

Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové		Platnost od:	1.7.2020
		Počet stran:	14
		Přílohy:	nejsou
Dokument: standardní léčebný postup		Verze	2020.1
Protokol pro léčbu maligního melanomu			
Schválili:		Datum:	Podpis:
Hlavní autor a garant standardu:	MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D.		
Klinika onkologie a radioterapie			
Přednosta kliniky a vedoucí Komplexního onkologického centra	Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.		
Klinika nemocí kožních a pohlavních			
Přednosta kliniky	doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc.		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Pavla Čížinská		
Chirurgická klinika			
Přednosta kliniky	doc. MUDr. Jiří Páral, Ph.D., MBA		
Zástupce přednosta pro plastickou chirurgii	MUDr. Aleš Fibír, Ph.D.		

I. Úvod

Protokol obsahuje standardní léčebné postupy aplikované v rámci Komplexního onkologického centra FN Hradec Králové pro maligním melanom kůže. Na diagnostice a léčbě časných stádií těchto nádorů se podílí především Klinika nemocí kožních a pohlavních ve spolupráci s Fingerlandovým ústavem patologie, Radiologickou klinikou a dalšími komplementárními pracovišti FNHK. Chirurgická léčba je v rámci FNHK zajišťována Chirurgickou klinikou - oddělením plastické chirurgie, případně dalšími chirurgickými obory dle lokality chirurgického výkonu. Systémovou léčbu a radiační léčbu zajišťuje Klinika onkologie a radioterapie.

Léčebný standard nezahrnuje všechny postupy aplikovatelné při této diagnóze podle národních a mezinárodních standardů. Ty jsou u pacientů zvažovány v případě potřeby individuálně.

II. Odpovědnost jednotlivých pracovišť

Diagnostika a stanovení stadiu onemocnění: Klinika nemocí kožních a pohlavních

Chirurgická léčba: Chirurgická klinika, případně další chirurgická pracoviště FNHK

Systémová léčba: Klinika onkologie a radioterapie

Radiační léčba: Klinika onkologie a radioterapie

Poléčebné sledování: Klinika nemocí kožních a pohlavních, Klinika onkologie a radioterapie

III. Staging onemocnění

TNM klasifikace

Podle TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha, 2018

T – Primární nádor

T-rozsah nádoru se klasifikuje pouze po excizi – viz definice pT.

N – Regionální mízní uzliny

Regionálními mízními uzlinami jsou uzliny, které odpovídají lokalizaci primárního nádoru.

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	metastáza v jedné regionální uzlině nebo metastáza v průběhu regionální mízní drenáže bez uzlinových metastáz
N1a	pouze mikroskopická (klinická nezjistitelná)
N1b	makroskopická metastáza (klinicky zřejmá)
N1c	satelit nebo transitorní metastáza, bez regionální uzlinové metastázy
N2	metastázy ve dvou nebo třech regionálních uzlinách, nebo metastázy v průběhu regionální mízní drenáže s jednou uzlinovou metastázou
N2a	pouze mikroskopicky uzlinové metastázy
N2b	makroskopické uzlinové metastázy
N2c	satelit nebo transitorní metastáza, spolu s pouze jednou metastázou v regionální uzlině
N3	metastázy ve čtyřech a více regionálních mízních uzlinách, nebo splývající metastaticky postižené mízní uzliny, nebo satelity nebo transitorní metastázy spolu s metastázami ve

N3a	dvou a více regionálních mízních uzlinách pouze mikroskopické uzlinové metastázy
N3b	makroskopické uzlinové metastázy
N3c	satelit(y) nebo transitorní metastázy, spolu s dvěma nebo více metastázami v regionálních uzlinách

Poznámka:

Satelity jsou tumorózní ložiska nebo uzly (makro- nebo mikroskopická) do 2 cm od primárního nádoru. Transitorní metastáza (metastáza v průběhu regionální mízní drenáže) postihuje kůži nebo podkožní tkáň ve vzdálenosti více než 2 cm od primárního nádoru, ne však za regionálními mízními uzlinami.

