

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-311-334

Цитирование: Утяшев И.А., Орлова К.В., Зиновьев Г.В., Трофимова О.П., Петенко Н.Н., Назарова В.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных немеланоцитарных опухолей кожи (базальноклеточного рака кожи, плоскоклеточного рака кожи, карциномы Меркеля). Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 311–334.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НЕМЕЛАНЦИТАРНЫЕ ОПУХОЛИ КОЖИ (БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ, ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ, КАРЦИНОМА МЕРКЕЛЯ)

Коллектив авторов: Утяшев И.А., Орлова К.В., Зиновьев Г.В., Трофимова О.П., Петенко Н.Н., Назарова В.В., Мудунов А.М., Крамчанинов М.М.

Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи, плоскоклеточный рак кожи, карцинома Меркеля

1. КОДИРОВАНИЕ ПО МКБ-10 ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НЕМЕЛАНЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

В соответствии с МКБ-10 злокачественные немеланоцитарные опухоли кожи относятся к разделам «Другие злокачественные новообразования кожи» (C44) и «Рак кожи *in situ*» (D04). Злокачественные немеланоцитарные опухоли кожи — наиболее частые злокачественные опухоли человека со светлой кожей. Чаще всего в своей практике онколог может столкнуться с базальноклеточным раком кожи (БКРК) и плоскоклеточным раком кожи (ПКРК). Гораздо реже встречается карцинома Меркеля (КМ). Именно об этих трёх заболеваниях и пойдёт речь в этом разделе.

2. КЛАССИФИКАЦИЯ И СТАДИРОВАНИЕ НЕМЕЛАНЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

2.1. Классификация и определение стадии БКРК и ПКРК

Морфологический подтип БКРК и ПКРК определяется в соответствии с актуальной версией классификации опухолей кожи ВОЗ 2018 г. Для стадирования плоскоклеточного и базальноклеточного рака кожи головы и шеи следует использовать систему AJCC 8-го пересмотра (2017 г.):

Первичная опухоль (T):

Tx — первичная опухоль не может быть определена;

Tis — рак *in situ*;

T1 — опухоль ≤ 2 см в наибольшем измерении;

T2 — опухоль > 2 см, но ≤ 4 см в наибольшем измерении;

T3 — опухоль > 4 см в наибольшем измерении или наличие одного из следующих признаков: незначительная эрозия подлежащей кости, периневральная инвазия¹, глубокая инвазия².

T4 — опухоль с грубой инвазией в кортикальный слой кости, костный мозг, кости основания черепа и/или вовлечение отверстий основания черепа:

— T4a — опухоль с массивной инвазией в кортикальный слой кости или в костный мозг;

— T4b — опухоль с инвазией в кости основания черепа и/или вовлечение отверстий основания черепа.

Регионарные лимфоузлы (N)³:

Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

N0 — нет признаков поражения регионарных лимфоузлов;

N1 — метастаз в единичном ипсилатеральном лимфатическом узле ≤ 3 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения ENE (-) (Extranodal extension).

N2 — метастаз в единичном ипсилатеральном лимфатическом узле > 3 см, но ≤ 6 см в наибольшем измерении ENE (-) или метастазы в нескольких ипсилатеральных лимфатических узлах ≤ 6 см в наибольшем измерении ENE (-) или метастазы в контралатеральных или билатеральных лимфатических узлах ≤ 6 см в наибольшем измерении ENE (-):

— N2a — метастаз в единичном ипсилатеральном лимфатическом узле больше > 3 см, но ≤ 6 см в наибольшем измерении ENE (-);

— N2b — метастазы в нескольких ипсилатеральных лимфатических узлах ≤ 6 см в наибольшем измерении ENE (-);

¹ Периневральная инвазия для T3 категории определяется как опухолевые клетки внутри оболочек нерва, определяемые глубже дермы или имеющие размер 0,1 мм или более или проявляющиеся клинически или радиографическим вовлечением нервов без инвазии костей основания черепа.

² Глубокая инвазия определяется как инвазия за пределы подкожно-жировой клетчатки или больше 6 мм в толщину (определяется от зернистого слоя прилежащего неизмененного эпидермиса до основания опухоли).

³ Обозначения «U» или «L» могут быть использованы для любой категории N, чтобы указать на метастазы выше нижней границы перстневидного хряща (U) или ниже нижней границы перстневидного хряща (L). Аналогичным образом клиническое и патоморфологическое экстранодальное распространение должно быть обозначено как ENE (-) или ENE (+).

— N2c — метастазы в контралатеральных или билатеральных лимфатических узлах ≤ 6 см в наибольшем измерении ENE (-).

N3 — метастаз в лимфатическом узле > 6 см в наибольшем измерении ENE (-) или метастазы в любых лимфатических узлах/узле и клинически определяемое экстранодальное распространение ENE (+):

— N3a — метастаз в лимфатическом узле > 6 см в наибольшем измерении ENE (-);
— N3b — метастазы в любых лимфатических узлах/узле ENE (+).

Отдаленные метастазы (M):

M0 — нет признаков отдаленных метастазов;

M1 — есть отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям БКРК и ПКРК головы и шеи представлена в табл. 1.

Таблица 1. Группировка по стадиям БКРК и ПКРК кожи головы и шеи (AJCC 8).

T	N	M	Стадия
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T1	N1	M0	III
T2	N1	M0	III
T3	N1	M0	III
T1	N2	M0	IV
T2	N2	M0	IV
T3	N2	M0	IV
Любое T	N3	M0	IV
T4	Любое N	M0	IV
Любое T	Любое N	M1	IV

Для стадирования ПКРК туловища и конечностей следует использовать систему TNM 8-го пересмотра 2017 г. UICC:

Первичная опухоль (T):

Tx — первичная опухоль не может быть определена;

T0 — нет признаков первичной опухоли (например, в случае выявления метастазов рака без выявленного первичного очага);

Tis — рак *in situ*;

T1 — опухоль ≤ 2 см в наибольшем измерении;

T2 — опухоль > 2 см, но ≤ 4 см в наибольшем измерении;

- T3 — опухоль > 4 см в наибольшем измерении или наличие одного из следующих признаков: незначительная эрозия подлежащей кости, периневральная инвазия, глубокая инвазия;
- T4 — опухоль с массивной инвазией в кортикальный слой кости или в костный мозг, деструкцией костей основания черепа, включая прорастание в костные отверстия и/или позвоночный канал с прорастанием в эпидуральное пространство;
- T4a — опухоль с массивной инвазией в кортикальный слой кости или в костный мозг;
 - T4b — опухоль с инвазией в кости аксиального скелета, включая прорастание в костные отверстия и/или позвоночный канал с прорастанием в эпидуральное пространство.

Регионарные лимфоузлы (N):

- Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;
- N0 — отсутствует поражение регионарных лимфатических узлов;
- N1 — метастаз в 1 регионарном лимфатическом узле размерами ≤ 3 см в наибольшем измерении;
- N2 — метастаз в 1 регионарном лимфатическом узле размерами > 3 см, но ≤ 6 см в наибольшем измерении или множественные метастазы в регионарных лимфатических узлах ≤ 6 см в наибольшем измерении;
- N3 — метастаз в 1 или более регионарных лимфатических узлах размерами > 6 см в наибольшем измерении.

