

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-291-310

**Цитирование:** Строяковский Д.Л., Абдулоева Н.Х., Демидов Л.В., Жукова Н.В., Новик А.В., Орлова К.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 291–310.

## МЕЛАНОМА КОЖИ

**Коллектив авторов:** Строяковский Д.Л., Абдулоева Н.Х., Демидов Л.В., Жукова Н.В., Новик А.В., Орлова К.В., Проценко С.А., Самойленко И.В., Харкевич Г.Ю., Юрченков А.Н.

**Ключевые слова:** меланома кожи, мутация в гене BRAF, иммунотерапия, анти-PD1, анти-CTLA4

### 1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

В настоящее время стадирование меланомы кожи (МК) проводится согласно TNM/AJCC (8-е издание Классификации злокачественных опухолей 2017 г.) (табл. 1). В соответствии с требованиями этой классификации для определения стадии должны использоваться следующие критерии:

- для первичной МК — толщина первичной опухоли, наличие или отсутствие ее изъязвления, митотический индекс (количество митозов на 1 мм<sup>2</sup> при толщине опухоли менее 1 мм)<sup>1</sup>;
- для метастазов в регионарных лимфоузлах — количество пораженных лимфоузлов, характер поражения (макро-/микро-), наличие или отсутствие изъязвления первичной опухоли;
- для отдаленных метастазов — их локализация и уровень ЛДГ.

**Таблица 1.** Классификация и определение стадии меланомы кожи TNM/AJCC (8-е издание. Классификации злокачественных опухолей 2017 г.).

Первичная опухоль (T)		
Категория T	Толщина, мм	Изъязвление
TX	Оценить первичную опухоль невозможно (например, после удаления кюреткой или в случае регрессии меланомы)	
T0	Признаков первичной опухоли нет	
Tis (меланома <i>in situ</i> )	Не применимо	Не применимо
T1	≤ 1,0 мм	

<sup>1</sup> Несмотря на то, что митотический индекс более не является стадиеобразующим признаком, этот показатель по-прежнему играет большую прогностическую роль и его по-прежнему рекомендуется определять для тонких меланом.

Категория T	Толщина, мм	Изыязвление
• T1a	< 0,8 мм	Без изъязвления
• T1b	< 0,8 мм	С изъязвлением
	0,8–1,0 мм	С изъязвлением или без изъязвления
T2	1,01–2,0	a: без изъязвления
		b: с изъязвлением
T3	2,01–4,0	a: без изъязвления
		b: с изъязвлением
T4	> 4,0	a: без изъязвления
		b: с изъязвлением
<b>Регионарные лимфоузлы (N)</b>		
Категория N	Количество пораженных лимфатических узлов	Наличие транзиторных, сателлитных или микро-сателлитных метастазов
NX	Регионарные лимфоузлы не могут быть оценены (например, БСЛУ не выполнялась или регионарные лимфоузлы ранее удалены по другой причине). Исключение: морфологическое стадирование не требуется для меланомы с категорией T1, следует использовать клинические данные	Отсутствуют
N0	Нет признаков поражения регионарных лимфоузлов	Отсутствуют
N1	Один пораженный регионарный лимфатический узел или наличие транзиторных, сателлитных или микро-сателлитных метастазов	
• N1a	Один пораженный клинически не определяемый регионарный лимфоузел (т.е. выявленный по данным БСЛУ)	Отсутствуют
• N1b	Один пораженный клинически определяемый регионарный лимфоузел	Отсутствуют
• N1c	Нет метастазов в регионарных лимфоузлах	Присутствуют
N2	Два или три пораженных регионарных лимфатических узла или один пораженный регионарный лимфатический узел в сочетании с наличием транзиторных, сателлитных или микро-сателлитных метастазов	
• N2a	Два или три пораженных клинически не определяемых регионарных лимфоузла (т.е. выявленных по данным БСЛУ)	
• N2b	Два или три пораженных определяемых клинически регионарных лимфоузла	Отсутствуют
• N2c	Один пораженный клинически не определяемый или определяемый регионарный лимфоузел	Присутствуют
N3	Четыре и более пораженных регионарных лимфатических узла или два и более пораженных регионарных лимфатических узла в сочетании с наличием транзиторных, сателлитных или микро-сателлитных метастазов	
• N3a	Четыре и более пораженных клинически не определяемых регионарных лимфатических узла	Отсутствуют

Категория N	Количество пораженных лимфатических узлов	Наличие транзитных, спутниковых или микро-спутниковых метастазов
• N3b	Четыре и более пораженных регионарных лимфатических узлов, среди которых хотя бы один определяется клинически, или наличие конгломератов лимфатических узлов	Отсутствуют
• N3c	Два или более клинически не определяемых или определяемых регионарных лимфоузлов или конгломераты регионарных лимфоузлов	Присутствуют
<b>Отдаленные метастазы (M)</b>		
Категория M	Анатомическая локализация метастазов	Уровень ЛДГ
M0	Нет признаков отдаленных метастазов	Не применимо
M1	Есть отдаленные метастазы	
• M1a	Отдаленные метастазы в коже, мягких тканях (включая мышечную) и/или нерегионарных лимфоузлах	Не указан или не определен
— M1a (0)		Не повышен
— M1a (1)		Повышен
• M1b	Отдаленные метастазы в легких в сочетании или без метастазов, соответствующих критериям M1a	Не указан или не определен
— M1b (0)		Не повышен
— M1b (1)		Повышен
• M1c	Отдаленные метастазы во внутренних органах за исключением ЦНС в сочетании или без метастазов, соответствующих критериям M1a и M1b	Не указан или не определен
— M1c (0)		Не повышен
— M1c (1)		Повышен
• M1d	Отдаленные метастазы в ЦНС в сочетании или без метастазов, соответствующих критериям M1a и M1b и M1c	Не указан или не определен
— M1d (0)		Не повышен
— M1d (1)		Повышен

<b>ГРУППИРОВКА ПО СТАДИЯМ</b>			
T	N	M	Стадия
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	IIB
T4a	N0	M0	