M – Vzdálené metastázy

M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy
M1a	kůže, podkoží, nebo mízní uzlina(y) mimo regionální mízní uzliny
M1b	plíce
M1c	jiné lokalizace mimo centrální nervový systém
M1d	centrální nervový systém

Poznámka:

Přidatná označení pro kategorii M:

(0) hladina LDH není zvýšena

(1) hladina LDH je zvýšená

Přidatné označení se nepoužívá, pokud hladina LDH není stanovena nebo zaznamenána

pTNM patologické klasifikace

pTX	Primární nádor nelze hodnotit (zahrnuje i probatorní excize a regredované melanomy)
pT0	bez známek primárního nádoru
pTis	melanom in situ (Clark I) (atypická melanocytární hyperplazie, těžká melanocytární dysplazie, maligní invazivní léze nepřítomna)
pT1	nádor o tloušťce 1mm a méně
pT1a	nádor o tloušťce menší než 0,8mm bez ulcerace
pT1b	nádor o tloušťce menší než 0,8mm s ulcerací nebo nádor o tloušťce více než 0,8mm ne však více než 1mm bez nebo s ulcerací

pT2	nádor o tloušťce větší než 1 mm, do 2 mm včetně
pT2a	bez ulcerace
pT2b	s ulcerací
pT3	nádor o tloušťce větší než 2 mm, do 4 mm včetně
pT3a	bez ulcerace
pT3b	s ulcerací
pT4	nádor o tloušťce větší než 4 mm
pT4a	bez ulcerace
pT4b	s ulcerací

Kategorie pN odpovídají kategoriím N

pN0 Histologické vyšetření vzorků z regionální lymfadenektomie má standardně zahrnovat 6 a více mízních uzlin. Jsouli mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0. Klasifikace založená pouze na vyšetření sentinelové uzliny, bez následné disekce mízních uzlin, je označena (sn) pro sentinelovou uzlinu, například pN1(sn).

Rozdělení do patologických stádií

Stádium 0	pTis	N0	M0
Stadium I	pT1	N0	M0
Stadium IA	pT1a, pT1b	N0	M0
Stadium IB	pT2a	N0	M0
Stadium IIA	pT2b, pT3a	N0	M0
Stadium IIB	pT3b, pT4a	N0	M0
Stadium IIC	pT4b	N0	M0
Stádium III	jakékoliv pT	N1-N3	M0
Stadium IIIA	pT1a, pT1b, pT2a	N1a, N2a	M0
Stadium IIIB	pT1a, pT1b, pT2a	N1b, N1c, N2a	M0
Stadium IIIC	pT2b, pT3a	N1, N2a, N2b	M0
Stadium IIIC	pT1a-b, pT2a-b,	N2c, N3	M0
Stadium IIIC	pT3a	N1, N2, N3	M0
Stadium IIID	pT3b, pT4a	N1, N2	M0
Stadium IIID	pT4b	N3	M0
Stadium IIID	pT4b	N3	M0
Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

Poznámka:

Pokud je zjištěna mízí uzlina(y) bez zjevného primárního nádoru, je stadium následující

Stadium IIIB T0 N1b,c M0

Stadium IIIC T0 N2b, N2c, N3b, N3c M0

Prognostické faktory pro maligní melanom

Prognostické faktory	Související s nádorem	Související s hostitelem	Související s prostředím
Základní	Tloušťka nádoru	Infiltrace lymfocyty	Léčba, především imunosupresiva
	Mitotický index	Regrese	
	Ulcerace		
	Rozsah metastatického postižení		
Doplňkové	Lymfovaskulární šíření	Primární lokalizace	
	Perineurální šíření	Rodinný výskyt	Vystavování se slunečnímu svitu
		Osobní anamnéza, především imunodeficience	Navštěvování solaria
		Pohlaví (příznivější prognosa u žen)	
		Věk (příznivější prognosa v nižším věku)	
Nové a perspektivní	Molekulární: mutace, exprese genů, proteomika, miRNA	Imunogenetika	
		Jiné charakteristiky imunitní odpovědi hostitele	

Obligatoční stagingová a předléčebná vyšetření:

Anamnéza a fyzikální vyšetření (včetně vyšetření celé kůže a lymfatických uzlin)

Primární diagnostická excize

Je-li vysloveno klinické podezření na maligní melanom, je indikována kompletní excize s malým bezpečnostním lemem.

