

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И НАБЛЮДЕНИЮ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

### 1. ДИАГНОСТИКА

#### 1.1. МИНИМАЛЬНОЕ ОБЯЗАТЕЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

- физикальный осмотр, тщательная оценка кожных покровов и периферических лимфатических узлов;
- рентгенография органов грудной клетки (флюорография недопустима);
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза.

#### 1.2 ОПТИМАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ НАЛИЧИИ ПОКАЗАНИЙ

- КТ органов грудной клетки;
- КТ/МРТ органов брюшной полости;
- КТ/МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием при наличии клинических симптомов;
- возможное использование ПЭТ или ПЭТ/КТ для выявления отдаленных метастазов.

#### 1.3. СТАДИРОВАНИЕ

Определение стадии заболевания должно проводиться исключительно на основании гистологического исследования с применением Международной классификации злокачественных опухолей системы TNM (7-е издание 2010).

### 2. ЛЕЧЕНИЕ ЛОКАЛЬНЫХ СТАДИЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ (I-II)

#### 2.1. ОБЯЗАТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ:

адекватное иссечение первичной опухоли в пределах здоровой ткани с краями резекции от границы опухоли:

- 0,5 см для меланомы in situ;
- 1,0 см при толщине опухоли по Breslow 1-2 мм;
- 2,0 см при толщине опухоли >2 мм.

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

Не рекомендуется рутинное выполнение профилактической лимфаденэктомии или проведение лучевой терапии на регионарные лимфатические узлы.

Биопсия сторожевого лимфатического узла с последующей регионарной лимфаденэктомией при его поражении является необходимой процедурой при толщине опухоли > 1 мм, проводимой только в специализированных учреждениях.

В отсутствие возможности выполнения БСПУ следует максимально тщательно исследовать регионарные лимфоузлы, используя УЗИ для навигации на подозрительный лимфатический узел с последующей тонкоигольной пункцией и цитологическим исследованием.

В настоящее время единственным научно обоснованным методом адьювантной иммунотерапии меланомы кожи неблагоприятного прогноза является использование препаратов рекомбинантного интерферона альфа 2. При проведении лечения следует руководствоваться рекомендациями, приведенными в Приложении I (при отсутствии противопоказаний). В рутинной практике не рекомендуется использовать с профилактической целью химиотерапию.

Не рекомендуется удаление с профилактической целью регионарных лимфоузлов.

### 3. ЛЕЧЕНИЕ МЕЛАНОМЫ КОЖИ III СТАДИИ

#### 3.1 ОБЯЗАТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ:

- адекватное иссечение первичной опухоли (если не было выполнено ранее);
- регионарная лимфаденэктомия (должна выполняться всем пациентам);
- адьювантную иммунотерапию следует проводить согласно рекомендациям, приведенным в Приложении I (при отсутствии противопоказаний). В рутинной практике не рекомендуется использовать с профилактической целью химиотерапию. Проведение химиотерапии в адьювантном режиме не рекомендовано.

#### 3.2 ВОЗМОЖНАЯ ТЕРАПИЯ

Профилактическая лучевая терапия на зону удаленных регионарных лимфоузлов может проводиться при их массивном поражении, характеризующимся:

- вовлечением в опухолевый процесс 4-х и более лимфатических узлов;
- экстракапсулярным поражением;
- размерами пораженного лимфатического узла более 3 см.

### 4. ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

После оценки распространения опухолевого процесса проводится соответствующее лечение.

#### СТАНДАРТЫ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении гистологического исследования первичной меланомы кожи должны быть указаны следующие характеристики:

1. определение максимальной толщины опухоли в мм по Бреслоу
2. определение уровня инвазии по Кларку
3. наличие или отсутствие изъязвления первичной опухоли
4. определение митотического индекса (количество митозов на 1 мм<sup>2</sup>) при толщине опухоли до 1 мм включительно
5. наличие транзиторных или сателлитных метастазов
6. оценка краев резекции на наличие опухолевых клеток.