Отдаленные метастазы (M):

- M0 — отдаленных метастазов нет;
- M1 — наличие отдаленных метастазов.

Группировка по стадиям ПКРК туловища и конечностей представлена в табл. 2.

Таблица 2. Группировка по стадиям плоскоклеточного рака кожи туловища и конечностей (TNM 8-й пересмотр 2017 г., UICC).

Стадия	T	N	M
0	Is	0	0
I	1	0	0
II	2	0	0
III	3	0	0
	1,2,3	1	0
IVA	1,2,3	2,3	0
	4	любая	0
IVB	Любая	любая	1

2.2. Классификация и определение стадии карциномы Меркеля

В соответствии с международной морфологической классификацией опухолей кожи ВОЗ, 4-е издание (2018 г.) морфологический подтип КМ определяется как 8247/3 рак из клеток Меркеля.

Для стадирования КМ обязательно выполнение патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала с целью морфологической верификации диагноза. Оценку состояния лимфатических узлов для установления стадии выполняют при помощи клинического осмотра, инструментальных исследований и БСЛУ. В настоящее время стадирование КМ проводится согласно TNM/AJCC (8-е издание, 2017 г.).

Первичная опухоль (pT)¹:

pTx — первичная опухоль не может быть оценена;

pT0 — нет данных о наличии первичной опухоли (метастазы в лимфатических узлах или отдаленные метастазы без выявленного первичного очага);

pTis — первичная опухоль *in situ*;

pT1 — первичная опухоль ≤ 2 см в наибольшем измерении;

pT2 — первичная опухоль > 2 см, но ≤ 5 см в наибольшем измерении;

pT3 — первичная опухоль > 5 см в наибольшем измерении;

pT4 — первичная опухоль прорастает подлежащие ткани, такие как мышца, кость или хрящ.

В случае невозможности измерения первичной опухоли при клиническом осмотре (пальпаторно) размеры следует оценить при морфологическом исследовании или с помощью методов лучевой диагностики (УЗИ или КТ/МРТ).

Регионарные лимфоузлы (N):

Nx — регионарные лимфоузлы не могут быть оценены;

N0 — отсутствует метастатическое поражение регионарных лимфоузлов;

N1 — метастазы в регионарных лимфоузлах;

N2 — транзитные метастазы без метастатического поражения регионарных лимфоузлов;

N3 — транзитные метастазы и метастатическое поражение регионарных лимфоузлов.

Регионарные лимфоузлы (pN) — патоморфологическое стадирование:

pNx — регионарные лимфоузлы не могут быть оценены;

pN0 — отсутствует метастатическое поражение лимфоузлов при морфологическом исследовании;

pN1 — метастатическое поражение регионарных лимфоузлов при морфологическом исследовании:

¹ В классификации TNM/AJCC 8-го пересмотра pT идентична T.

- pN1a (sn) — микрометастазы, выявленные при БСЛУ;
 - pN1a — микрометастазы, выявленные при лимфаденэктомии;
 - pN1b — макрометастазы в лимфоузлах, выявленные клинически;
- pN2 — транзиторные метастазы¹ без метастатического поражения регионарных лимфоузлов;
- pN3 — транзиторные метастазы¹ и метастатическое поражение регионарных лимфоузлов.

Метастазы КМ в периферических лимфатических узлах одного региона без выявленного первичного очага следует стадировать как IIIA стадию (табл. 4).

Отдаленные метастазы (M):

- M0 — отдаленных метастазов нет;
- M1 — наличие отдаленных метастазов;
- M1a — отдаленные метастазы в коже подкожной клетчатке и отдаленных лимфоузлах;
 - M1b — отдаленные метастазы в легких;
 - M1c — отдаленные метастазы в других висцеральных органах.

Группировка критериев TNM для определения стадии КМ представлена в табл. 3 (клиническая) и табл. 4 (морфологическая).

Таблица 3. Группировка критериев TNM для определения стадии КМ (клиническая).

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIA	T2, T3	N0	M0
Стадия IIB	T4	N0	M0
Стадия III	Любая T	N1, N2, N3	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

Таблица 4. Группировка критериев TNM для определения стадии карциномы Меркеля (морфологическая).

Стадия	pT	pN	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIA	T2, T3	N0	M0

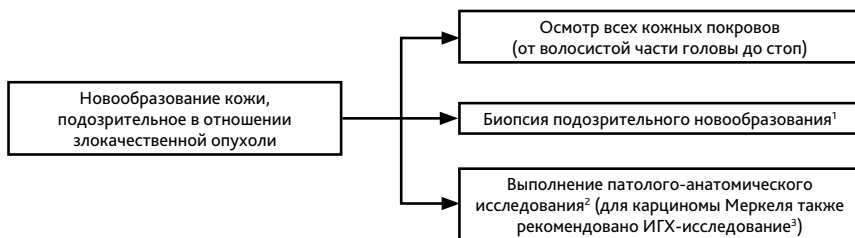
¹ Метастазы, возникшие между первичной опухолью и регионарным лимфоузлом-коллектором либо дистальнее первичной опухоли

Стадия	pT	pN	M
Стадия IIB	T4	N0	M0
Стадия IIIA	T0	N1b	M0
	T1, T2, T3, T4	N1a (sn), N1a	M0
Стадия IIIB	T1, T2, T3, T4	N1b, N2, N3	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

3. ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НЕМЕЛАНОЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

3.1. Выявление первичных немеланоцитарных опухолей кожи

Поскольку немеланоцитарные опухоли кожи относятся к опухолям наружной локализации, основным методом их выявления является полный осмотр кожных покровов, видимых слизистых оболочек и сбор анамнеза. Для уточнения природы новообразования кожи рекомендована дерматоскопия. При выявлении новообразования кожи, подозрительного в отношении злокачественной опухоли, рекомендована биопсия. Во многих случаях эксцизионная биопсия является не только диагностической, но и лечебной манипуляцией, поскольку позволяет радикально удалить первичную злокачественную опухоль кожи (рис. 1).



¹ Тип биопсии определяют индивидуально в зависимости от размеров, локализации новообразования и предполагаемого диагноза (эксцизионная биопсия, инцизионная биопсия, панч-биопсия);

² Для всех злокачественных опухолей кожи предпочтительным методом патолого-анатомического исследования является гистологическое, а не цитологическое (!) исследование;

³ При КМ гистологическое исследование должно быть дополнено ИГХ исследованием для подтверждения диагноза КМ и для проведения дифференциальной диагностики с другими опухолями. Рекомендовано использовать следующие ИГХ маркеры КМ: цитокератин 20, панцитокератины, тиреоидный фактор транскрипции 1, маркеры нейроэндокринной дифференцировки — хромогранин А, синаптофизин, CD56, Ki-67, SATB2.

Рисунок 1. Диагностический алгоритм при выявлении новообразования кожи, подозрительного в отношении злокачественной опухоли.