- Předpokladem pro důkladné histopatologické vyšetření je kompletní excize
- Je doporučován laterální bezpečnostní lem kolem 2mm
- Při bazi by měla být excize vedena až do tukové tkáně

S výjimkou rozsáhlých suspektních lézí, především v oblasti obličeje či distálních aker, kde může být primární diagnostická excize obtížná, je biopsie kontraindikována

Vyšetření sentinelové uzliny

Indikováno:

- u melanomu s Breslow 1mm a více vždy, pokud není již prokázán lokoregionální či vzdáleného postižení
- u melanomů s Breslow 0,8-1mm v případě přítomnosti rizikových faktorů (exulcerovaný tumor, vysoká mitotická aktivita, mladší věk pacienta, lymfangioinvaze, vyšší hodnota invaze dle Clarka), pokud není již prokázáno lokoregionální či vzdálené postižení

Předešlé odstranění primárního tumoru není kontraindikací pro vyšetření sentinelové uzliny, avšak může docházet k vyššímu výskytu falešně negativních nálezů.

Histopatologické minimum pro primární tumor

- Hloubka tumoru – Breslow
- Přítomnost/absence ulcerace
- Stanovení radikality resekce R okraje
- Mitotická aktivita u tumorů s Breslow \leq 1mm
- Určení typu dle WHO klasifikace (lentigo maligna melanoma, superficial spreading melanoma, nodular melanoma, acral lentiginous melanoma, Spitzoid melanoma, nevoid melanoma, desmoplastic a neurotropic melanoma)
- Vyšetření mutačního profilu BRAF:
 - V případě metastatického onemocnění a indikace systémové léčby **vždy** (je možné dovyšetřit případně i NRAS, KIT apod.)
 - V případě uzlinového postižení bez přítomnosti vzdálených metastáz pokud je zvažována adjuvantní léčba Braf inhibitory

Laboratorní vyšetření

- krevní obraz
- základní biochemické vyšetření (urea, kreatinin, jaterní testy – bilirubin, alt, ast, alp, gmt, iontogram, celková bílkovina, albumin, CRP)
- laktátdehydrogenáza

Zobrazující vyšetření:

- Klinická diagnostika + dermatoskopie vždy při primárním záchytu
- Stádium I-IIb: Rtg plic, UZ břicha, UZ spádových lymfatických oblastí
- Stádium IIC-III: CT trupu či celotělové PET/CT trupu
- Stádium IV: CT trupu či celotělové PET/CT trupu, CT/MRI mozku (pokud není PET/CT)

Fakultativní vyšetření:

Další nutná odborná vyšetření vyplývající z nálezů obligatorních vyšetření či symptomů nemocného

IV. Obecné zásady léčebné strategie

Při volbě optimálního léčebného postupu je nutná těsná spolupráce dermatologa, histopatologa, plastického chirurga (případně lékařů dalších chirurgických oborů), onkologa, radiologa a dalších specialistů.

Při zjištění diagnózy maligního melanomu kůže je indikováno chirurgické odstranění léze s adekvátním lemem a vyšetřením sentinelové uzliny (při splnění indikačních kritérií), při postižení spádových lymfatických uzlin je zvažována jejich disekce. U pacientů s vyšším rizikem relapsu je zvažována adjuvantní léčba (imunoterapie interferony, nivolumab*, pembrolizumab* nebo kombinace dabrafenib + trametinib*). Při postižení lymfatických uzlin může být zvažováno ozáření příslušné lymfatické oblasti.

Při metastatickém onemocnění je nutné zvážit možnosti radikálního chirurgického odstranění metastázy (zejména, jde-li o solitární metastatické postižení). Při vícečetném a inoperabilním postižení je indikována paliativní systémová léčba (imunoterapie, cílená terapie, chemoterapie), případně léčba symptomatická.

