

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И НАБЛЮДЕНИЮ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Коллектив авторов: Демидов Л.В., Гладков О.А., Зинькевич М.В., Марочко А.Ю., Новик А.В., Носов Д.А., Орлова К.В., Проценко С.А., Самойленко И.В., Хамидуллин Р.Г., Харатишвили Т.К., Харкевич Г.Ю., Яргунин С.А.

DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-176-185

Ключевые слова: меланома кожи, мутация гена BRAF.

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;
- определение уровня ЛДГ (лактатдегидрогеназа) при метастатической меланоме.

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/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;

Цитирование: Демидов Л.В., Гладков О.А., Зинькевич М.В., Марочко А.Ю., Новик А.В., Носов Д.А. и соавт. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И НАБЛЮДЕНИЮ МЕЛАНОМЫ КОЖИ // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4. Спецвыпуск 2. – С. 176–185

- указание о наличии или отсутствии изъязвления первичной опухоли;
- определение митотического индекса (количество митозов на 1 мм²) 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).

СТАДИРОВАНИЕ

В настоящее время стадирование меланомы кожи (МК) проводится согласно TNM/UICC (7-е издание Классификации злокачественных опухолей 2010 г.).

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 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 недель.
- 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 и зону первичной опухоли.
 - Биопсия сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) с последующей регионарной лимфаденэктомией при его поражении при толщине опухоли $> 1,5$ мм является необходимой процедурой, проводимой только в специализированных учреждениях.
 - В отсутствие возможности выполнения БСЛУ 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.

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

Приоритетным является участие пациентов в клинических исследованиях.

ОБЯЗАТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

При выборе тактики лечения пациентов с метастатической меланомой рекомендуется выполнение молекулярно-генетического исследования опухоли на наличие BRAF-мутации. При отсутствии BRAF-мутации возможно проведение молекулярно-генетического исследования опухоли на наличие c-Kit-мутации. Определение мутаций в опухолевой ткани должно проводиться только в сертифицированных лабораториях. Для анализа предпочтительно использование метастатической опухоли.

Оптимальным лечением для пациентов, имеющих в опухоли активирующую мутацию BRAF V600, является назначение препаратов из группы ингибиторов BRAF-киназ: вемурафениба или дабрафениба, а также их комбинаций с ингибиторами MEK. Лечение проводится до прогрессирования заболевания или развития выраженных токсических явлений.

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни, режим
Монотерапия	Вемурафениб	960 мг 2 раза в сутки	Р. о.	Ежедневно	Длительно
Монотерапия	Дабрафениб	150 мг 2 раза в сутки	Р. о.	Ежедневно	Длительно
Комбинированная терапия	Вемурафениб	960 мг 2 раза в сутки	Р. о.	Ежедневно	Длительно
	Кобиметиниб	60 мг 1 раз в сутки	Р. о.	С 1-го по 21-й день, перерыв 7 дней	Длительно
Комбинированная терапия	Дабрафениб	150 мг 2 раза в сутки	Р. о.	Ежедневно	Длительно
	Траметиниб	2 мг 1 раз в сутки	Р. о.	Ежедневно	Длительно

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 дакарбазином. Учитывая особый профиль дерматологических нежелательных явлений от этих препаратов, в частности риск развития плоскоклеточного рака и других опухолей кожи, на фоне 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 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 выявлена мутация в гене c-Kit, в случае местнораспространенной неоперабельной или метастатической меланомы кожи возможно назначение иматиниба в дозе 800 мг в сутки (400 мг 2 раза в день). Лечение проводят до прогрессирования заболевания или признаков непереносимости терапии.

При отсутствии возможности обеспечения таргетными препаратами, а также при наличии противопоказаний к их использованию для лечения диссеминированной меланомы кожи могут быть использованы стандартные режимы химиотерапии. Химиотерапия остается стандартным методом лечения пациентов без BRAF/cKIT-мутации.

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни, режим
Монотерапия	Дакарбазин	1000 мг/м ²	В/в	1-й	21–28
Монотерапия	Дакарбазин	250 мг/м ²	В/в	1-й–5-й	21–28
Монотерапия	Темозоломид	200 мг/м ²	Р. о. или в/в	1-й–5-й	28
Монотерапия	Арабинопиранозилметил нитрозоомочевина	500 мг/м ²	В/в	1-й–3-й	21

При медленно прогрессирующей метастатической и/или местнораспространенной меланоме (III неоперабельная – IV стадии) у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 12–24 недель при отсутствии противопоказаний, независимо от статуса мутации BRAF, возможно использование препарата ипилимумаб¹ 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 в виде 90-минутной инфузии каждые 3 недели (1-я, 4-я, 7-я и 10-я недели), всего 4 введения (объединенный анализ данных продемонстрировал 17%-ный показатель 7-летней общей выживаемости

¹ Зарегистрирован на территории Российской Федерации в мае 2016 года.