3.2. Выявление распространенных форм немеланоцитарных опухолей кожи

Для оценки распространенности процесса всем пациентам рекомендована пальпация и УЗИ регионарных лимфоузлов, КТ органов грудной клетки. При подозрении на метастатическое поражение, в т. ч. При наличии клинических проявлений метастатического поражения рекомендованы КТ или МРТ дополнительных анатомических зон с контрастированием, ПЭТ-КТ всего тела с контрастированием ^{18}F -ФДГ, МРТ головного мозга с контрастированием, сцинтиграфия костей скелета, биопсия подозрительных в отношении метастазов новообразований.

4. ЛЕЧЕНИЕ НЕМЕЛАНОЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

4.1. Лечение базальноклеточного рака кожи

4.1.1. Общие принципы лечения базальноклеточного рака кожи

Тактика лечения всегда подбирается индивидуально с учетом локализации, распространенности, факторов риска, общего состояния пациента (тяжесть сопутствующей патологии), при этом целью лечебного вмешательства является не только излечение, но и сохранение функции вовлеченного органа при минимальном косметическом дефекте.

Основным методом лечения БКРК является хирургический. При невозможности выполнения или неудовлетворительном косметическом и функциональном результате хирургического вмешательства возможна ЛТ. Не рекомендуется проведение ЛТ пациентам с генетическими заболеваниями, предрасполагающими к повышенной радиочувствительности (например, синдром атаксии-телеангиоэктазии, синдром Горлина–Гольца или Ли–Фраумени). Наличие заболеваний соединительной ткани (например, системная красная волчанка, склеродермия) является относительным противопоказанием к проведению ЛТ. В связи с высокой частотой осложнений повторное проведение ЛТ ранее облученной области не рекомендуется.

Для определения наилучшего лечебного подхода необходимо проведение междисциплинарного консилиума с участием хирурга, химиотерапевта и радиотерапевта. Выбор тактики лечения локализованных форм БКРК зависит от группы риска (табл. 5).

Таблица 5. Определение группы риска рецидива при БКРК.

Признак	Низкий риск	Высокий риск ¹
Клинические признаки:		
Локализация ² и размер	Зона L: размер < 20 мм	Зона L: размер ≥ 20 мм Зона M: любой размер Зона H: любой размер
Границы опухоли	Четкие	Размытые

Признак	Низкий риск	Высокий риск ¹
Первичная опухоль или рецидив	Первичная опухоль	Рецидив
Иммуносупрессия ³	Нет	Есть
Предшествующая лучевая терапия	Не проводилась	Опухоль в зоне ранее проведенной лучевой терапии
Морфологические признаки:		
Степень дифференцировки	Высоко- или умеренно-дифференцированная опухоль	Низкодифференцированная опухоль
Морфологические подтипы	Узловой или поверхностный	Агрессивный морфологический вариант опухоли (инфильтративный, микроузелковый, морфеоподобный, базально-плоскоклеточный, склерозирующий или вариант с саркоматоидной дифференцировкой или их комбинации)
Перинеуральная, лимфатическая или сосудистая инвазия	Нет	Есть

¹ При наличии любого фактора высокого риска следует отнести пациента к группе высокого риска.

² Риск рецидива в зависимости от локализации первичной опухоли:

- **низкий риск (зона L)** — туловище и конечности (за исключением ладоней, ногтевых фаланг, передней поверхности голени, лодыжек, стоп);
- **промежуточный риск (зона M)** — щеки, лоб, волосистая часть головы, шея и голени;
- **высокий риск (зона H)** — «зона лицевой маски» (центральные отделы лица, веки, брови, периорбитальные области, нос, губы (кожа и красная кайма), подбородок, нижняя челюсть, околоушная и заушная область, складки кожи лица, висок, ушная раковина), а также гениталии, ладони и стоп.

³ Состояние после трансплантации органов, длительное использование псоралена и УФ-света (ПУВА-терапия).

4.1.2. Лечение базальноклеточного рака кожи I–II стадии низкого риска

Рекомендовано стандартное иссечение опухоли с отступом 4 мм и послеоперационной морфологической оценкой краев резекции. Рекомендовано фотофиксировать и маркировать удаленный материал для планирования возможной ре-резекции при выявлении положительного края резекции во время морфологического исследования. При обнаружении опухоли в крае резекции следующим этапом рекомендовано выполнить реэксцизию с интраоперационным морфологическим контролем всех краев резекции.

При невозможности иссечения опухоли или при наличии клеток в краях резекции после иссечения опухоли и невозможности выполнения ре-резекции рекомендовано проведение ЛТ на область первичной опухоли. Выбор вида ЛТ (близкофокусная рентгенотерапия, дистанционная ЛТ фотонами, электронами, брахитерапия) и режима фракционирования дозы проводится в зависимости от размеров и локализации опухоли, состояния пациента, его предпочтений и возможностей лечебного учреждения. Брахитерапия не считается

стандартным подходом в лечении БКРК и может рассматриваться только у строго отобранной группы пациентов (например, при локализации опухоли в области головы и шеи).

Рекомендуемые режимы и дозы дистанционной ЛТ в самостоятельном варианте у пациентов с БКРК низкого риска: 60–64 Гр за 6–7 недель; 55 Гр за 22 фракции, 4 недели; 54–57 Гр за 18–19 фракций, 4 недели; 45 Гр за 15 фракций, 3 недели; 30 Гр за 5–6 фракций, 2–3 недели.

Рекомендуемые дозы близкофокусной рентгенотерапии в самостоятельном режиме у пациентов с БКРК низкого риска: 50–55 Гр, 20–22 фракции, 4–5 недель, или 35 Гр, 5 фракций, 1 неделя.

Адьювантная системная терапия не рекомендована.

При противопоказаниях или невозможности хирургического и лучевого лечения возможно проведение других методов локального воздействия: криодеструкция, кюретаж с электрокоагуляцией, ФДТ, лазеротерапия, локальная лекарственная терапия (имихимод), однако эти подходы уступают хирургическому и лучевому лечению в отношении долгосрочного контроля заболевания при более высоком риске последующего рецидива.

При поверхностно-распространяющемся БКРК небольших размеров вне зон высокого риска у иммунокомпетентных больных по решению консилиума возможно применение 5% крема имихимод¹ по схеме 1 раз в сутки местно, 5–7 дней в неделю до 6–12 недель.

4.1.3. Лечение базальноклеточного рака кожи I–II стадии высокого риска

Всем пациентам с установленным диагнозом БКРК высокого риска рекомендовано удаление опухоли с интраоперационным контролем всех (периферических и глубокого) краев резекции в ходе патологоанатомического исследования операционного материала.

При невозможности хирургического лечения первичной опухоли или иссечения краев с определяемой опухолью рекомендована ЛТ области первичной опухоли. При размерах опухоли > 2 см или при опухолях Т3–Т4 или при опухолях с инвазией или подозрением на инвазию в кость, хрящи или при рецидивной опухоли больших размеров рекомендовано проведение ЛТ по одной из следующих схем: СОД 60–70 Гр, 30–35 фракций за 6–7 недель; СОД 45–50 Гр, 15–20 фракций за 3–4 недели.

При локализации опухоли в периорбитальной области и на губах (кожа и красная кайма) возможно проведение близкофокусной рентгенотерапии в СОД 35 Гр, 7 фракций за 2 недели или 48–52 Гр, 14–16 фракций за 3–4 недели.

