

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

**Цитирование:** Демидов Л. В., Булавина И. С., Гладков О. А., Зинькевич М. В., Марочко А. Ю., Новик А. В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 162–170.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-162-170

**Ключевые слова:** меланома кожи, мутация гена BRAF, химиотерапия, таргетная терапия.

## ДИАГНОСТИКА

Обязательное обследование:

- физикальный осмотр, тщательное исследование кожных покровов и видимых слизистых, пальпация периферических лимфатических узлов;
- дерматоскопия может быть использована с целью дифференциальной диагностики специалистами, имеющими соответствующую квалификацию и опыт интерпретации полученных данных;
- рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекции (флюорография недопустима!);
- УЗИ периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза.

Дополнительные методы (при наличии показаний):

- КТ органов грудной полости;
- КТ/МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием;
- КТ/МРТ головного мозга с в/в контрастированием;
- радиоизотопное исследование костей скелета;
- ПЭТ или ПЭТ/КТ для выявления отдаленных метастазов (начиная с III стадии).

## СТАНДАРТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Морфологическое подтверждение диагноза «меланома» является обязательным.

### Стандарт гистологического исследования 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;
- десмоплазия;
- оценка краев резекции на наличие опухолевых клеток.

### **Стандарт гистологического исследования метастазов меланомы в регионарные лимфоузлы:**

- 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).

### **Выполнение молекулярно-генетического исследования опухоли на наличие BRAF-мутации рекомендуется, начиная с III стадии.**

Определение мутаций BRAF V600 в опухолевой ткани должно проводиться только в сертифицированных лабораториях.

## **СТАДИРОВАНИЕ**

В настоящее время стадирование меланомы кожи (МК) проводится согласно TNM/UICC (7-ое издание Классификации злокачественных опухолей 2009 года)

## **ЛЕЧЕНИЕ**

### **Лечение локальных стадий заболевания (I-II)**

Радикальное иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей является обязательным этапом лечения локальной меланомы кожи.

- Выбор хирургического отступа формируется на основании результатов морфологического исследования, а именно толщины опухоли. В настоящее время общепринятыми отступами для уже установленной стадии являются следующие:
  - 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 кожишной 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 1-3 недели.
- Если эксцизионная биопсия не проводится из-за очевидности диагноза, отступы от видимых краев опухоли никогда не следует расширять более чем на 3 см, так как без точных знаний микростадии это будет приводить к излишним манипуляциям, связанным с закрытием п/о раны (например, различным видам сложной пластики).
- Не рекомендуется рутинное выполнение профилактической лимфаденэктомии или проведение предоперационной лучевой терапии на регионарные лимфатические узлы.
- Биопсия сторожевого лимфатического узла (БСПУ) с последующей регионарной лимфаденэктомией при его поражении является необходимой процедурой при толщине опухоли > 1,5 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 разработаны подходы к адьювантной терапии больных меланомой кожи высокого риска метастазирования. При проведении лечения следует руководствоваться рекомендациями, приведенными в Приложении I (при отсутствии противопоказаний).
- В рутинной практике не рекомендуется использовать с профилактической целью химиотерапию.

### **Лечение меланомы кожи III стадии**

Обязательное лечение:

- адекватное иссечение первичной опухоли (если не было выполнено ранее);
- регионарная лимфаденэктомия должна выполняться всем пациентам;
- адьювантную иммунотерапию меланомы кожи следует проводить больным согласно рекомендациям, приведенным в Приложении I (при отсутствии противопоказаний);
- приоритетным является участие пациентов в клинических исследованиях;
- проведение химиотерапии в адьювантном режиме не рекомендовано.

С целью снижения частоты локальных рецидивов (без влияния на общую выживаемость) возможно проведение профилактической послеоперационной лучевой терапии с воздействием на зону удаленных регионарных лимфоузлов при их массивном поражении, характеризующимся:

- вовлечением в опухолевый процесс 4 и более лимфатических узлов;
- прорастанием метастаза за пределы капсулы лимфатического узла;
- размерами пораженного лимфатического узла более 3 см.