При проведении гистологического исследования метастазов меланомы в регионарные лимфоузлы должно быть указано:

1. Количество удаленных лимфатических узлов
2. Количество пораженных лимфатических узлов
3. Прорастание капсулы лимфатического узла (есть/нет)

### 5. ЛЕЧЕНИЕ МЕЛАНОМЫ КОЖИ IV СТАДИИ И НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ III СТАДИИ

#### 5.1 МИНИМАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Для **первой линии терапии** диссеминированной меланомы кожи могут быть использованы следующие стандартные режимы терапии:

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни, режим
Монотерапия	Дакарбазин	1000 мг/м <sup>2</sup>	в/в	1	21-28
Монотерапия	Дакарбазин	250 мг/м <sup>2</sup>	в/в	1-5	21-28
Монотерапия	Темозоломид	200 мг/м <sup>2</sup>	р.о.	1-5	21
Монотерапия	Фотемустин	100 мг/м <sup>2</sup>	в/в	1, 8, 15	Далее интервал 5 недель и затем каждые 21 день

При **метастатическом поражении головного мозга** рекомендованы следующие методы лечения:

- хирургическое удаление единичных очагов в головном мозге ± профилактическое облучение головного мозга;
- назначение Темозоломида 150 мг/м<sup>2</sup> в 1-5 дни 28-дневного цикла, если ранее пациенту проводилась химиотерапия, и в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> в том же режиме, если химиотерапия проводится впервые, или лечение производными нитрозомочевины (CCNU, BCNU, аранозой, фотемустинном);
- проведение стереотаксической радиохирургии при единичных очагах

Стандартного лечения **для второй и последующих линий терапии** не существует.

## 5.2 ОПТИМАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Хирургическое удаление метастазов может быть проведено в отдельных случаях у больных с хорошим соматическим статусом и изолированным опухолевым поражением. Также возможно удаление оставшихся опухолевых очагов при эффективности системной терапии.

Возможности паллиативной лучевой терапии рассматриваются при наличии поражения головного мозга или при симптомном поражении костей, мягких тканей и лимфоузлов.

Проведение полихимиотерапии с включением дакарбазина, цисплатина, винкалкалоидов, препаратов нитрозомочевины может увеличить частоту объективных ответов, но не приводит к увеличению времени до прогрессирования или выживаемости больных. При этом полихимиотерапия может быть использована у отдельных больных при наличии симптомных метастазов и при статусе ECOG≤2. Применение химиоиммунотерапии (сочетание дакарбазина, цисплатина, винкаалкалоидов, препаратов нитрозомочевины с интерфероном-альфа и/или интерлейкином-2) сопровождается значительным увеличением частоты объективных ответов на лечение, увеличением времени до прогрессирования, но не продолжительности жизни больных. Ввиду токсичности данное лечение должно проводиться в специализированных центрах у отдельных больных.

Для пациентов с особым типом изолированного метастазирования в виде множественного поражения мягких тканей и кожи конечностей (транзитные метастазы) может быть рассмотрен метод изолированной перфузии конечности, который выполняется в специализированных центрах (ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, НИИ онкологии им. Петрова).