среди всех пациентов с метастатической и/или местнораспространенной формой меланомы, получавших ипилимумаб). Первое контрольное обследование рекомендуется проводить на 12 неделе от начала лечения (при отсутствии клинических признаков выраженного прогрессирования). Учитывая возможность развития аутоиммунных нежелательных явлений (диарея, колит, гепатит, эндокринопатии, дерматит) необходимо их своевременное выявление и активное лечение в соответствии с общепринятыми алгоритмами (см. Инструкцию к препарату, журнал Практическая онкология, Т. 17, 2, 2016).

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

- экстракраниальное распространение заболевания и его контроль;
- размер метастазов в головном мозге (больше или меньше 3 см);
- количество метастазов в головном мозге (солитарный мтс, олигометастатическое поражение, множественные мтс);
- общее состояние по шкале Карновского (более 70, менее 70);
- расположение метастазов в функционально значимых частях мозга;
- наличие или отсутствие неврологической симптоматики.

Открытая хирургическая операция имеет преимущества перед стереотаксической радиохирургией у пациентов с очагами, расположенными в функционально незначимых частях мозга размером более 3 см при ожидаемой продолжительности жизни (без учета влияния метастатического поражения головного мозга) более 3 месяцев. Дополнительно после хирургического лечения возможно проведение сеанса стереотаксической радиохирургии на операционную полость для улучшения локального контроля.

При поражении функционально значимой части мозга предпочтение может быть отдано стереотаксической радиохирургии.

При олигометастатическом поражении головного мозга (3–10 очагов) размерами до 3 см каждый стереотаксическая радиохирургия может иметь преимущества в сравнении только с лекарственным лечением или с облучением всего головного мозга.

Сообщения о роли лучевой терапии при множественном поражении головного мозга или его оболочек противоречивы. Эта процедура может быть предложена пациенту для облегчения неврологических симптомов при множественных метастазах в головном мозге.

Для лекарственного лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга могут использоваться следующие препараты и комбинации:

- вемурафениб 960 мг перорально 2 раза в день (при наличии BRAF-мутации);
- дабрафениб 150 мг перорально 2 раза в день (при наличии BRAF-мутации);
- дабрафениб 150 мг 2 раза в день ежедневно + траметиниб 2 мг 1 раз в день ежедневно (при наличии BRAF-мутации);
- вемурафениб 960 мг 2 раза в день ежедневно + кобиметиниб 60 мг 1 раз в день с 1-го по 21-й день (7 дней перерыв) (при наличии BRAF-мутации);

- темозоломид 150 мг/м² с 1-го по 5-й дни 28-дневного цикла, если ранее пациенту проводилась химиотерапия, и в дозе 200 мг/м² в том же режиме, если химиотерапия проводится впервые;
- или лечение производными нитрозомочевины (ломустин, арабинопиранозилметил нитрозомочевина).

Сведения о необходимости назначения лекарственного лечения после хирургического или лучевого воздействия на солитарный метастаз в головном мозге противоречивы. Тщательный контроль и начало терапии в случае появления признаков прогрессирования заболевания может быть более оправданным, чем назначение терапии в «адьювантном» режиме.

ВОЗМОЖНАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ И НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ

- Хирургическое удаление или радиохирургическое лечение 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 множественного 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, препаратов платины (цисплатин и карбоплатин), винкаалкалоидов, препаратов нитрозомочевины, таксанов 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.

Наиболее распространенные схемы полихимиотерапии:

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни, режим
Поли-химиотерапия	Дакарбазин Винбластин Цисплатин	800 мг/м ² 2 мг/м ² 20 мг/м ²	В/в	1-й 1-й – 4-й 1-й – 4-й	21–28
Поли-химиотерапия	Паклитаксел Карбоплатин	225 мг/м ² AUC 6	В/в	1-й	21
Поли-химиотерапия	Темозоломид Цисплатин	150 мг/м ² 20 мг/м ²	Р. о. или в/в В/в	1-й–5-й 1-й–5-й	28

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 месяцев 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 месяца в течение 2 лет, затем каждые 6 месяцев 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 адъювантному лечению меланомы кожи
Российского экспертного совета по меланоме кожи.**

Стадия	TNM	Риск	Рекомендуемое адъювантное лечение**
IA	T1a	Низкий	Адъювантное лечение не рекомендуется в связи со степенью риска
IB	T1b		
	T2a		
IIA	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 ² в/в в дни 1–5 × 4 нед., далее 10 млн Ед/м ² п/к 3 р/нед. × 11 мес.
	T4a		
IIC	T4b	Высокий	А. ИФН альфа 20 млн Ед/м ² в/в в дни 1–5 × 4 нед., далее 10 млн Ед/м ² п/к 3 р/нед. × 11 мес. В. ИФН альфа 3–5 млн Ед п/к × 3 р/нед. × 12 мес.
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 ² в/в в дни 1–5 × 4 нед., далее 10 млн Ед/м ² п/к 3 р/нед. × 11 мес.
IIIB	N1a и N2a при T1–4b	Высокий	А. ИФН альфа 20 млн Ед/м ² в/в в дни 1–5 × 4 нед., далее 10 млн Ед/м ² 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 замена режимом В.

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