIC mají vysoké riziko recidivy 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 postižené 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 tříselech. 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 počet metastáz, dlouhý interval bez metastáz) jiné terapeutické metody jsou vyčerpané nebo méně slibné 	2b	B	⊕⊕⊖⊖	↑?
3.16 Po kompletní metastazektomii je vhodné zahájit adjuvantní imunoterapii nivolumabem, pokud tato terapie není kontraindikována.	EK	100 %	EK	

Klinická otázka 16:

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

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 (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.	1b	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
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	1b	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

prokázala v první linii systémové terapie lepší efekt na poli celkového přežití ve srovnání s monoterapií anti CTLA-4 monoklonální protilátkou.				
---	--	--	--	--

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.</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	

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.</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	
<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	

<p>4.3 Počáteční diagnostika šíření tumoru by měla být provedena analogicky k doporučením pro kožní melanom.</p> <p>Oblast primárního tumoru by měli hodnotit také odborníci v příslušných oborech (např. otorhinolaryngologie, ústní a maxilofaciální chirurgie, gynekologie, urologie).</p> <p>K diagnostice šíření nemoci by měla být provedena sonografie spádových lymfatických uzlin, s výjimkou <i>in situ</i> melanomů.</p> <p>Nález a terapeutický postup by měly být vždy prodiskutovány na mezioborovém dermatoonkotýmu.</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
<p>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.</p>	3a	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
<p>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.</p>	2b	ST	⊕⊕⊕⊕	ST
<p>4.7 Sledování slizničních melanomů musí být mezioborové. Mělo by být prováděno jak dermatology, tak i příslušnými odbornostmi pro danou anatomickou lokalizaci.</p> <p>Musí být přizpůsobeno riziku a stadiu stejně jako u kožních melanomů.</p>	EK 96 %	EK		

Klinická otázka 20:

Jak dlouho by měli být pacienti s melanomem sledováni?

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>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.</p>	1b	B	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka 21:

Mělo by být samovyšetření součástí následné péče?

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>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.</p>	3b	B	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka 22:

V jakých intervalech by měla probíhat následná péče?

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>5.3 Dispenzarizace pacientů s melanomem by mělo být prováděna na</p>	EK	EK		

základě rizikovosti primárního melanomu s intervaly podle aktuálního schématu.				100 %	
	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 resekce					

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	

Kompletní klinický doporučený postup pro Maligní melanom – diagnostika a léčba je dostupný [zde](#).