

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-12>

Цитирование: Строяковский Д.Л., Абдулоева Н.Х., Демидов Л.В. и соавт. Меланома кожи. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):322–354.

МЕЛАНОМА КОЖИ

В данном разделе указаны критерии оценки клинической значимости применения дорогостоящей противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии со шкалой, разработанной экспертной группой (см. стр. 7). В тексте они обозначены, как магнитуда клинической значимости (МКЗ).

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

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

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

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

- для первичной МК — толщина первичной опухоли, наличие или отсутствие ее изъязвления, митотический индекс (количество митозов на 1 мм² при толщине опухоли менее 1 мм);
- для метастазов в регионарных лимфоузлах — количество пораженных лимфоузлов, характер поражения (макро-/микро-), наличие или отсутствие изъязвления первичной опухоли;
- для отдаленных метастазов — их локализация и уровень ЛДГ.

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

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

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

		Наличие транзитных, сателлитных или микро-сателлитных метастазов	
Категория N	Количество пораженных лимфатических узлов		
• N3a	Четыре и более пораженных клинически не определяемых регионарных лимфатических узла	Отсутствуют	
• N3b	Четыре и более пораженных регионарных лимфатических узла, среди которых хотя бы один определяется клинически, или наличие конгломератов лимфатических узлов	Отсутствуют	
• N3c	Два или более клинически не определяемых или определяемых регионарных лимфоузлов или конгломераты регионарных лимфоузлов	Присутствуют	
Отдаленные метастазы (M)			
Категория M	Анатомическая локализация метастазов	Уровень ЛДГ	
M0	Нет признаков отдаленных метастазов	Не применимо	
M1	Есть отдаленные метастазы		
• M1a	Отдаленные метастазы в коже, мягких тканях (включая мышечную) и/или нерегионарных лимфоузлах	Не указан или не определен	
– M1a (0)		Не повышен	
– M1a (1)		Повышен	
• M1b	Отдаленные метастазы в легких в сочетании или без метастазов, соответствующих критериям M1a	Не указан или не определен	
– M1b (0)		Не повышен	
– M1b (1)		Повышен	
• M1c	Отдаленные метастазы во внутренних органах за исключением ЦНС в сочетании или без метастазов, соответствующих критериям M1a и M1b	Не указан или не определен	
– M1c (0)		Не повышен	
– M1c (1)		Повышен	
• M1d	Отдаленные метастазы в ЦНС в сочетании или без метастазов, соответствующих критериям M1a и M1b и M1c	Не повышен	
– M1d (0)		Не повышен	
– M1d (1)		Повышен	
Группировка по стадиям			
T	N	M	Стадия
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	

T	N	M	Стадия
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b или N3c	M0	IIIC
T1a/b–T2a	N1a или N2a	M0	IIIA
T1a/b–T2a	N1b/c или N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a–N2b	M0	IIIB
T1a–T3a	N2c или N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	Любая категория N ≥ N1	M0	IIID
T4b	N1a–N2c	M0	
T4b	N3a/b/c	M0	
Тлюбая, Tis	Любая категория N	M1	IV

2. ДИАГНОСТИКА

Рекомендуемые алгоритмы диагностики меланомы кожи (МК) представлены на рис. 1–3.

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

- физикальный осмотр, тщательное исследование кожных покровов и видимых слизистых оболочек, пальпация периферических лимфатических узлов;
- дерматоскопия с целью дифференциальной диагностики может быть использована специалистами, имеющими соответствующую квалификацию и опыт интерпретации полученных данных;
- R-графия органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях (флюорография недопустима!);
- УЗИ периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза;
- определение уровня ЛДГ при метастатической меланоме;
- КТ органов грудной полости;
- КТ/МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием;
- КТ/МРТ органов малого таза с в/в контрастированием (при локализации первичной опухоли на коже нижней половины туловища или на нижних конечностях);

- КТ/МРТ головного мозга с в/в контрастированием (начиная с III стадии);
- радиоизотопное исследование костей скелета (при подозрении на метастатическое поражение костей);
- ПЭТ, ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ в режиме «все тело» для выявления отдаленных метастазов (начиная с III стадии).