### Лечение рецидивов заболевания

После оценки распространения опухолевого процесса проводится соответствующее лечение (см. Алгоритмы диагностики и лечения).

### Лечение меланомы кожи IV стадии и нерезектабельной меланомы кожи III стадии

Обязательное лечение

При выборе метода лечения приоритетным является участие пациентов в клинических исследованиях. На практике для первой линии терапии диссеминированной меланомы кожи могут быть использованы следующие стандартные режимы.

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни, режим
Монотерапия	Дакарбазин	1000 мг/м <sup>2</sup>	в/в	1-й	21-28
Монотерапия	Дакарбазин	250 мг/м <sup>2</sup>	в/в	1-й – 5-й	21-28
Монотерапия	Темозоломид	200 мг/м <sup>2</sup>	р.о. или в/в	1-й – 5-й	28
Монотерапия	Фотемустин	100 мг/м <sup>2</sup>	в/в	1-й, 8-й, 15-й	Далее интервал 5 недель, и затем каждые 21 день
Монотерапия	Арабино-пиранозилметилнитрозомочевина	500 мг/м <sup>2</sup>	в/в	1-й – 3-й	21

Пациентам, имеющим в опухоли активирующую мутацию BRAF V600, целесообразно назначение препаратов из группы ингибиторов BRAF-киназ: вемурафениба или дабрафениба. Лечение проводится до прогрессирования заболевания или развития выраженных токсических явлений.

- Схема приема вемурафениба: 960 мг 2 раза в день ежедневно.
- Схема приема дабрафениба: 150 мг 2 раза в день ежедневно.

В рандомизированных исследованиях эти препараты продемонстрировали значительно более высокую частоту объективных ответов и статистически значимое преимущество в отношении общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования заболевания в сравнении с дакарбазинном. Учитывая особый профиль нежелательных эффектов этих препаратов, в частности риск развития плоскоклеточного рака и других опухолей, лечение должно проводиться под контролем специалистов, имеющих опыт работы с этими препаратами. 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 без редукции дозы препарата.

Препарат траметиниб, относящийся к группе ингибиторов MEK, также показал преимущество над стандартной химиотерапией у пациентов с мутацией гена BRAF. Однако использование его в монорежиме не рекомендуется в связи с более низкой эффективностью по сравнению с ингибиторами BRAF. В то же время одновременное назначение ингибитора BRAF и ингибитора MEK приводит к улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения в сравнении с монорежимами этих препаратов. Следует отметить, что комбинация двух препаратов снижает частоту кожной токсичности и вероятность развития на фоне лечения плоскоклеточного рака.

Для пациентов, в опухоли которых мутация BRAF не обнаружена, проведение химиотерапии остается вариантом стандартного лечения.

При медленно прогрессирующей метастатической и/или местнораспространенной меланоме (чаще всего это M1a – M1b стадии) у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 12-24 недель при отсутствии противопоказаний, независимо от статуса мутации BRAF, возможно использование препарата ипилимумаб<sup>1</sup> после прогрессирования болезни на фоне стандартной терапии или в случае ее непереносимости. Ипилимумаб является ингибитором антигена 4 цитотоксического Т-лимфоцита (CTLA 4) и относится к категории иммуно-онкологических препаратов. Ипилимумаб используется в дозе 3 мг/кг в/в капельно каждые 21 день, всего 4 введения (объединенный анализ данных продемонстрировал 17%-ный показатель 7-летней общей выживаемости среди всех пациентов с метастатической и/или местнораспространенной формой меланомы, получавших ипилимумаб).