T	N	M	Стадия
T4b	N0	M0	II C
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b или N3c	M0	IIIC
T1a/b–T2a	N1a или N2a	M0	IIIA
T1a/b–T2a	N1b/c или N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a–N2b	M0	IIIC
T1a–T3a	N2c или N3a/b/c	M0	
T3b/T4a	Любая категория N $\geq$ N1	M0	
T4b	N1a–N2c	M0	
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
T <sub>любая</sub> , Tis	Любая категория N	M1	IV

## 2. ДИАГНОСТИКА

### 2.1. Диагноз МК основывается на данных осмотра, результатах инструментальных исследований и патоморфологическом заключении

- физикальный осмотр, тщательное исследование кожных покровов и видимых слизистых оболочек, пальпация периферических лимфатических узлов;
- дерматоскопия с целью дифференциальной диагностики может быть использована специалистами, имеющими соответствующую квалификацию и опыт интерпретации полученных данных;
- R-графия органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях (флюорография недопустима!);
- УЗИ периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза;
- определение уровня ЛДГ при метастатической меланоме;
- КТ органов грудной полости;
- КТ/МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием;
- КТ/МРТ органов малого таза с в/в контрастированием (при локализации первичной опухоли на коже нижней половины туловища или на нижних конечностях);
- КТ/МРТ головного мозга с в/в контрастированием;
- радиоизотопное исследование костей скелета;
- ПЭТ, ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в режиме «все тело» для выявления отдаленных метастазов (начиная с III стадии).

## 2.2. Морфологическое подтверждение диагноза «меланома» является обязательным

### 2.2.1. Гистологическое исследование первичной опухоли

- Определение максимальной толщины опухоли в мм по Бреслоу;
- определение уровня инвазии по Кларку;
- указание о наличии или отсутствии изъязвления первичной опухоли;
- определение митотического индекса (количество митозов на 1 мм<sup>2</sup>) при толщине опухоли до 1 мм включительно;
- наличие транзиторных или сателлитных метастазов;
- нейротропизм;
- оценка краев резекции на наличие опухолевых клеток.

### 2.2.2. Гистологическое исследование метастазов меланомы в регионарных лимфоузлах

- Количество удаленных лимфатических узлов;
- количество пораженных лимфатических узлов;
- характер поражения лимфатических узлов:
  - частичное поражение (количество лимфатических узлов);
  - полное поражение (количество лимфатических узлов);
  - прорастание капсулы (количество лимфатических узлов).

### 2.2.3. Гистологическое исследование регионарных лимфоузлов

В случае выполнения БСЛУ при отсутствии признаков их метастатического поражения окраска срезов гематоксилином и эозином должна быть дополнена ИГХ исследованием с применением следующих маркеров: Melan A, HMB45, Thyrosinase, SOX10.

## 3. ЛЕЧЕНИЕ

### 3.1. Лечение пациентов с локальными стадиями МК (I–II стадии)

Радикальное иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей является обязательным этапом лечения локальной МК. Выбор хирургического отступа формируется на основании результатов морфологического исследования, а именно — толщины опухоли.

В настоящее время общепринятыми отступами для уже установленной стадии являются:

- 0,5 см — для меланомы *in situ*;
- 1,0 см — при толщине опухоли по Бреслоу  $\leq 2$  мм;
- 2,0 см — при толщине опухоли  $> 2$  мм.

Модифицированные варианты резекции возможны для сохранения функции при МК пальцев или кожи ушной раковины.

Для определения толщины опухоли возможно на первом этапе использование эксцизионной биопсии пигментного образования с отступом не более 0,5 см. В случае подтверждения диагноза МК рубец после биопсии иссекается с большим отступом в сроки 4–8 нед. Если эксцизионная биопсия не проводится из-за очевидности диагноза, отступы от видимых краев опухоли никогда не следует расширять более чем на 2 см, так как без точных знаний микростадии это будет приводить к излишним манипуляциям, связанным с закрытием послеоперационной раны (например, различным видам сложной пластики).

Не рекомендуется рутинное выполнение профилактической лимфаденэктомии или предоперационной ЛТ регионарных лимфатических узлов и зоны первичной опухоли. БСЛУ с последующей регионарной лимфаденэктомией при их поражении при толщине опухоли >0,8 мм является необходимой процедурой, которая должна выполняться в специализированных учреждениях. Особое внимание рекомендуется уделить морфологическому исследованию удаленного (ых) сторожевого (ых) лимфатического (их) узла (ов) при БСЛУ: настоятельно рекомендуется выполнить как можно больше срезов, а также, помимо окраски гематоксилином и эозином, использовать ИГХ окрашивание на специфические для МК маркеры (Melan A, тирозиназа, HMB45, SOX10). ИГХ окрашивание рекомендуется рутинно выполнять, в том числе, и при отсутствии признаков метастатического поражения по данным окрашивания гематоксилином и эозином. При отсутствии возможности БСЛУ следует максимально тщательно исследовать регионарные лимфоузлы, используя УЗИ для навигации на подозрительный лимфатический узел с последующей тонкоигольной пункцией и цитологическим исследованием. Не рекомендуется проводить адъювантную терапию ИФН- $\alpha$  при МК благоприятного прогноза, имеющей низкий риск прогрессирования заболевания (IA, IB, IIA стадии), а также в том случае, когда риски, связанные с развитием нежелательных явлений на фоне применения ИФН, перевешивают ожидаемую пользу. Назначение ИФН- $\alpha$  оправдано только для изъязвленных форм IIB и IIC стадии (табл. 2).

Пациентам с меланомой кожи IIB и IIC стадии в адъювантном режиме рекомендовано применение анти-PD1 терапия препаратом пембролизумаб или ниволумаб суммарно до 12 месяцев. В случае недоступности анти-PD1 терапии — возможно назначение ИФН. (Таблица 2).

Адъювантную иммунотерапию рекомендуется начинать не позднее 9 нед. с момента хирургического лечения, после полного заживления послеоперационной раны. Не рекомендуется начинать адъювантное лечение ИФН в том случае, если с момента операции прошло более 9 нед.