## 6. НАБЛЮДЕНИЕ

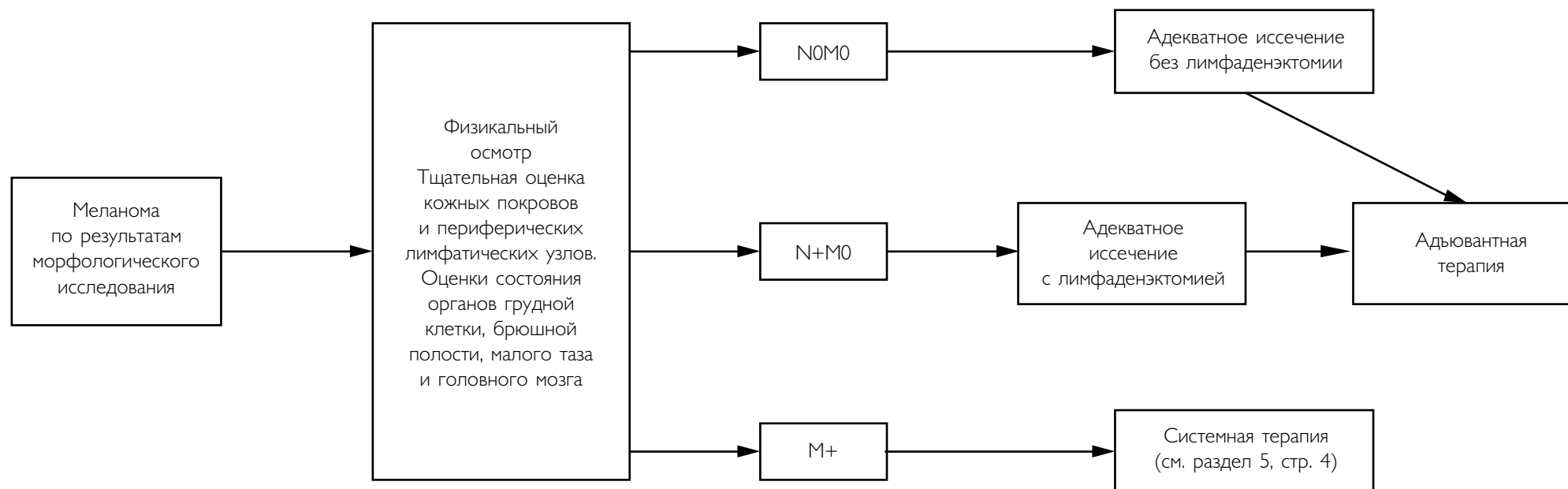
На сегодняшний день нет единого мнения относительно частоты и интенсивности наблюдения за больными с меланомой кожи. Всем больным рекомендуется избегать солнечных ожогов, проводить регулярное самообследование кожи и своевременно обращаться к врачу при выявлении каких-либо изменений. Основываясь на рисках возникновения прогрессирования болезни, рекомендуется следующий график обследований:

- 6.1. **для больных с очень низким риском прогрессирования заболевания (стадии 0)**—ежегодные физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов;
- 6.2. **для больных с низким риском прогрессирования (I-IIA стадии)**—физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов каждые 6 месяцев в течение 5 лет, затем ежегодно; проведение инструментального обследования—только по показаниям;
- 6.3. **для больных с промежуточным и высоким риском прогрессирования заболевания (IIB-III стадий и IV стадии после удаления солитарных метастазов)**, не имеющих клинических признаков заболевания—обследование не реже 1 раза в 3 месяца в течение 2 лет, затем каждые 6 месяцев в течение 3 лет, затем ежегодно. Обследование включает:
  - физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов;
  - инструментальное обследование (РГ ОГК, УЗИ органов брюшной полости, периферических и отдаленных лимфоузлов);
  - по показаниям—КТ органов грудной клетки КТ/МРТ органов брюшной полости.

У пациентов с впервые выявленными отдаленными метастазами рекомендовано выполнение КТ или МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием для исключения метастатического поражения головного мозга.