* v současné době nebyla stanovena úhrada

V. Postup léčby dle stádií

Stádium I - IIB:

- chirurgický výkon + poléčebné sledování

Stádium IIC - IIIC stadium:

- chirurgický výkon + poléčebné sledování
nebo
- chirurgický výkon + zařazení do klinické studie
nebo
- chirurgický výkon + adjuvantní léčba interferony alfa2b
nebo
- od III stadia: chirurgický výkon + adjuvantní léčba (imunoterapie interferony, nivolumab*, pembrolizumab*, nebo kombinace dabrafenib + trametinib*)

* v současné době nebyla stanovena úhrada

Chirurgické odstranění primárního tumoru

Před jakýmkoliv chirurgickým zákrokem povinné vyšetření dermatologem

Bezpečnostní okraje u primární excize

Je-li účelem radikální excize diagnostikovaného maligního melanomu léčebný přístup s cílem snížení rizika lokální rekurence, musí být dodrženy minimálním bezpečnostní okraje

- melanom in situ okraj min. 5mm
- pT1,pT2 (Breslow $\leq 1-2$ mm) okraj min. 1cm
- pT3,pT4 (Breslow 2,01 \rightarrow 4,0mm) okraj min. 2cm
- Při bazi by měla excize zasahovat až k fascii

V případě obtížně přístupných anatomických lokalitách, může dojít k odklonu od bezpečnostních okrajů, vždy ale po dohodě chirurga a plně informovaného pacienta

Lymfadenektomie

je indikována při klinicky zřejmém postižení uzlin (klinicky, zobrazovací metody)

není indikována v případě průkazu mikroskopického postižení sentinelové uzliny (definováno do 2mm) či postižení izolovanými nádorovými buňkami (ITC), pokud nejsou přítomny jiné rizikové faktory (např. počet postižených sentinelových uzlin, uložení metastázy apod.)

- exenterace uzlin při pozitivitě sentinelové uzliny v dané lokalitě může vést k zlepšení lokoregionální rekurence avšak zároveň i k zvýšení morbiditu a pooperačních komplikací
- exanterace uzlin nemá vliv na celkové přežití a zvyšuje morbiditu

Stádium IV:

- Lokální léčba (chirurgická, radioterapie) – preferována pro řešení solitárních metastáz, kde může mít kurativní záměr, a/nebo při řešení již vzniklých či hrozících komplikací, které by zhoršily kvalitu života (např. meta CNS) – paliativní záměr
- Paliativní systémová léčba
 - Imunoterapie
 - Cílená biologická léčba
 - Systémová cytostatická léčba

Volba paliativní systémové léčby vychází ze zhodnocení celkového stavu pacienta, rozsahu a lokality postižení, mutační analýzy nádoru a dalších parametrů, které jsou definovány plátcí péče.

Prioritně preferujeme pacienta zařadit do klinické studie, pokud je dostupná.

- Léčba symptomatická

VI. Léčba relapsu onemocnění

V případě lokalizovaného relapsu onemocnění je vždy nutné zvažovat radikální chirurgické odstranění. V případě systémového postižení s měřitelnou lézí je indikována paliativní systémová léčba jako u metastatického onemocnění a/nebo paliativní radioterapie dle postižené lokality.

Při metastatickém postižení CNS je podle rozsahu postižení zvažováno chirurgické odstranění (solitární metastáza), stereotaktické ozáření (do třech metastáz) nebo ozáření celého mozku.

VII. Systémová léčba:

Adjuvantní léčba

Imunoterapie interferonem alfa-2b

- a) Středně dávkovací režim (pro stadium IIB-III)

1. - 4. týden (4 týdny) pondělí až pátek

interferon alfa-2b 10 MIU pondělí až pátek (celkem 20 dávek)

5. - 52. týden (48 týdnů)

interferon alfa-2b 10 MIU/m² s.c. 3x týdně (pondělí, středa, pátek) po dobu 48 týdnů.