Если после иссечения первичной опухоли в краях резекции обнаруживаются опухолевые клетки при инвазивной или десмопластической меланоме, а резекция не представляется возможной, рекомендуется проведение послеоперационной ЛТ на зону первичной опухоли (послеоперационный рубец). Проведение дистанционной ЛТ возможно различными режимами: 60–66 Гр за 30–33 фракции в течение 6–7 нед.; 48 Гр за 20 фракций в течение 4 нед.

**Таблица 2.** Рекомендуемый режим применения анти PD1 препаратами и ИФН-α в адъювантной терапии меланомы кожи<sup>1</sup> IIB/IIС стадии.

Стадия	Наличие мутации в гене BRAF V600	Рекомендуемый объем лечения	Объем лечения (при недоступности рекомендуемого)
IIB, IIС	BRAFV600 wt/BRAF V600 mut	<b>Анти-PD1 терапия</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 мес. (18 доз) или</li> <li>• пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель x12 мес. или</li> <li>• ниволумаб 480 мг в/в 1 раз в 28 дней x 12 мес.</li> </ul>	ИФН-α 3–5 млн. Ед. п / к x 3 раза в нед. x 12 мес.

<sup>1</sup> Пациентам всех групп следует предлагать участие в клинических исследованиях при наличии такой возможности.

### 3.2. Лечение пациентов с метастазами МК в регионарных лимфатических узлах (III стадия)

Меланома кожи III стадии представляет собой неоднородную группу и подразделяется на резектабельный и нерезектабельный местнораспространенный процесс (включая конгломераты лимфоузлов и/или транзиторные или сателлитные метастазы, т. е. клинические стадии IIIB или IIIC стадии). Обязательное лечение при резектабельном процессе включает:

- адекватное иссечение первичной опухоли (если не было выполнено ранее);
- регионарную лимфаденэктомию (у всех пациентов);
- адъювантную терапию, которую рекомендуется начинать не позднее 3 мес. после оперативного лечения (табл. 3);
- приоритетным является участие пациентов в клинических исследованиях;
- адъювантная ХТ не рекомендуется.

С целью снижения частоты локальных рецидивов (без влияния на общую выживаемость) возможно проведение адъювантной ЛТ с воздействием на зону удаленных регионарных лимфоузлов при их массивном поражении, которое характеризуется поражением:

- одного и более околоушного лимфатического узла;
- двух и более шейных или подмышечных лимфатических узлов (или при размерах лимфоузла более 3 см);
- трех и более пахово-бедренных лимфатических узлов (или при их размерах более 4 см).

Дистанционная ЛТ проводится в следующих режимах:

- РОД 2 Гр, СОД 50–66 Гр 5–6 нед.;
- РОД 2,4 Гр, СОД 48 Гр за 4 нед.;
- РОД 6 Гр, СОД 30 Гр (2 раза в нед.).

Использование новых методик дистанционной ЛТ, таких как радиотерапия с модуляцией интенсивности (IMRT) и ротационная терапия с модуляцией объема излучения (VMAT), позволяет снижать степень повреждения здоровых тканей.

Рекомендации по лечению больных нерезектабельной МК IIIС/D будут рассмотрены в разделе 3.4. Рекомендуемый алгоритм первичного обследования и лечения при меланоме представлен на рис. 1.

**Таблица 3.** Рекомендуемые режимы адъювантной терапии меланомы кожи в зависимости от стадии заболевания и мутационного статуса<sup>1</sup>.

Стадия	Наличие мутации в гене BRAF V600	Рекомендуемый объем лечения	Объем лечения (при недоступности рекомендуемого)
IIIA	BRAF V600 mut	<b>Ингибиторы BRAF/МЕК</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• дабрафениб 150 мг внутрь × 2 раза в сут.</li> <li>+ траметиниб 2 мг внутрь × 1 раз в сут. × 12 мес.</li> </ul> или <b>анти-PD1 терапия</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 мес. (18 доз) или пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель × 12 мес.</li> </ul>	ИФН-α 3–5 млн. Ед. п/к × 3 раза в нед. × 12 мес.
IIIA	BRAF V600 wt	<b>Анти-PD1 терапия</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 мес. (18 доз)</li> </ul> или <ul style="list-style-type: none"> <li>• пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель × 12 мес.</li> </ul>	ИФН-α 3–5 млн. Ед. п/к × 3 раза в нед. × 12 мес.
IIIB–IIID	BRAF V600 mut	<b>Ингибиторы BRAF/МЕК</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• дабрафениб 150 мг внутрь × 2 раза в сут.</li> <li>+ траметиниб 2 мг внутрь × 1 раз в сут. × 12 мес.</li> </ul> или <b>анти-PD1 терапия</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 мес. (18 доз)</li> </ul> или <ul style="list-style-type: none"> <li>• пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель × 12 мес.</li> </ul> или <ul style="list-style-type: none"> <li>• ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед. в/в капельно, или ниволумаб 240 мг каждые 2 нед. в/в капельно,</li> </ul> или <ul style="list-style-type: none"> <li>• ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед. × 12 мес.</li> </ul>	ИФН-α 3–5 млн. Ед. п/к × 3 раза в нед. × 12 мес.
IIIB–IIID	BRAF V600 wt	<b>Анти-PD1 терапия</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 мес. (18 доз)</li> </ul> или <ul style="list-style-type: none"> <li>• пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель × 12 мес.</li> </ul> или <ul style="list-style-type: none"> <li>• ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед. в/в капельно, или</li> <li>• ниволумаб 240 мг каждые 2 нед. в/в капельно,</li> </ul> или <ul style="list-style-type: none"> <li>• ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед. × 12 мес.</li> </ul>	ИФН-α 3–5 млн. Ед. п/к × 3 раза в нед. × 12 мес.



<sup>1</sup> Пациентам всех групп следует предлагать участие в клинических исследованиях при наличии такой возможности.