У отдельных пациентов с БКРК следует рассмотреть проведение адьювантной ЛТ при наличии опухолевых клеток в крае резекции или при близком крае резекции и невозможности выполнения реэксцизии, после иссечения рецидивной опухоли после предшествующей резекции с отрицательным краем, при опухолях Т3–4 с инвазией в кости или мышцы. В таких ситуациях ЛТ проводится по схеме СОД 60–70 Гр, 30–35 фракций за 6–7 недель или 50–60 Гр, 25–30 фракций за 5–6 недель.

Адьювантная системная терапия не рекомендована.

¹ Препарат имихимод не зарегистрирован на территории РФ для лечения БКРК и может быть назначен по решению консилиума.

4.1.4. Лечение БКРК высокого риска с локализацией на коже века

При смешанном характере роста БКРК века (включая спайку века), верхнего и нижнего века, наружного угла глаза рекомендовано проведение близкофокусной рентгенотерапии СОД 55–65 Гр, РОД 2 Гр. При этом рекомендовано обязательно использовать защитную свинцовую пластину для роговицы.

В случаях БКРК века (включая спайку века) больших размеров рекомендованы комбинированные методы лечения: хирургическое удаление новообразования в сочетании с ЛТ. При невозможности радикального удаления рака кожи века, включая спайку века больших размеров, рекомендована поверхностная брахитерапия с помощью стронциевых офтальмоаппликаторов СОД 90–120 Гр за 3–5 фракций.

Адьювантная системная терапия не рекомендована.

4.1.5. Лечение БКРК с поражением регионарных лимфоузлов

Рекомендовано выполнение радикальной лимфаденэктомии с последующим проведением адьювантной ЛТ (за исключением пациентов с поражением одного шейного лимфатического узла размерами < 3 см без экстракапсулярного распространения).

При невозможности проведения радикальной лимфаденэктомии следует рассмотреть вопрос о проведении ЛТ (РОД 2 Гр, СОД 60–66 Гр) или системной терапии (разд. 4.1.5) или предложить пациенту участие в клиническом исследовании.

4.1.6. Лечение метастатического и нерезектабельного БКРК

Тактику лечения пациентов с метастатическим и нерезектабельным БКРК рекомендовано определять в рамках мультидисциплинарного консилиума с участием врача-хирурга, врача-онколога и врача-радиотерапевта, принимая во внимание общее состояние пациента (по шкале ECOG).

При отсутствии противопоказаний пациентам с метастатическим и нерезектабельным БКРК показано проведение ЛТ первичной опухоли и других зон поражения. Рекомендуемые режимы ЛТ: СОД 45–50 Гр за 15 фракций или 30 Гр за 5–6 фракций в течение 5–6 недель или СОД 18–22,5 Гр, 1 фракция.

Системная лекарственная терапия может быть рассмотрена в случае агрессивного течения заболевания с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим процессом, при неэффективности предшествующего хирургического и/или лучевого лечения, когда возможности повторных локальных методов лечения ограничены. Местно-распространенный БКРК определяется как первичное или рецидивирующее локальное заболевание, которое не поддается хирургическому лечению или ЛТ.

Варианты системной терапии включают таргетную терапию, иммунотерапию и ХТ. Предпочтительным вариантом терапии первой линии является таргетная терапия, которая заключается в ингибировании сигнального пути Sonic Hedgehog (SHH); патологическая активация этого пути отмечается в подавляющем большинстве случаев БКРК. Для назначения таргетной терапии ингибиторами сигнального пути SHH при БКРК не требуется определение каких-либо молекулярно-генетических мишеней в опухоли. Для терапии

неоперабельного местно-распространенного и/или метастатического БРКК рекомендовано проведение таргетной терапии по схеме: висмодегиб 150 мг внутрь 1 раз в сутки ежедневно длительно до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. При достижении частичного ответа после длительной таргетной терапии могут быть рассмотрены дополнительные варианты локальной терапии (включая хирургическое лечение или ЛТ) резидуальной опухоли с целью ее полной эрадикации.

Назначение таргетной терапии может быть рассмотрено и при первично-множественном и/или местно-распространенном БРКК на фоне наследственных синдромов (например, синдроме Горлина–Гольца), который не поддается методам локального контроля. Таргетная терапия висмодегибом при первично-множественном и/или местно-распространенном БРКК на фоне синдрома Горлина–Гольца высоко эффективна, частота объективных эффектов может достигать 80%, однако эффект сохраняется лишь в процессе терапии и некоторое время после ее окончания, что требует непрерывного и длительного лечения (после прекращения таргетной терапии рост опухолей возобновляется). В связи с этим перед назначением таргетной терапии следует рассмотреть возможности применения стандартных методов локального воздействия, включая хирургическое иссечение, криодеструкцию, лазерную коагуляцию, кюретаж с электрокоагуляцией, нанесение крема имихимод, ФДТ, которые обеспечивают удовлетворительный локальный контроль отдельных опухолевых очагов (за исключением ЛТ, которая противопоказана пациентам с синдромом Горлина–Гольца).

Для ингибиторов сигнального пути SHH характерен ряд особенных нежелательных явлений, включающих мышечные спазмы, изменение вкусовых ощущений, выпадение волос, утомляемость, снижение веса и др., которые при длительной терапии могут снижать качество жизни пациентов. При нежелательных явлениях 3 степени тяжести или непереносимом нежелательном явлении 2 степени тяжести необходима приостановка терапии висмодегибом до разрешения нежелательного явления или уменьшения его выраженности до 1 степени тяжести. Редукции дозы висмодегиба не предусмотрено. Периодические перерывы терапии, согласно данным исследований, не оказывают существенного влияния на эффективность таргетной терапии.

При неэффективности или непереносимости таргетной терапии (ингибиторы сигнального пути SHH) предпочтительным вариантом терапии второй линии является иммунотерапия, которая заключается в ингибировании иммунных контрольных точек с использованием анти-PD1 МКА (табл. 6).

Таблица 6. Предпочтительные варианты терапии второй линии метастатического и нерезектабельного БРКК.

Препарат	Схема введения
Цемплимаб ¹ (анти-PD1 МКА)	350 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Пембролизумаб ² (анти-PD1 МКА)	2 мг/кг или 200 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 3 нед. или 400 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 6 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности

Препарат	Схема введения
Ниволумаб ² (анти-PD1 МКА)	3 мг/кг или 240 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 2 нед. или 480 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности
При недоступности перечисленных выше препаратов может быть рассмотрена возможность терапии другим анти-PD1 МКА	
Пролголимаб ² (анти-PD1 МКА)	1 мг/кг 30-минутная в/в инфузия каждые 2 нед.

¹ Препарат не одобрен в России на момент написания рекомендаций (июль 2023 г.) и может быть рекомендован решением консилиума.

² Препарат применяется не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата, и может быть рекомендован решением консилиума.

При прогрессировании заболевания на фоне или после иммунотерапии или при невозможности ее проведения эмпирически и с паллиативной целью может проводиться ХТ, применяемая при местно-распространенном неоперабельном и/или метастатическом ПКРК (табл. 9).