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

- хирургическое удаление единичных очагов в головном мозге ± профилактическое облучение головного мозга;
- проведение стереотаксической радиохирургии/радиотерапии при единичных очагах с размерами, не превышающими 3-4 см;
- вемурафениб 960 мг перорально 2 раза в день (при наличии BRAF-мутации);
- дабрафениб 150 мг перорально 2 раза в день (при наличии BRAF-мутации);
- темозоломид 150 мг/м<sup>2</sup> в 1-й – 5-й 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 (ломустин, кармустин, арабинопиранозилметил нитрозомочевина, фотемустин).

<sup>1</sup> Только после регистрации препарата на территории Российской Федерации (ожидается в конце 2015 года).

Учитывая, что при поражении головного мозга лекарственное лечение обладает более низкой эффективностью, чем при экстракраниальном поражении, для пациентов с единичными метастазами в головном мозге целесообразно рассмотреть вопрос о проведении хирургического или радиохирургического лечения.

### **Возможная 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.
- Радиохирургическое лечение.
- Возможности паллиативной лучевой терапии рассматриваются при наличии поражения головного мозга или при симптомном поражении костей, мягких тканей и лимфоузлов.
- Для пациентов с особым типом изолированного метастазирования в виде поражения кожи и/или мягких тканей конечности может быть рекомендован метод изолированной перфузии конечности, который выполняется в специализированных центрах (ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина, ФГБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова МЗ РФ).
- Проведение полихимиотерапии с включением дакарбазина, цисплатина, винкаалкалоидов, 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  $\leq 2$ . 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.

### **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 и своевременно обращаться к врачу при выявлении каких-либо изменений. Основываясь на рисках возникновения прогрессирования болезни, рекомендуется следующий график обследований.

### **Наблюдение за больными с очень низким риском прогрессирования заболевания (стадия 0)**

Рекомендованы ежегодные физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов.

### **Больные с низким риском прогрессирования (I-IIA стадии)**

Рекомендованы физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов каждые 6 мес. в течение 5 лет, затем ежегодно. Проведение инструментального обследования только по показаниям.

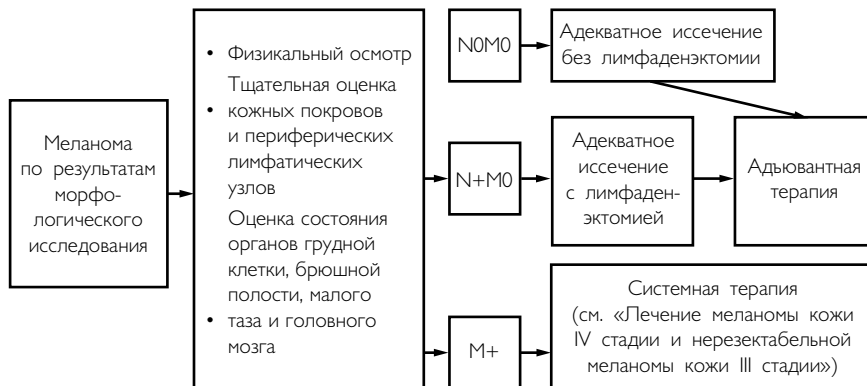
### **Больные с высоким риском прогрессирования заболевания (IIB – III стадии и IV стадия после удаления солитарных метастазов)**

Наблюдение за данной группой больных, не имеющих клинических признаков заболевания, рекомендовано 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:

- 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 в/в контрастированием для исключения метастатического поражения головного мозга.

## АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

### Алгоритм первичного обследования и лечения



### Диагностика и лечение рецидивов заболевания





**Приложение I. Рекомендации по адьювантному лечению меланомы кожи  
Российского экспертного совета по меланоме кожи.**

Стадия	TNM	Риск	Рекомендуемое адьювантное лечение**
IA	T1a	низкий	Адьювантное лечение не рекомендуется в связи со степенью риска
IB	T1b		
IIA	T2a		
	T2b		
	T3a		
IIB	T3b	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.
	T4a		
IIС	T4b	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.
IIIА	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 адьювантного 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 замена режимом В.

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