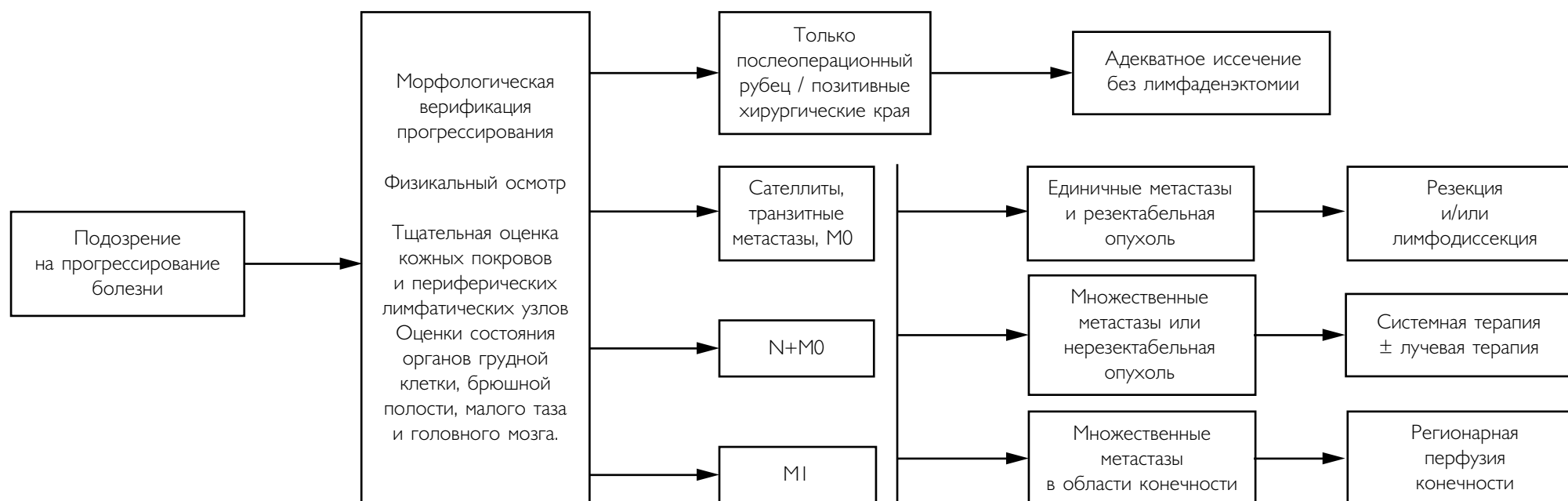
## 7. АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

### 7.1. АЛГОРИТМ ПЕРВИЧНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ



## 7.2. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Рекомендации Российского экспертного Совета по меланоме. Приложение I.



Стадия	TNM	Риск	Рекомендуемое адъювантное лечение*,**
IA	T1a	Низкий	Адъювантное лечение не рекомендуется в связи со степенью риска
IB	T1b		
IIA	T2a		
	T2b		
IIB	T3a	Промежуточный	А. ИФН альфа 3–5 млн Ед п/к 3 р/нед. 12 мес. В. ИФН альфа 20 млн Ед/м <sup>2</sup> в/в в дни 1–5×4 нед., далее 10 млн Ед/м <sup>2</sup> п/к 3 р/нед.×11 мес.***
	T3b		
IIC	T4a	Высокий	А. ИФН альфа 20 млн Ед/м <sup>2</sup> в/в в дни 1–5×4 нед., далее 10 млн Ед/м <sup>2</sup> п/к 3 р/нед.×11 мес.*** В. ИФН альфа 3–5 млн Ед п/к×3 р/нед.×12 мес.
	T4b		
IIIA	N1a-N2a, при T1-4a	Промежуточный	А. ИФН альфа 3–5 млн Ед п/к × 3 р/нед.×12 мес. В. ИФН альфа 20 млн Ед/м <sup>2</sup> в/в в дни 1–5×4 нед., далее 10 млн Ед/м <sup>2</sup> п/к 3 р/нед.×11 мес.***
IIIB	N1a и N2a при T1-4b	Высокий	А. ИФН альфа 20 млн Ед/м <sup>2</sup> в/в в дни 1–5×4 нед., далее 10 млн Ед/м <sup>2</sup> п/к 3 р/нед.×11 мес.*** В. ИФН альфа 3–5 млн п/к Ед×3 р/нед.×12 мес.
	N1b- N2b при T1-4a		
IIIC	N1b-N2b при T1-4b		
	N3		
IV	M1a-c	Сверхвысокий	Эффективность адъювантного лечения не доказана

\* Порядок расположения режимов (А, В) приведен в соответствии с уровнем клинической значимости для данной группы пациентов. Всегда следует выбирать режим А, при невозможности проведения режима А, допускается его заменить режимом В.

\*\* Пациентам всех групп следует предлагать участие в клинических исследованиях при наличии таковых в данном лечебном учреждении

\*\*\* Учитывая возможную токсичность высоких доз интерферона (преимущественно в/в) рекомендуется проводить эту терапию в условиях специализированных онкологических заведений, обладающих соответствующим опытом