### 3.3. Периоперационная терапия при IIIB–IIID стадиях

На основании данных клинического исследования SWOG S1801 применение периоперационного режима анти-PD1 терапии при клинически выявленных резектабельных метастазах в регионарных лимфоузлах (IIIB–IIID стадия) с последующей регионарной лимфаденэктомией и проведением адъювантной иммунотерапии показало преимущество в безрецидивной выживаемости по сравнению с адъювантным режимом иммуно-терапевтического лечения.

Стадия	Наличие мутации в гене BRAF V600	Рекомендуемый объем лечения	Оценка лечения
IIIB–IIID	BRAF V600 wt/ BRAF V600 mut	<b>Анти-PD1 терапия</b> пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день × 3 введения	После 3-х введений проведение лимфаденэктомии с последующим назначением пембролизумаба, суммарно до 18 циклов

### 3.4. Лечение рецидивов заболевания

После оценки распространения опухолевого процесса проводится соответствующее лечение (рис. 2).

### 3.5. Лечение меланомы кожи III (нерезектабельной) и IV стадий

Приоритетным является участие пациентов в клинических исследованиях. При выборе тактики лечения метастатической МК рекомендуется молекулярно-генетическое исследование опухоли с целью выявления BRAF-мутации. При отсутствии BRAF-мутации (в меланоме кожи и слизистых оболочек) возможно выполнить молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах NRAS (экзон 3) и KIT (экзоны 8, 9, 11, 13, 14, 17, 18). Для анализа предпочтительно использование метастатической опухоли.

У пациентов с мутацией в гене BRAF в 1-й линии терапии рекомендуется использовать либо комбинированное лечение МКА-ингибиторами PD1 и CTLA4 либо комбинацию ингибиторов протеинкиназы (ИПК) BRAF и MEK, либо монотерапию МКА-ингибиторами PD1. При недоступности комбинированного лечения ИПК BRAF и MEK или МКА-ингибиторами PD1 возможно проведение монотерапии ИПК BRAF.

У пациентов с отсутствием мутации в гене BRAF при прогрессировании после адъювантной терапии одним из МКА-блокаторов PD1 предпочтение рекомендуется отдавать комбинации МКА-блокаторов PD1 и блокаторов CTLA4.

Лечение ИПК BRAF и MEK проводится до прогрессирования заболевания или развития выраженных некупируемых токсических явлений.

### 3.5.1. Иммуноterapia

Вне зависимости от наличия мутации BRAF V600 (и других мутаций) приоритетным лечением 1-й и последующих линий терапии в отсутствие висцерального криза является назначение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа:

- комбинированная иммуноterapia «анти-CTLA4 (ипилиумаб) + анти-PD1 (ниволумаб)» при метастатической МК улучшает показатели выживаемости без прогрессирования и частоты объективных ответов независимо от уровня экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках и наличия мутации в гене BRAF (табл. 2);
- анти-PD1 терапия ниволумабом, пембролизумабом, пролголимабом, по данным рандомизированных исследований, у пациентов с III нерезектабельной и IV стадиями болезни увеличивает общую и безрецидивную выживаемости независимо от уровня экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках и наличия мутации в гене BRAF (табл. 2);
- анти-CTLA4 терапия: при медленно прогрессирующей метастатической и/или местно-распространенной МК (III неоперабельная и IV стадии), ожидаемой продолжительности жизни не менее 12–24 нед. и отсутствии противопоказаний во 2-й и последующих линиях терапии возможно использование ипилиумаба независимо от мутации BRAF (в том числе, после прогрессирования на фоне блокаторов рецептора PD1) (табл. 4).

**Таблица 4.** Рекомендуемые режимы иммунотерапии распространенной меланомы кожи.

Схема лечения	Оценка эффекта
<b>Комбинированная иммуноterapia (анти-PD1 + анти-CTLA-4)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ниволумаб 1 мг/кг в/в капельно + ипилиумаб 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед. (суммарно 4 введения)</li> <li>или</li> <li>• ниволумаб 3 мг/кг в/в капельно + ипилиумаб 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед. (суммарно 4 введения)<sup>3</sup> затем — ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед. в/в капельно,</li> <li>или</li> <li>• ниволумаб 240 мг каждые 2 нед. в/в капельно или ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед., 12 мес.<sup>1</sup></li> </ul>	На 12-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пембролизумаб 200 мг в/в капельно + ипилиумаб 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 21 день (суммарно 4 введения)</li> <li>затем</li> <li>• пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день длительно<sup>1,2</sup></li> <li>или</li> <li>• пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель длительно<sup>1,2</sup></li> </ul>	На 12-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.
<b>Анти-PD1 терапия</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед. в/в капельно, или ниволумаб 240 мг каждые 2 нед. в/в капельно,</li> <li>или</li> <li>• ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед. длительно<sup>1</sup></li> </ul>	На 12-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день длительно<sup>1,2</sup></li> <li>или</li> <li>• пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель длительно<sup>1,2</sup></li> </ul>	На 12-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.

Схема лечения	Оценка эффекта
• Пролголимаб 1 мг/кг в/в капельно 30–60 мин. каждые 14 дней длительно <sup>1</sup>	На 12-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.
<b>Анти-CTLA-4</b>	
• Ипилимумаб 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед., 4 введения	На 12-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.