Лечение локальных и распространенных форм метатипического (базально-плоскоклеточного) рака кожи, который относится к БКРК с плоскоклеточной дифференцировкой, проводится по тем же принципам, что и БКРК высокого риска с более высоким потенциалом метастазирования.

4.2. Лечение плоскоклеточного рака кожи

4.2.1. Общие принципы лечения плоскоклеточного рака кожи

Выбор тактики лечения локализованных форм ПКРК зависит от группы риска, к которой относится опухоль (табл. 7).

Таблица 7. Стратификация для выбора тактики лечения и наблюдения при локализованных формах ПКРК по факторам риска локального рецидива, метастазирования или смерти.

Группа риска ¹	Низкий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
Клинические характеристики			
Локализация/размер опухоли ²	Туловище, конечности ≤ 2 см	Туловище, конечности > 2 см, но ≤ 4 см Голова, шея, кисти рук, стопы, передняя поверхность голени и аногенитальная область (любой размер) ⁶	> 4 см (любая локализация)
Видимые границы	Хорошо очерченные	Трудно различимые	Любые
Первичная опухоль или рецидив	Первичная	Рецидив	Любые

Группа риска ¹	Низкий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
Сопутствующая иммуно- супрессия ²	Нет	Да	Не имеет значения
Опухоль локализована в зоне, подвергшейся облучению или хроническому воспалению	Нет	Да	Не имеет значения
Быстрый рост опухоли	Нет	Есть	Не имеет значения
Неврологические симптомы	Нет	Есть	Не имеет значения
Патоморфологические свойства опухоли			
Степень дифференцировки опухоли	Хорошо или умеренно дифференцированная	Не применимо ⁷	Низкодифферен- цированная
Гистологические подтипы опухоли: акантолитический (аденоидный), аденосквамозный (продуцирует муцин) или мета- пластический (карциносарко- матозный)	Нет	Есть	Десмопластический ПКРК
Глубина ^{4,5} : толщина или уровень инвазии	< 2 мм и отсутствие инвазии за пределы подкожно-жировой клетчатки	2–6 мм	> 6 мм или инвазия за пределы подкожно-жировой клетчатки
Периневральный рост	Нет	Есть	Распространение опу- холи по оболочкам нервов, залегающих ниже дермального слоя, или размером ≥ 0,1 мм
Лимфатическая или сосудистая инвазия	Нет	Нет	Есть

¹ Категорию риска определяют по наибольшему фактору риска. Группа высокого риска имеет повышенный риск местного рецидива; группа очень высокого риска имеет повышенный риск местного рецидива и повышенный риск метастазирования.

² Диаметр опухоли перед операцией.

³ Состояние после трансплантации органов, длительное использование псоралена и УФ-света (ПУВА-терапия).

⁴ Если при клинической оценке опухоли существует вероятность того, что микростадирование при инцизионной биопсии будет неадекватно, рассмотрите возможность выполнения эксцизионной биопсии с захватом ближайшего края резекции.

⁵ Глубокой инвазией считают распространение опухоли за пределы подкожной жировой клетчатки или толщину опухоли более 6 мм (измеряемую от гранулярного слоя прилежащего нормального эпидермиса до основания опухоли в соответствии с Руководством по стадированию злокачественных опухолей AJCC 8 в издании).

⁶ Локализация опухоли на голове, шее, кистях рук, стопах, передней поверхности голени или в аногенитальной области независимо от её размеров связана с высоким риском. Из-за анатомических и функциональных ограничений выполнение резекции опухоли с минимальным отступом ассоциировано с повышенной частотой рецидивов при проведении стандартного гистологического исследования. Для оценки радикальности удаления опухоли при максимальном сохранении прилежащих тканей рекомендовано

удаление опухоли с интраоперационным контролем всех (периферических и глубокого) краев резекции в ходе патологоанатомического исследования операционного материала (операция по методу Mohs). Для опухолей размером менее 6 мм, без других признаков высокого или очень высокого риска, можно рассмотреть и другие методы лечения при условии, что будет достигнуто лечебное воздействие на клинически определяемый край резекции опухоли размером не менее 4 мм, свободный от опухоли.

⁷ При низкодифференцированном подтипе опухоли риск рецидива следует считать очень высоким.

4.2.2. Лечение ПКРК I–II стадии низкого риска

Рекомендовано проводить стандартное удаление с отступом 4 мм от видимого края опухоли (с захватом подкожной клетчатки) (при линейных размерах опухоли менее 2 см) или с отступом 6 мм от видимого края опухоли (с захватом подкожной клетчатки) (при линейных размерах опухоли 2 см и более) и плановой оценкой края резекции в ходе прижизненного патологоанатомического исследования операционного материала. Отступ от видимого края опухоли может быть изменен в зависимости от конкретной клинической ситуации с целью достижения максимально выгодного функционального и эстетического результата.

При обнаружении опухоли в крае резекции в ходе планового прижизненного патологоанатомического исследования операционного материала следует выполнить ре-резекцию с интраоперационным морфологическим контролем всех краев (периферических и глубокого) резекции или стандартную ре-резекцию или провести послеоперационную ЛТ, если пациент более не является кандидатом для хирургического лечения.

Выбор вида ЛТ (близофокусная рентгенотерапия, гамма- и электронная терапия, брахитерапия) и режима фракционирования дозы осуществляется в зависимости от размеров и локализации опухоли, состояния пациента, его предпочтений и возможностей лечебного учреждения. Брахитерапия не считается стандартным подходом в лечении ПКРК и может рассматриваться только у строго отобранной группы пациентов (например, рак кожи век, включая спайку век). Возможные дозы и режимы дистанционной ЛТ: СОД 60–66 Гр за 6–7 недель; СОД 50–55 Гр за 3–4 недели; СОД 35 Гр за 10 фракций; СОД 30,6 Гр за 3 фракции за 2 недели; СОД 44 Гр за 10 фракций, 4 фракции в неделю; СОД 54 Гр за 18 фракций за 4 недели. Не рекомендовано использовать режимы гипофракционирования дозы при локализации опухолей в перiorбитальной и перiorальной областях.

4.2.3. Лечение ПКРК I–II стадии высокого и очень высокого риска

Рекомендуется всем пациентам с установленным диагнозом ПКРК высокого риска проводить удаление опухоли с интраоперационным контролем всех (периферических и глубокого) краев резекции в ходе патолого-анатомического исследования операционного материала или стандартное иссечение опухоли (если предпочтительный вариант невыполним) с более широкими отступами, методом выбора закрытия раневого дефекта при стандартном иссечении будет являться пластика местными тканями, свободным кожным лоскутом или заживление вторичным натяжением. Рекомендуется рассмотреть выполнение БСЛУ пациентам с установленным диагнозом ПКРК очень высокого риска.

В случае невозможности выполнения хирургического вмешательства или достижения отрицательного края резекции следует рассмотреть вопрос проведения системной терапии

или ЛТ первичной опухоли. Наиболее часто используются режимы фракционирования дозы 60 Гр за 30 фракций, 6 недель или 50 Гр за 20 фракций, 4 недели.

Адьювантная системная терапия не рекомендована.