- b) Vysokodávkovací režim (pro vysoce rizikové pacienty III stadia)

1. - 4. týden (4 týdny) pondělí až pátek

interferon alfa-2b 20 MIU/m² i.v. pondělí až pátek (celkem 20 dávek)

5. - 52. týden (48 týdnů)

interferon alfa-2b 10 MIU/m² s.c. 3x týdně (pondělí, středa, pátek) po dobu 48 týdnů.

Nivolumab*

v monoterapii v dávce 240mg á 14 dní u pacientů s maligním melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami po kompletní resekci v délce maximálně 12 měsíců od jejího zahájení (v současné době dohoda mezi ČOS a pojišťovny o rychlém schválení paragrafu 16)

Pembrolizumab *

v monoterapii v dávce 200mg á 3 týdny u pacientů s maligním melanomem s postižením lymfatických uzlin, kteří podstoupili radikální odstranění těchto uzlin, v délce maximálně 12 měsíců od jejího zahájení

Dabrafenib + Trametinib*

u pacientů s maligním melanome III stadia po kompletní resekci v délce 12 měsíců (studie COMBI-AD)

dávkování Dabrafenib 150 mg p.o. 2x denně denně
 Trametinib 2 mg p.o. 1x denně

* v současné době nebyla stanovena úhrada

Paliativní léčba

Indikace jednotlivých preparátů se řídí indikační a úhradovou vyhláškou. V případě použití léku mimo úhradovou vyhlášku, je nutné žádat pojišťovnu o schválení léčby.

Imunologická léčba:

Vzhledem k odlišnému mechanismu účinku je v případě progresse možné pokračovat v léčbě dalších 4-8 týdnů do kontrolního vyšetření k vyloučení možné pseudoprogrese. Je nutné, aby nebyly známky jasné klinické progresse a pacient měl z léčby klinický benefit.

Ipilimumab

Den 1
ipilimumab v dávce 3 mg/kg i.v. 90 minut
opakování á 3 týdny, celkem 4 cykly

Nivolumab

Je možné použít dvojí schéma léčby (při změnách mezi těmito schématai nutno dodržovat intervaly)

Nivolumab v dávce 240mg i.v. na 30 minut každé 2 týdny
Nivolumab v dávce 480mg i.v. na 60 minut každé 4 týdny

Pembrolizumab

Je možné použít dvojí schéma léčby (při změnách mezi těmito schématai nutno dodržovat intervaly)

Pembrolizumab 200mg i.v. na 30 minut každé 3 týdny
Pembrolizumab 400mg i.v. na 30 minut každých 6 týdnů

Kombinace Nivolumab + Ipilimumab

Nivolumab 1mg/kg i.v. + Ipilimumab 3mg/kg i.v.
Opakování á 3 týdny, celkem 4 cykly
Nivolumab 240mg i.v. á 2 týdny nebo 480mg á 4 týdny či do progresse či toxicity

* v současné době nebyla stanovena úhrada

Cílená biologická léčba:

Indikována pro pacienty s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s pozitivní mutací V600 genu BRAF, potvrzenou validovaným testem v referenční laboratoři.

Vemurafenib

dávkování - 960 mg p.o. 2x denně, do progresu nebo neakceptovatelné toxicity

Dabrafenib

dávkování - 150 mg p.o. 2x denně do progresu nebo neakceptovatelné toxicity

Vemurafenib + cobimetinib

Dávkování:

Vemurafenib 960 mg p.o. 2x denně

Cobimetinib 60 mg p.o. 1x denně po dobu 21 dnů a následně 7 dnů pauza

Dabrafenib + trametinib

Dávkování:

Dabrafenib 150 mg p.o. 2x denně

Trametinib 2 mg p.o. 1x denně

Encorafenib + binimetinib *

Dávkování:

Encorafenib 450 mg p.o. 1x denně

Binimetinib 45 mg p.o. 2x denně

* v současné době nebyla stanovena úhrada

Systémová cytostatická léčba:

Dakarbazin v monoterapii (DTIC)

Den 1

Dakarbazin 800-1000 mg/m² i.v.