<sup>1</sup> *Терапию ниволумабом, пембролизумабом, пролголимабом прекращают при наступлении одного из следующих событий:*

- *доказанное прогрессирование заболевания (исключить явления псевдопрогрессии);*
- *развитие тяжёлых нежелательных явлений (в том числе иммуноопосредованных, т. е., связанных с применением препарата);*
- *достижение полной регрессии опухоли, подтверждённой двумя последовательными инструментальными исследованиями (МСКТ, МРТ или ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ в режиме «все тело»), выполненными с интервалом не менее 3 мес. (в случае если общая длительность терапии составляет к моменту принятия такого решения не менее 12 мес.), но не более 2 лет;*
- *длительно существующая частичная регрессия, при которой терапию рекомендуется проводить в общей сложности в течение 2 лет.*

<sup>2</sup> *В исследованиях III фазы медиана длительности терапии пембролизумабом составила 24–28 нед. (от 0,1 до 111,1 нед.).*

<sup>3</sup> *По данным исследования III фазы CheckMate511 режим комбинированной терапии с дозировками ипилимумаба 1 мг/кг и ниволумаба 3 мг/кг по сравнению с дозировками ипилимумаба 3 мг/кг и ниволумаба 1 мг/кг снижал частоту нежелательных явлений 3–5 степени с 48% до 34%, однако, также было отмечено снижение частоты объективных ответов с 50,6% до 45,6%.*

Необходимо своевременное выявление и лечение в соответствии с общепринятыми алгоритмами аутоиммунных нежелательных явлений (диарея, колит, гепатит, эндокринопатии, дерматит и др.).

### 3.5.2. Ингибиторы BRAF/MEK

При наличии в опухоли мутации в гене BRAF V600 в 1-й или последующих линиях лечения рекомендуется назначение комбинации ингибитора BRAF (вемурафениба или дабрафениба) с ингибитором MEK (кобиметинибом или траметинибом). Одновременное назначение ингибитора BRAF и ингибитора MEK обладает большей эффективностью по сравнению с монорежимами этих препаратов, однако при невозможности комбинированной терапии «ингибитор BRAF+ингибитор MEK» допустимо проведение монотерапии ингибитором BRAF. Траметиниб, относящийся к группе ингибиторов MEK, обладает большей эффективностью по сравнению со стандартной ХТ (см. раздел 3.4.4.) при мутации гена BRAF, однако его использование в монорежиме не рекомендуется в связи с меньшей эффективностью по сравнению с ингибиторами BRAF. Не рекомендуется также добавлять ингибиторы MEK при прогрессировании на фоне BRAF ингибиторов. Рекомендуемые режимы применения ингибиторов BRAF и MEK представлены в табл. 5.

**Таблица 5.** Рекомендуемые режимы применения ингибиторов BRAF и MEK при распространенной меланоме кожи.

Схема лечения	Оценка эффекта
<b>Монотерапия</b>	
вемурафениб 960 мг внутрь ×2 раза в сут. ежедневно, длительно <sup>1</sup>	На 8–10-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.
дабрафениб 150 мг внутрь ×2 раза в сут. ежедневно, длительно <sup>1</sup>	
<b>Комбинированная терапия</b>	
вемурафениб 960 мг внутрь ×2 раза в сут. ежедневно + кобиметиниб 60 мг внутрь в 1–21-й дни, перерыв 7 дней, длительно <sup>1</sup>	На 8–10-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.
дабрафениб 150 мг внутрь ×2 раза в сут. ежедневно + траметиниб 2 мг внутрь ×1 раз в сут. ежедневно, длительно <sup>1</sup>	
Энкорафениб 450 мг внутрь ×1 раз в сут. ежедневно + биниметиниб 45 мг ×2 раза в сут. ежедневно длительно	

<sup>1</sup> Лечение проводится до прогрессирования заболевания или развития неприемлемых токсических явлений.

Учитывая особый профиль дерматологических нежелательных явлений, в частности риск развития плоскоклеточного рака и других опухолей кожи (включая новую МК), в процессе лечения необходимо регулярно проводить осмотр кожных покровов. При подозрении на развитие плоскоклеточного рака или кератоакантомы необходимо их хирургическое удаление с последующим гистологическим исследованием, при этом терапия ингибиторами BRAF может быть продолжена без перерыва в лечении и/или редукции дозы. Следует отметить, что комбинированные режимы обладают меньшей кожной токсичностью и способностью индуцировать развитие плоскоклеточного рака.

### 3.5.3. Комбинированная иммунотаргетная терапия ингибиторами BRAF/MEK+анти-PD1/PDL1-ингибиторами

Пациентам с мутацией в гене BRAF (с эквивалентом III неоперабельной — IV стадией) при отсутствии противопоказаний возможно проведение комбинированной иммунотаргетной терапии в одном из следующих сочетаний:

1. Комбинация ИПК — iBRAF (вемурафениб) + IMEK (кобиметиниб) + МКА — блокаторы анти-PDL1 (атезолизумаб).
2. Комбинация ИПК — iBRAF (Дабрафениб) + IMEK (раметиниб) + МКА — блокаторы анти-PD-1 (пембролизумаб).

Режимы применения приведены в табл. 6, 7.

Комментарий: комбинация атезолизумаба, вемурафениба и кобиметиниба изучалась у больных с BRAF-мутированной меланомой в 1-й линии терапии и оказалась лучше, чем комбинированная таргетная терапия вемурафенибом и кобиметинибом в отношении времени без прогрессирования с пограничной значимостью различий. Аналогичное по дизайну и популяции пациентов исследование с дабрафенибом, траметинибом

и пембролизумабом также показало увеличение времени без прогрессирования, однако различия не достигли статистической значимости. К настоящему времени данные об общей выживаемости не получены. Мы полагаем, что тройная комбинация может быть предпочтительнее, чем терапия вемурафенибом и кобиметинибом или дабрафенибом с траметинибом у определенной части пациентов с мутацией в гене BRAF, тем не менее, к настоящему времени нет достаточных научных данных для определения категории пациентов, у которых эффект будет максимальным. Врачу-онкологу при назначении этих режимов лечения следует взвесить все риски и ожидаемую пользу.

