

## Obsah

<b>1</b>	<b>Úvod</b> .....	<b>10</b>
	1.1 Melanocytoogeneze, od neurální lišty po melanocyt. ....	10
	1.2 Funkce melanocytů, udržování homeostázy .....	12
	1.3 Melanomogeneze, od neurální lišty po melanom .....	17
<b>2</b>	<b>Melanom, klinické varianty, rizikové faktory, incidence</b> .....	<b>21</b>
	2.1 Klinické varianty .....	21
	2.2 Rizikové faktory .....	27
	2.3 Incidence a mortalita .....	30
	2.4 Klinická diagnostika melanomu .....	34
	2.5 Histopatologická diagnostika melanomu .....	41
<b>3</b>	<b>Terapie melanomu</b> .....	<b>49</b>
	3.1 Současná TNM klasifikace melanomu podle AJCC 8. vydání .....	49
	3.2 Chirurgická léčba melanomu .....	52
	3.3 Adjuvantní terapie melanomu .....	56
	3.4 Neoadjuvantní terapie melanomu .....	62
	3.5 Léčba metastazujícího a lokálně pokročilého melanomu .....	66
	3.5.1 Checkpoint inhibitory .....	66
	3.5.2 Onkolytické viry a kombinovaná terapie s checkpoint inhibitory .....	73
	3.5.3 Cílená terapie inhibitory BRAF a MEK .....	74
	3.5.4 Radioterapie .....	83
	3.5.5 Hypertermická končetinová cytostatická perfuze v terapii metastazujícího melanomu .....	84
	3.5.6 Budoucí směr terapie a další možnosti .....	85
	3.5.7 mRNA vakcíny pro terapii metastazujícího melanomu .....	86
	3.6 Nežádoucí účinky imunoterapie .....	89
	3.7 Nežádoucí účinky cílené terapie .....	94
	3.8 Dispenzarizace a následná péče .....	98

---

<b>4</b>	<b>Nádorové mikroprostředí melanomu</b> .....	<b>101</b>
4.1	Horizontální (radiální) a vertikální růstová fáze melanomu .....	102
4.2	Vznik metastatického postižení .....	104
4.3	Nádorové mikroprostředí a vlastnosti nádorového stromatu ...	106
4.3.1	Nádorově asociované fibroblasty .....	108
4.3.2	Nádor infiltrující lymfocyty .....	115
4.3.3	Nádorově asociované makrofágy .....	123
<b>5</b>	<b>Nádorová rezistence a nádorové biomarkery melanomu</b> .....	<b>128</b>
5.1	Rezistence melanomu na cílenou léčbu inhibitory BRAF a MEK. .	128
5.1.1	Epigenetické změny ovlivňující mechanismy rezistence ...	129
5.1.2	Genetické příčiny rezistence na cílenou léčbu .....	131
5.1.3	Vliv nádorového mikroprostředí na vznik rezistence .....	132
5.1.4	Imunomodulační účinek cílené terapie .....	134
5.2	Nádorová rezistence na imunoterapii .....	137
5.2.1	Primární rezistence na checkpoint inhibitory .....	138
5.2.2	Získaná rezistence na checkpoint inhibitory .....	142
5.2.3	Mikrobiom .....	144
5.3	Biomarkery melanomu .....	147
5.3.1	Sérologické biomarkery melanomu .....	147
5.3.2	Biomarkery odrážející zánětlivý stav pacienta .....	150
5.3.3	Genetické biomarkery melanomu .....	151
	<b>Literatura</b> .....	<b>154</b>
	<b>Abstrakt</b> .....	<b>164</b>
	<b>Abstract</b> .....	<b>166</b>
	<b>Seznam zkratek</b> .....	<b>168</b>
	<b>Rejstřík</b> .....	<b>174</b>
	<b>Slovo o autorovi</b> .....	<b>181</b>

---