4.2.4. Лечение ПКРК с резектабельными метастазами в регионарных лимфоузлах

Рекомендовано выполнять регионарную лимфаденэктомию всем пациентам с резектабельными метастазами ПКРК в регионарных лимфоузлах. После радикального хирургического лечения по поводу метастазов ПКРК в регионарных лимфатических узлах рекомендовано проведение адьювантной ЛТ. При наличии экстракапсулярного распространения рекомендовано рассмотреть проведение ХЛТ с применением схем ХТ, представленных в табл. 8.

Пациентам с ПКРК головы и шеи высокого риска без признаков клинического поражения регионарных лимфатических узлов с целью снижения риска рецидива после хирургического лечения первичной опухоли следует рассмотреть вопрос о проведении ЛТ на область регионарных лимфоколлекторов в СОД 50 Гр за 5 недель. Пациентам с клинически поражёнными лимфоузлами после лимфаденэктомии рекомендовано проведение адьювантной ЛТ (кроме пациентов с опухолью не выявленной первичной локализации с поражением одного шейного лимфоузла размером < 3 см без экстракапсулярной инвазии). При отсутствии экстракапсулярного распространения опухолевого процесса рекомендовано подведение СОД 50–60 Гр за 5–6 недель, при экстракапсулярном распространении — СОД 60–66 Гр за 6–7 недель. Пациентам с клинически поражёнными лимфоузлами при невозможности выполнения лимфаденэктомии рекомендовано проведение ЛТ в радикальных дозах СОД 60–70 Гр за 6–7 недель.

4.2.5. Лекарственная терапия ПКРК

При локальных операбельных формах ПКРК после радикального хирургического лечения адьювантная системная лекарственная терапия не рекомендована.

При первичных и рецидивных местно-распространенных формах, в т. ч. при резидуальной болезни, когда дальнейшее хирургическое лечение невозможно, рекомендовано проведение ЛТ и мультидисциплинарное обсуждение вопроса о проведении ХЛТ (табл. 8). При первичных и рецидивных местно-распространенных формах, когда радикальное хирургическое лечение или радикальная ЛТ невозможны, рекомендовано мультидисциплинарное обсуждение вопроса о проведении только системной лекарственной терапии (табл. 9).

После радикальной лимфаденэктомии при наличии регионарных метастазов ПКРК адьювантная лекарственная терапия вне рамок клинического исследования в настоящее время не рекомендована. Лишь отдельным пациентам с высоким риском прогрессирования и рецидива после радикальной лимфаденэктомии может быть рекомендовано проведение адьювантной ХЛТ (табл. 8).

При наличии отдаленных метастазов рекомендовано мультидисциплинарное обсуждение вопроса о лекарственной терапии (табл. 9) или ХЛТ (табл. 8). Предпочтительным режимом первой линии системной терапии ПКРК на основании данных клинических исследований I–II фазы является использование МКА блокаторов PD1 или участие пациента в клинических исследованиях.

Таблица 8. Режимы химиотерапии, применяемые вместе с лучевой терапией.

Препарат	Схема применения
Цисплатин ^{1,2}	40 мг/м ² в/в еженедельно (6 недель) в течение всего курса ЛТ
Карбоплатин ¹	AUC2 в/в еженедельно (6 недель) в течение всего курса ЛТ
Цетуксимаб ^{1,2}	400 мг/м ² в/в за 4–5 дней до ЛТ и 250 мг/м ² в/в еженедельно во время ЛТ

¹ Входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов;

² Препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата, назначают по решению врачебного консилиума.

Предпочтительным режимом ХТ в составе ХЛТ при отсутствии противопоказаний является цисплатин. В некоторых случаях может быть использован карбоплатин в сочетании с паклитакселом (табл. 9). Последние данные литературы свидетельствуют о возможности сочетания ЛТ с иммунотерапией анти-PD1 МКА (табл. 9).

Таблица 9. Схемы лекарственной терапии, используемые в самостоятельном режиме при местно-распространенном неоперабельном и/или метастатическом ПКРК.

Препараты	Схема применения
Предпочтительные режимы первой линии:	
Цемиплимаб ¹	350 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 3 нед.
Пембролизумаб ²	200 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 3 нед.
Ниволумаб ^{2,3}	240 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 2 нед. или 480 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 4 нед.
При недоступности перечисленных выше препаратов может быть рассмотрена возможность терапии другим анти-PD1 МКА	
Пролголимаб (анти-PD1 МКА) ³	1 мг/кг 30-минутная в/в инфузия каждые 2 нед.
Режимы лекарственной терапии, используемые при прогрессировании на фоне иммунотерапии или при невозможности ее проведения	
Цисплатин ^{2,3} + доксорубин ^{2,3}	Цисплатин 50–75 мг/м ² в/в в 1-й день + доксорубин 50 мг/м ² в/в в 1-й день. Цикл каждые 21–28 дней
Карбоплатин ² + паклитаксел ^{2,3}	Карбоплатин AUC2 в/в еженедельно + паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно
Цетуксимаб ^{2,3}	Цетуксимаб 400 мг/м ² в/в в 1-й день (первая доза) и далее — 250 мг/м ² в/в еженедельно
Капецитабин ^{2,3} + цисплатин ^{2,3}	Капецитабин 1000 мг/м ² в сутки внутрь 2 раза в день с 1-го по 14-й дни + цисплатин 60 мг/м ² в/в в 1-й день. Цикл каждые 21–28 дней

¹ Препарат не одобрен в России на момент написания рекомендаций (июль 2023 г.) и может быть рекомендован решением консилиума.

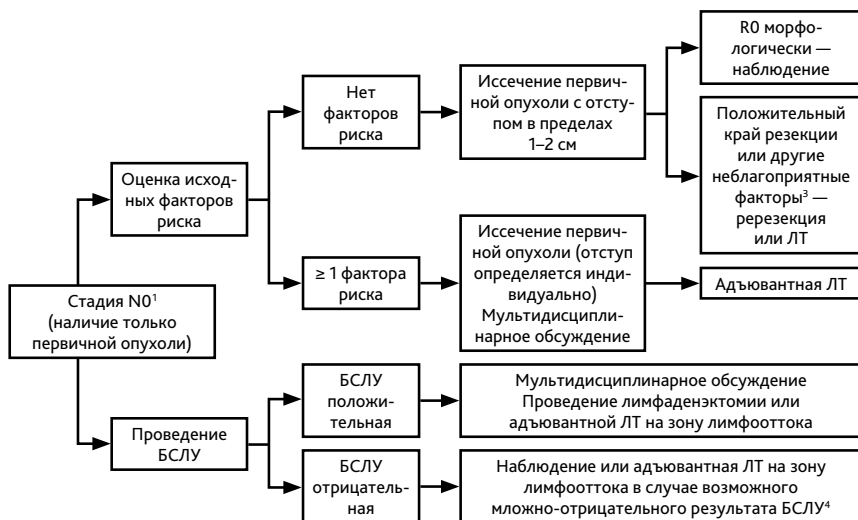
² Входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

³ Препарат применяется не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата, и может быть рекомендован решением консилиума.