**Таблица 6.** Режимы применения МКА-блокатора PDL1 атезолизумаба и ИПК вемурафениба и кобиметиниба.

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим
атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб	вемурафениб	960 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно дни 1–21	День 1–21 (вводный период комбинированной таргетной терапии)
	кобиметиниб	60 мг 1 раз/сут.	Внутрь	Ежедневно дни 1–21	День 1–21 (вводный период комбинированной таргетной терапии)
	вемурафениб	720 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно дни 22–28	День 22–28 (вводный период комбинированной таргетной терапии))
	атезолизумаб	840 мг	В/в кап.	День 1 (29), 15 (44)	Начиная с 29-го дня цикла каждый 1 и 15 день
	ИЛИ (!) атезолизумаб	1200 мг	В/в кап.	День 1 (29), 22	Начиная с 29-го дня цикла каждые 3 недели
	ИЛИ (!) атезолизумаб	1680 мг	В/в кап	День 1 (29)	Начиная с 29-го дня цикла каждые 4 недели
	вемурафениб	720 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно дни 1–28	День 1–28 (период лечения тройной комбинацией)
	кобиметиниб	60 мг 1р/сут.	Внутрь	Ежедневно дни 1–21	День 1–21 (период лечения тройной комбинацией)

Вемурафениб 960 мг (четыре таблетки по 240 мг) перорально два раза в сутки вместе с кобиметинибом 60 мг (три таблетки по 20 мг) перорально 1 раз в сутки с 1 по 21 день с последующим приемом вемурафениба 720 мг (три таблетки по 240 мг) перорально два раза в сутки с 22 по 28 дни. Период тройной комбинации (с 29 дня и далее): атезолизумаб 840 мг внутривенно в день 1 и 15, кобиметиниб 60 мг (три таблетки по 20 мг) перорально 1 раз в сутки в дни с 1 по 21, вемурафениб 720 мг (три таблетки по 240 мг) перорально 2 раза в день с 1 по 28 день 28-дневного цикла. Лечение проводят до прогрессирования или неприемлемой токсичности. При необходимости вводный период (лечение только комбинацией вемурафениба и кобиметиниба) может быть продлен до 56 дней,

а режим введения атезолизумаба изменен на атезолизумаб 1200 мг внутривенно в день 1, каждые 21 день или на атезолизумаб 1680 мг внутривенно в день 1, каждые 28 дней.

**Таблица 7.** Режимы применения МКА-блокатора PD-1 пембролизумаба и ИПК дабрафениба и траметиниба.

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим
пембролизумаб + дабрафениб + траметиниб	дабрафениб	150 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно	Длительно
	траметиниб	2 мг 1 раз/сут.	Внутрь	Ежедневно	Длительно
	пембролизумаб	200 мг	в/в	День 1, 22	Каждые 21 день
	пембролизумаб	400 мг	в/в	1	Каждые 42 дня

### 3.5.4. Лечение пациентов после полного удаления всех метастатических очагов (эквивалент стадии IV, без признаков заболевания)

Для пациентов, радикально оперированных по поводу отдаленных метастазов меланомы кожи (удаление всех метастатических узлов, без признаков заболевания), рекомендовано проводить «адьювантное» лечение с применением МКА анти-PD-1 (ниволумаб) или комбинированную иммунотерапию препаратами «анти-CTLA4 (ипилимуаб) + анти-PD-1 (ниволумаб)». При наличии противопоказаний альтернативой может быть динамическое наблюдение или участие в клинических исследованиях (при возможности).

Стадия	Наличие мутации в гене BRAF V600	Рекомендуемый объем лечения
IV (после удаления всех метастатических узлов)	BRAF V600 mut. BRAF V600 WT	<p><b>Анти-PD-1 монотерапия:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед. в/в капельно или.</li> <li>• ниволумаб 240 мг каждые 2 нед. в/в капельно или.</li> <li>• ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед. ×12 мес.</li> </ul> <p><b>Комбинированная иммунотерапия (анти-PD1+анти-CTLA4):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ниволумаб 1 мг/кг в/в капельно+ипилимуаб 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед. (суммарно 4 введения) затем</li> <li>• ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед. в/в капельно или</li> <li>• ниволумаб 240 мг каждые 2 нед. в/в капельно или</li> <li>• ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед., 12 мес.</li> </ul>

### 3.5.5. Ингибиторы с-KIT

При мутации в гене KIT по решению врачебной комиссии возможно назначение иматиниба 800 мг/сут. (по 400 мг 2 раза в день). Лечение проводят до прогрессирования заболевания или признаков непереносимости терапии.

### 3.5.6. Химиотерапия

При недоступности ингибиторов BRAF, MEK (в виде комбинированных режимов и монотерапии) и ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (длительность ожидания начала терапии более 28 дней), а также в случае доказанного прогрессирования на фоне их применения или при наличии противопоказаний к их использованию для лечения диссеминированной МК могут быть использованы стандартные режимы ХТ. Использование режимов полихимиотерапии может увеличить частоту объективных ответов, но не приводит к увеличению безрецидивной и общей выживаемости. Возможные варианты химиотерапевтического лечения представлены в табл. 8.

**Таблица 8.** Рекомендуемые режимы химиотерапии диссеминированной меланомы кожи.

дакарбазин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день, каждые 3–4 нед.
дакарбазин 250 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–5-й дни, каждые 3–4 нед.
темозоломид 200 мг/м <sup>2</sup> внутрь или в/в в 1–5-й дни, каждые 4 нед.
ломустин 100–130 мг/м <sup>2</sup> внутрь в 1-й день, каждые 6 нед.
паклитаксел 175–225 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
темозоломид 150 мг/м <sup>2</sup> внутрь или в/в в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–5-й дни, каждые 4 нед.
дакарбазин 800 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + винбластин 2 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–4-й дни + цисплатин 20 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–4-й дни, каждые 3–4 нед.

<sup>1</sup> При первой возможности вне зависимости от эффекта ХТ пациента следует перевести на терапию ингибиторами BRAF и MEK, монотерапию ингибиторами BRAF или терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (если не получал их ранее), поскольку все вышеперечисленные препараты обладают большей непосредственной эффективностью и обеспечивают более высокие показатели общей выживаемости в сравнении с ХТ.

### 3.5.7. Тактика лечения при прогрессировании заболевания

При получении иммунотерапии в 1-й линии в случае мутации в гене BRAF во 2-й линии предпочтение отдается назначению комбинации «ингибитор BRAF+ингибитор MEK».