Opakování á 3 týdny, doba podávání do progresu nebo závažné toxicity.

VIII. Aplikace radioterapie

Cílové objemy

Jsou určovány individuálně podle lokality a záměru radioterapie

Frakcionace a dávka záření

Závisí na velikosti, lokalizaci nádoru a na celkovém stavu pacienta.

Nejefektivnější frakcionace není zcela jasná, k překonání radiorezistence melanomu se používají vysoké jednotlivé dávky.

Inoperabilní ložisko melanomu, inoperabilní uzlinové metastázy:

35 Gy / 5 frakcí / 1 x týdně

nebo

50-60 Gy / 25-30 frakcí / 5 x týdně

Kostní metastázy a metastázy CNS:

8 Gy v 1 frakci (preferováno pro kostní metastázy)

20 Gy/ 5 frakcí/ 5xtýdně

30 Gy/10 frakcí/ 5xtýdně

Adjuvantní radioterapie

Lze individuálně indikovat při nálezu pozitivních lymfatických uzlin při disekci uzlin III.C

(level of evidence 2b), dle anatomické lokalizace:

50 Gy/ 20 frakcí/ 2,5 Gy 5x týdně

50 Gy/ 25 frakcí / 5x týdně + boost LD 10 Gy/ 5 frakcí / 5x týdně

Kritické orgány

- Podle lokality ozařovaného objemu

Poloha nemocného a techniky radioterapie

- Individuální podle lokality ozařovaného objemu a indikace

Sledování po léčbě

Cílem sledování je včasný záchyt relapsu s cílem prodloužení přežití. Klinické vyšetření má být změřeno na možné symptomy relapsu. Minimální doba sledování po kurativní léčbě - 10 let.

V současné době není shoda na přínosu a vlivu na celkové přežití co se týká zobrazovacích metod. UZ uzlin zvažovat především tam kde nebylo provedeno vyšetření sentinelové uzliny a/nebo u pacientů, kde byla pozitivní sentinelová uzlina (především v prvních 3 letech sledování). Součástí dispenzarizační péče je i pravidelná kontrola u dermatologa (která může u pacientů do stadia IIB nahrazovat sledování onkologem).

Od 4 roku sledování pro stádium I-IIA a od 6 roku sledování pro stadium IIB-IV je možno dispenzarizovat pacienta cestou praktického lékaře.

Doporučený harmonogram kontrol, zahrnující odebrání anamnézy a fyzikální vyšetření, po kurativní léčbě podle stádia onemocnění:

<u>Stádium</u>	<u>1-3 rok</u>	<u>4-5 rok</u>	<u>6-10 rok</u>
IA	á 1 rok	á 1 rok	á 1 rok
IB-IIA	á 6-12 měsíců	á 6-12 měsíců	á 12 měsíců
IIB-IV	á 3-6 měsíců	á 6-12 měsíců	á 12 měsíců

Doporučený harmonogram vyšetření po kurativní léčbě podle stádia onemocnění (M= měsíců):

<u>Stadium</u>	<u>UZ uzlin</u>			<u>Hladina LDH</u>			<u>Zobrazovací vyšetření**</u>		
	1-3	4-5	6-10	1-3	4-5	6-10	1-3	4-5	6-10
Roky	1-3	4-5	6-10	1-3	4-5	6-10	1-3	4-5	6-10
IA	--	--	--	--	--	--	--	--	--
IB-IIA	á 6-12 M	--	--	á 6-12 M	--	--	--	--	--
IIB-IV	á 3-6 M	á 6-12 M	--	á 3-6 M	á 6-12 M	--	á 3-12 M	--	--

** CT trupu, PET/CT (v případě diagnostické nejistoty)

Hlavní zdroje a odkazy:

- NCCN guidelines: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
- Dummer R, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol 2015; 26 (suppl 5): v126-v132.
- Modrá kniha České onkologické společnosti: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>
- Národní radiologické standardy – radiační onkologie (2016): <https://www.srobf.cz/downloads/dokumenty/nrs2016.docx>