4.3. Лечение карциномы Меркеля

4.3.1. Лечение локальных форм карциномы Меркеля (I–II стадия)

Хирургическое лечение (радикальное иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей) является обязательным этапом лечения локальных форм КМ при отсутствии противопоказаний к хирургическому лечению, а также в тех случаях, когда хирургическое лечение не приведет к выраженным нарушениям функции органа или выраженным косметическим дефектам. Алгоритм принятия решения о тактике лечения пациента с КМ (первичная опухоль без клинических признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов) представлен на рис. 2.



¹ Подтверждено клинически и радиологически (выполнен достаточный объем диагностических исследований для оценки распространенности процесса: УЗИ первичной опухоли и мягких тканей вокруг нее, регионарных лимфоузлов; КТ органов грудной, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием или ПЭТ-КТ в режиме все тело с ¹⁸F-ФДГ и в/в контрастированием).

² Факторы риска: большой размер первичной опухоли (более 1 см), локализация в области головы и шеи, наличие лимфоваскулярной инвазии, состояние иммуносупрессии, ВИЧ-инфекция, В-клеточная неоплазия, состояние после трансплантации органа.

³ Положительный край резекции или близкий край при морфологическом исследовании, положительный сторожевой лимфоузел при БСЛУ или лимфоваскулярная инвазия.

⁴ Рассмотреть возможность эмпирической ЛТ на зону регионарных лимфоузлов в следующих случаях: 1) наличие анамнестических особенностей пациента (ранее лимфоузлы были удалены по другим причинам, пораженные лимфомой лимфоузлы); 2) высокий риск ложно-отрицательного результата

из-за возможного наличия нескольких регионарных зон лимфооттока (например, при локализации первичной опухоли в области головы и шеи); 3) выявление поражения лимфоузла при лимфосцинтиграфии у пациента с иммуносупрессией (после трансплантации).

Рисунок 2. Алгоритм принятия решения о тактике лечения пациента с карциномой Меркеля (первичная опухоль без клинических признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов).

При противопоказаниях к радикальному хирургическому лечению или высокой вероятности осложнений (деформации, выраженные нарушения функции органа, серьезный косметический дефект) хирургический этап может быть заменен на радикальный курс ЛТ (режимы ЛТ представлены в табл. 10).

Проведение адъювантной лекарственной терапии после радикального хирургического лечения и ЛТ при I–II стадии не рекомендовано.

При КМ БСЛУ рекомендована всем пациентам с наличием первичной опухоли или п/о рубца после ее удаления при отсутствии клинических и рентгенологических признаков поражения регионарных лимфоузлов в сроки до 3-х месяцев после удаления первичной опухоли (в случае, если она удалена).

В случае выполнения БСЛУ при отсутствии признаков метастатического поражения лимфатического узла при окраске срезов гематоксилином и эозином необходимо проведение ИГХ исследования с применением следующих маркеров: CK 20 (цитокератин 20) — обязательный маркер, дополнительно — панцитокератины (AE1/AE3).

В 2022 г. получены данные, свидетельствующие о высокой диагностической чувствительности ИГХ маркера SATB2 при выявлении метастазов КМ в лимфатических узлах, особенно при CK20-негативных опухолях.

Таблица 10. Рекомендуемые дозы ЛТ на область первичного очага у пациентов с КМ.

Первичный очаг после хирургического лечения (данные патологоанатомического исследования операционного материала)	Рекомендуемая СОД, Гр
Края резекции без признаков опухолевого роста	50–56
В крае резекции микроскопические признаки опухолевого роста	56–60
Макроскопически измененные края резекции и последующая резекция невозможна	60–66
Первичный очаг не был удален (отказ пациента/наличие противопоказаний к операции/возможное выраженное нарушение функции при хирургическом лечении)	60–66

Проведение ЛТ должно быть начато максимально быстро после хирургического лечения (3–4 недели). Необоснованная отсрочка ЛТ может привести к ухудшению результатов лечения и прогноза. Для достижения адекватной дозы на область первичной опухоли необходимо использовать болус. Широкие края (5 см) вокруг первичной опухоли должны быть использованы, если это возможно. При использовании электронов энергия и предписанная изодоза должны быть выбраны так, чтобы подвести адекватную дозу на латеральный и глубокие края. Стандартный режим фракционирования — 2 Гр в день. При паллиативной ЛТ любой режим фракционирования может быть выбран в зависимости от основных целей терапии (30 Гр за 10 фракций, 20 Гр за 4–5 фракций, или 8 Гр за 1 фракцию).

4.3.2. Лечение пациентов с метастазами КМ в регионарных лимфоузлах (III стадия)

Обязательное лечение при резектабельном процессе включает:

- адекватное иссечение первичной опухоли (если не было выполнено ранее);
- регионарную лимфаденэктомию (у всех пациентов);
- адъювантную ЛТ (дозы и условия представлены в табл. 11);
- адъювантная ХТ в рамках рутинной клинической практики не рекомендована, но может быть назначена при определенных обстоятельствах: молодой возраст пациента, наличие неблагоприятных прогностических факторов (более 4 пораженных лимфоузлов и выход за пределы капсулы лимфоузла) (табл. 12);
- приоритетным является участие пациентов в клинических исследованиях с использованием адъювантной терапии.

Таблица 11. Рекомендуемые дозы лучевой терапии при поражении регионарных лимфоузлов.

Состояние регионарных лимфатических узлов (различные клинические сценарии)	Рекомендуемая СОД, Гр
БСЛУ или лимфаденэктомия не выполнялись:	
• клинически не измененные (но есть риск субклинических проявлений)	46–50
• клинически определяемые метастазы	60–66
БСЛУ выполнена, лимфаденэктомия не выполнялась:	
• метастазов в лимфоузлах нет	ЛТ не показана
• метастазов в лимфоузлах нет; в связи с локализацией опухоли в области головы и шеи существует риск ложноотрицательного результата БСЛУ	46–50
• микроскопически N + при БСЛУ	50
Выполнена лимфаденэктомия:	
• неблагоприятные прогностические факторы: 4 и более пораженных лимфоузлов, выход за пределы капсулы лимфоузла	50–60
• неблагоприятных прогностических факторов нет	ЛТ не показана

Таблица 12. Возможные режимы адъювантной химиотерапии.

Этопозид + цисплатин	Этопозид ¹ 120 мг/м ² в/в инфузия с 1-го по 3-й дни, цисплатин ¹ 60–80 мг/м ² в/в инфузия в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день
Этопозид + карбоплатин	Этопозид ¹ 100–120 мг/м ² в/в инфузия с 1-го по 3-й дни, карбоплатин АUC5–6 в/в инфузия в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день

¹ Препарат, применяется не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата, и может быть рекомендован решением консилиума.

4.3.3. Лечение пациентов с метастатической или неоперабельной КМ

В качестве терапии первой линии при ожидаемой продолжительности жизни более 12 недель рекомендовано использование МКА блокаторов PD1 (пембролизумаб, ниволумаб) и МКА блокаторов PDL1 (авелумаб) (табл. 13).

Таблица 13. Рекомендуемые режимы иммунотерапии, применяемые для лечения метастатической и нерезектабельной КМ в первой и последующих линиях терапии.