При получении таргетной терапии ингибитором BRAF или комбинацией ингибитора BRAF и ингибитора MEK в первой линии при прогрессировании предпочтение отдается назначению комбинированной иммунотерапии анти-CTLA4 (ипилиумаб) + анти-PD1 (ниволумаб).

При прогрессировании после 1-й линии терапии одним из МКА-блокаторов PD1 у больных без мутации в гене BRAF предпочтение рекомендуется отдавать комбинации МКА анти-CTLA4 (ипилиумаб) + анти-PD1 (ниволумаб).

В случае прогрессирования или непереносимости МКА-блокаторов PD1 или комбинации. МКА-блокаторов PD1 и CTLA4, назначенных во 2-й линии, возможно повторное назначение комбинированной таргетной терапии ингибитором BRAF и ингибитором MEK пациентам, которые ранее длительно (более 6 мес.) получали с эффектом терапию этими препаратами.

У пациентов с BRAF мутированной меланомой (III неоперабельной — IV стадии) в 3-й линии терапии после проведения иммунотерапии и терапии ИПК (iBRAF±MEK), а также у пациентов без мутации в гене BRAF (III неоперабельной — IV стадии) во 2-й линии после применения иммунотерапии (МКА-блокаторов PD-1±анти-CTLA4), учитывая малую эффективность ХТ, возможно рассмотреть вопрос о применении терапии по схеме леватиниб+пембролизумаб (табл. 9).

Леватиниб в монотерапии и в рекомендуемой комбинации не зарегистрирован по данному показанию. В настоящий момент у нас нет достаточных научных данных для определения профиля пациентов, которым этот вариант терапии принесет клиническую пользу. Данные результаты требуют дальнейшего изучения и наблюдения. Однако, учитывая исчерпанность методов лекарственной терапии у данной подгруппы пациентов и результаты нерандомизированного исследования II фазы, в котором комбинация леватиниб+пембролизумаб позволила достигнуть контроль над заболеванием у 66% пациентов, а частота объективных ответов достигла 21,4%, возможно рассмотреть назначение этой терапии, взвесив все риски и ожидаемую пользу от данного лечения.

**Таблица 9.** Комбинация леватиниба и пембролизумаба.

Схема лечения	Оценка эффекта
леватиниб 20 мг внутрь×1 раз в сут. ежедневно, длительно пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день длительно	На 12-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.

### 3.6. Лечение больных с метастазами меланомы в головном мозге

Алгоритм тактики лечения больных с метастазами МК в головном мозге должен опираться на следующие критерии:

- экстракраниальное распространение заболевания и возможность его контроля;
- размер метастазов в головном мозге (больше или меньше 3 см);
- количество метастазов в головном мозге (солитарный метастаз, олигометастатическое поражение, множественные метастазы);
- общее состояние по шкале Карновского (более 70%, менее 70%);
- расположение метастазов в функционально значимых зонах мозга;
- наличие или отсутствие неврологических симптомов.

Открытая хирургическая операция имеет преимущества перед стереотаксической ЛТ у пациентов с очагами > 3 см, расположенными в функционально не значимых отделах мозга, при ожидаемой продолжительности жизни (без учета влияния метастатического



поражения головного мозга) > 3 мес. После хирургического лечения дополнительно возможно проведение сеанса стереотаксической ЛТ на операционную полость для улучшения локального контроля. При поражении функционально значимых отделов головного мозга предпочтение может быть отдано стереотаксической ЛТ. При олигометастатическом поражении головного мозга (3–10 очагов размерами до 3 см каждый) стереотаксическая ЛТ может иметь преимущества в сравнении с лекарственным лечением или с облучением всего головного мозга. Сообщения о роли ЛТ при множественном поражении головного мозга или его оболочек противоречивы. Эта процедура может быть предложена для облегчения неврологических симптомов при множественных метастазах в головном мозге. Для лекарственного лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга могут использоваться те же режимы и комбинации, которые применяются для лечения больных с экстракраниальными метастазами.

При метастазах в головном мозге ХТ менее эффективна, чем ингибиторы BRAF±ингибиторы MEK, а также ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. Комбинированная иммунотерапия [анти-CTLA4 (ипилимумаб) +анти-PD1 (ниволумаб)] при лечении пациентов с метастазами меланомы в головном мозге улучшает показатели выживаемости без прогрессирования и частоты объективных ответов по сравнению с монотерапией анти-PD1 или монотерапией анти-CTLA4.

Пациентам с BRAF мутированной метастатической меланомой кожи с симптомными метастазами в головной мозг предпочтительнее назначение комбинированной иммунотаргетной терапии- iBRAF/MEK+анти-PD1/PDL1-ингибиторами, в случае отсутствия комбинированной иммунотаргетной терапии, предпочтительно назначение таргетной терапии BRAF+MEK ингибиторами.

У пациентов с наличием бессимптомного поражения головного мозга, вне зависимости от наличия мутации в гене BRAF, предпочтительнее назначение комбинированной иммунотерапии (анти-PD1+анти-CTLA4).

Среди химиопрепаратов целесообразно отдать предпочтение липофильным лекарственным формам: темозоломиду и производным нитрозомочевины (ломустин).

При возникновении единичных метастатических поражений головного мозга на фоне таргетной терапии «ингибиторы BRAF±ингибиторы MEK» таргетная терапия может быть продолжена после локального лечения метастазов в головном мозге и при отсутствии прогрессирования в других органах.

## 3.7. Лечение отдельных категорий больных метастатической и нерезектабельной меланомой кожи

**3.7.1.** Хирургическое удаление или стереотаксическая ЛТ метастазов могут быть проведены в отдельных случаях у больных в удовлетворительном общем состоянии с изолированным опухолевым поражением. При достижении эффекта системной терапии может рассматриваться выполнение полных циторедуктивных хирургических вмешательств. Проведение неполной циторедукции не рекомендовано.

**3.7.2.** Паллиативная ЛТ может быть назначена при множественном поражении головного мозга или при симптомном поражении костей, мягких тканей и лимфоузлов.

**3.7.3.** Для пациентов с особым типом изолированного метастазирования в виде поражения кожи и/или мягких тканей конечности может быть рекомендован метод изолированной перфузии конечности мелфаланом, который выполняется в специализированных центрах (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России).

## 4. НАБЛЮДЕНИЕ

В настоящее время нет единого мнения относительно оптимального графика наблюдения за больными МК.

В целях снижения риска возникновения первичной меланомы, а также с целью профилактики возникновения новых меланом или иных злокачественных новообразований кожи рекомендуется избегать солнечных ожогов или действия искусственного ультрафиолета.

Всем пациентам с ранее установленным диагнозом «меланома кожи» рекомендуется проводить регулярное самообследование кожных покровов и периферических лимфатических узлов и своевременно обращаться к врачу при выявлении каких-либо отклонений.

График и объем обследования зависит от стадии заболевания и степени риска рецидива:

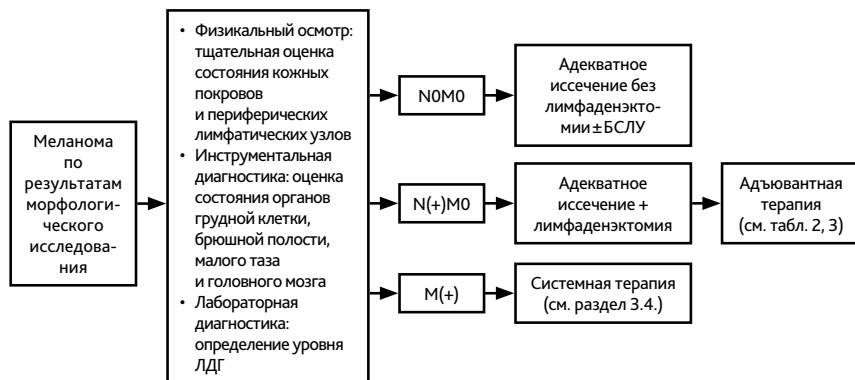
- стадия 0–IA: физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов каждые 6 мес. в течение 3 лет, затем — ежегодно в течение 10 лет. Проведение инструментального обследования рекомендуется только по показаниям в соответствии с рекомендациями, представленными в подразделе «Диагностика»;
- стадии IB–IIB: физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов каждые 6 мес. в течение 5 лет, затем — ежегодно в течение 10 лет, УЗИ регионарных лимфатических узлов в течение 3 лет. Проведение инструментального обследования рекомендуется только по показаниям — в соответствии с рекомендациями, представленными в подразделе «Диагностика»;
- стадии IIC–III и IV (после удаления солитарных метастазов): обследование при отсутствии признаков заболевания — не реже 1 раза в 3 мес. в течение 2 лет, затем — каждые 6 мес. в течение 3 лет, затем — ежегодно; обследование включает в себя:
  - физикальный осмотр с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов;
  - R-графию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, периферических и отдаленных лимфоузлов; по показаниям — КТ органов грудной клетки, КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием, ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ в режиме «все тело» для выявления отдаленных метастазов и оценки ответа на лечение (подтверждения полного ответа);

- КТ или МРТ головного мозга с в/в контрастированием у пациентов с впервые выявленными отдаленными метастазами для исключения метастатического поражения головного мозга; скрининг метастазов в головном мозге у пациентов с отдалёнными экстракраниальными метастазами без неврологических симптомов следует проводить каждые 6–12 мес.

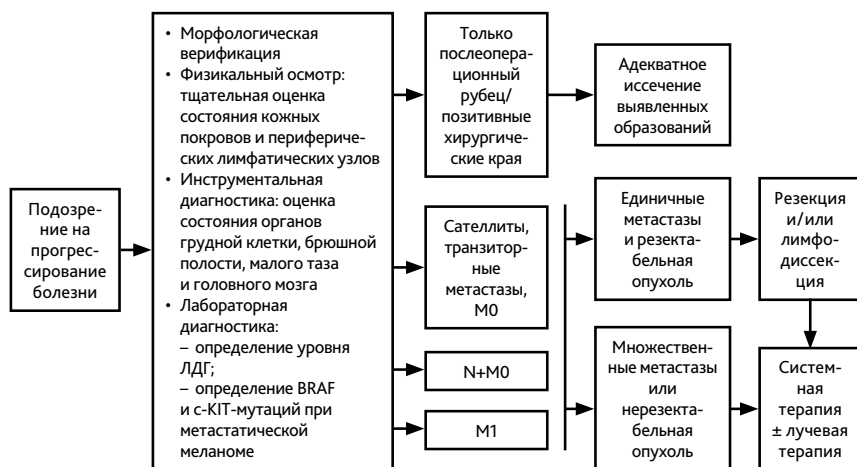
В табл. 11 представлен рекомендуемый в рамках диспансерного наблюдения график обследований пациента с ранее установленным диагнозом, составленный на основании рекомендаций, данных в разделе «Диагностика» и на рисках возникновения прогрессирования болезни.

**Таблица 11.** Рекомендуемый график обследований пациентов с меланомой кожи.

Стадия заболевания (или эквивалент)	Физикальный осмотр			УЗИ лимфатических узлов			Лучевая диагностика в полном объеме		
	Годы наблюдения			Годы наблюдения			Годы наблюдения		
	1–3	4–5	6–10	1–3	4–5	6–10	1–3	4–5	6–10
0–IA	Каждые 6 мес.	Каждые 12 мес.	Каждые 12 мес.	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям
IB–IIB	Каждые 3 мес.	Каждые 6 мес.	Каждые 12 мес.	Каждые 6 мес.	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям
IIIC–IV	Каждые 3 мес.	Каждые 6 мес.	Каждые 6 мес.	Каждые 3 мес.	Каждые 6 мес.	По показаниям	Каждые 6 мес.	Каждые 6 мес.	По показаниям



**Рисунок 1.** Рекомендуемый алгоритм первичного обследования и лечения меланомы.



**Рисунок 2.** Рекомендуемый диагностики и лечения рецидивов меланомы.