Препарат	Схема
Авелумаб	10 мг/кг или 800 мг 60-минутная в/в инфузия каждые 2 нед.
Пембролизумаб ^{1,2}	200 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 3 нед.
Ниволумаб ^{1,2}	240 мг 60-минутная в/в инфузия каждые 2 нед. или 480 мг 60-минутная в/в инфузия каждые 4 нед.
При недоступности перечисленных выше препаратов может быть рассмотрена возможность терапии другим анти-PD1 МКА	
Пролголимаб ² (анти-PD1 МКА)	1 мг/кг в/в 30-минутная инфузия каждые 2 нед.

¹ Входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

² Препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата, и может быть рекомендован решением консилиума.

В качестве терапии второй и последующих линий, а также в качестве первой линии терапии при значительной распространенности процесса и ожидаемой продолжительности жизни менее 12 недель рекомендовано проведение ХТ (табл. 14.).

Таблица 14. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии, используемые при лечении метастатической и нерезектабельной КМ во второй и последующих линиях терапии.

Этопозид + цисплатин	Этопозид 120 мг/м ² в/в инфузия с 1-го по 3-й дни, цисплатин 60–80 мг/м ² в/в инфузия в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день
Этопозид + карбоплатин	Этопозид 100–120 мг/м ² в/в инфузия с 1-го по 3-й дни, карбоплатин АUC5–6 в/в инфузия в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день
CAV	Циклофосамид 1000 мг/м ² в/в инфузия в 1-й день, доксорубин 50 мг/м ² в/в в 1-й день, винкристин 1,4 мг/м ² в/в в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день
Паклитаксел ¹ + карбоплатин	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день, карбоплатин АUC5–6 в/в в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день
Этопозид ¹	50 мг/м ² внутрь с 1-го по 21-й день внутрь. Начало очередного курса на 29-й день

Ипилимумаб ¹ + ниволумаб ¹	Ипилимумаб 1 мг/кг в/в капельно, ниволумаб 3 мг/кг в/в капельно в 1-й день. Максимум 4 введения. Начало очередного курса на 22-й день ЛИБО Ипилимумаб 3 мг/кг в/в капельно, ниволумаб 1 мг/кг в/в капельно в 1-й день. Максимум 4 введения. Начало очередного курса на 22-й день
Пазопаниб ¹	Пазопаниб 800 мг в сутки внутрь длительно
Аналоги соматостатина пролонгированного действия (в случае наличия экспрессии рецепторов соматостатина 2 типа (SSTR2) в опухоли)	Октреотид — 30 мг в/м 1 раз в 28 дней, длительно ЛИБО Ланреотид — 120 мг п/к 1 раз в 28 дней, длительно

¹ Препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата, и может быть рекомендован решением консилиума.

ЛТ может быть рекомендована пациентам с распространенной стадией КМ с паллиативной целью. Показанием к ЛТ терапии при лечении метастатической КМ с паллиативной целью может быть уменьшение объема опухолевого поражения (в том числе в сочетании с ХТ или иммунотерапией) или купирование болевого синдрома. С паллиативной целью ЛТ может быть использована в дозе 30 Гр за 10 фракций или в режиме гипофракционирования в сочетании с иммунотерапией анти-PD1/PDL1 МКА.

5. ПРОФИЛАКТИКА НЕМЕЛАНОЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

В целях снижения риска возникновения БКРК, ПКРК и КМ рекомендуется избегать избыточной инсоляции, солнечных ожогов или воздействия искусственного УФ излучения. Специфической профилактики ПКРК и КМ не существует. Применение никотинамида позволяет снизить риск возникновения БКРК.

6. НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С НЕМЕЛАНОЦИТАРНЫМИ ОПУХОЛЯМИ КОЖИ

Наблюдение направлено не только на исключение прогрессирования заболевания, но и на выявление новых случаев рака кожи и меланомы, риск появления которых у пациентов с БКРК, ПКРК и КМ значительно повышен. На протяжении жизни пациент должен избегать солнечных ожогов и регулярно самостоятельно осматривать кожные покровы на предмет подозрительных в отношении рака кожи и меланомы новообразований.

6.1. Наблюдение за пациентами с БКРК

Пациентам с БКРК после завершения лечения рекомендовано проведение физических осмотров с оценкой состояния кожных покровов, видимых слизистых оболочек и периферических лимфатических узлов каждые 6–12 месяцев в течение первых 5 лет, затем — ежегодно на протяжении всей жизни. Проведение инструментальных методов обследования рекомендовано только при БКРК III и IV стадии.

6.2. Наблюдение за пациентами с ПКРК

В зависимости от риска рецидива (табл. 7) пациентам с ПКРК после завершения лечения локализованных форм заболевания рекомендовано проведение физических осмотров с оценкой состояния кожных покровов, видимых слизистых оболочек и периферических лимфатических узлов со следующей периодичностью: при низком риске — каждые 3–12 месяцев в течение первых 2 лет, затем — каждые 6–12 месяцев в последующие 3 года, затем — ежегодно на протяжении всей жизни. При высоком риске рецидива — каждые 3–6 месяцев в течение первых 2 лет, затем — каждые 6–12 месяцев в последующие 3 года, затем — ежегодно на протяжении всей жизни. При очень высоком риске рецидива — каждые 3–6 месяцев в течение первых 2 лет, затем — каждые 6 месяцев в последующие 3 года, затем — ежегодно на протяжении всей жизни. Наблюдение за пациентами после завершения лечения распространённых форм заболевания включает проведение физических осмотров с оценкой состояния кожных покровов, видимых слизистых оболочек и периферических лимфатических узлов каждые 2–3 месяца в течение первого года, затем — каждые 2–4 месяца в течение второго года, далее — каждые 4–6 месяцев в течение ещё трёх лет и затем — каждые 6–12 месяцев на протяжении всей жизни. Дополнительно рекомендован самостоятельный осмотр лимфатических узлов.

6.3. Наблюдение при карциноме Меркеля

В настоящее время нет единого мнения относительно оптимального графика наблюдения за пациентами с КМ. Всем пациентам с ранее установленным диагнозом КМ рекомендовано проводить регулярное самообследование кожных покровов и периферических лимфатических узлов и своевременно обращаться к врачу при выявлении каких-либо отклонений. В целях наиболее раннего выявления рецидива или прогрессирования заболевания рекомендуется осмотр: в течение первых 3 лет — не реже 1 раза в 3 мес., затем в течение 2 лет — каждые 6 мес. и далее — ежегодно. График и объем обследования зависит от стадии заболевания и степени риска рецидива и представлен в табл. 15. У пациентов с высоким риском рецидива перерыв между обследованиями может быть сокращен при необходимости. Медиана времени до возникновения рецидива составляет приблизительно 8–9 мес., а большинство рецидивов (90%) возникают в срок до 24 мес.

Таблица 15. Объем обследований при наблюдении за пациентами с КМ.

Стадия заболевания (или эквивалент)	Годы наблюдения								
	1-3	4-5	6-10	1-3	4-5	6-10	1-3	4-5	6-10
	Физикальный осмотр			УЗИ лимфоузлов			Лучевая диагностика в полном объеме		
I-II	Каждые 3 мес.	Каждые 6 мес.	Каждые 12 мес.	Каждые 3 мес.	Каждые 6 мес.	По показаниям	Каждые 3 мес.	Каждые 6 мес.	По показаниям
III-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