2.2. Морфологическое подтверждение диагноза «меланома» является обязательным

2.2.1. Гистологическое исследование первичной опухоли

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

2.2.2. Гистологическое исследование метастазов меланомы в регионарных лимфоузлах

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

2.2.3. Гистологическое исследование регионарных лимфоузлов

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

2.2.4. Гистологическое исследование при прогрессировании заболевания

Согласно разным клиническим данным, гетерогенность между первичной опухолью и метастатическим очагом при прогрессировании заболевании, по молекулярно-генетическому статусу в гене BRAF составляет до 15%, в связи с чем, при возможности, в случае прогрессирования заболевания, рекомендовано выполнить повторное МГИ биоптата мтс очага.

3. ЛЕЧЕНИЕ

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

Рекомендуемый алгоритм хирургического лечения пациентов с локальной меланомой кожи представлен на рис. 4.

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

В настоящее время общепринятыми отступами для уже установленной стадии являются:

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

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

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

Не рекомендуется рутинное выполнение профилактической лимфаденэктомии или предоперационной ЛТ регионарных лимфатических узлов и зоны первичной опухоли. Биопсия сторожевого лимфатического лимфоузла (БСЛУ) рекомендуется при толщине опухоли более $> 0,8$ мм и является необходимой процедурой, которая должна выполняться в специализированных учреждениях. При выявлении пораженного лимфоузла по результатам БСЛУ, выполнение регионарной лимфаденэктомии не рекомендовано. Особое внимание рекомендуется уделить морфологическому исследованию удаленного (ых) сторожевого (ых) лимфатического (их) узла (ов) при БСЛУ: настоятельно рекомендуется выполнить как можно больше срезов, а также, помимо окраски гематоксилином и эозином, использовать ИГХ окрашивание на специфические для МК маркеры (Melan A, тирозиназа, HMB45, SOX10). ИГХ окрашивание рекомендуется рутинно выполнять, в том числе, и при отсутствии признаков метастатического поражения по данным окрашивания гематоксилином и эозином. При отсутствии возможности БСЛУ следует максимально тщательно исследовать регионарные лимфоузлы, используя УЗИ для навигации на подозрительный лимфатический узел с последующей тонкоигльной пункцией и цитологическим исследованием.

Адъювантная терапия МКА-блокаторами PD1 для пациентов с IIB–IIC стадией: продемонстрирован эффект в отношении времени без прогрессирования, однако ее эффект в отношении общей выживаемости к настоящему моменту не представлен, в связи с чем пациентам с IIB–IIC стадией рекомендовано динамическое наблюдение.

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

Рекомендуемые алгоритмы лечения представлены на рис. 5–6.

Меланома кожи III стадии представляет собой неоднородную группу и подразделяется на резектабельный и нерезектабельный местно-распространенный процесс (включая конгломераты лимфоузлов и/или транзиторные или сателлитные метастазы, т. е. клинические стадии IIIB или IIIC стадии), а также включает в себя когорту пациентов с выявленными пораженными лимфоузлами после проведения БСЛУ.

При клинически выявленных метастатических пораженных л/у рекомендовано:

- адекватное иссечение первичной опухоли (если не было выполнено ранее);
- проведение неоадъювантной/периперационной иммунотерапии при IIIB–IIIC стадии (см. пункт 3.3.);
- с последующей лимфодиссекцией, (объем лимфодиссекции может быть определен на основании клинко-рентгенологического ответа на терапию — выборочная лимфодиссекция или удалением исходно вовлеченных л/у у пациентов с частичным или полным клиническим ответом) с оценкой патоморфологического ответа на неоадъювантную/периперационную иммунотерапию и решением вопроса о варианте и необходимости проведения адъювантной терапии после операции.
- решение вопроса о проведении адъювантной иммунотерапии в зависимости от достигнутого морфологического ответа, которую рекомендуется начинать не позднее 3 мес. после оперативного лечения (табл. 3);
- При невозможности проведения неоадъювантной/периперационной терапии проведение регионарной лимфаденэктомии, с последующим решением вопроса о проведении адъювантной терапии.
- При проведении адъювантной терапии, при наличии мутации в гене BRAFV600E стоит отдавать предпочтение комбинированной таргетной терапии.

Адъювантную терапию рекомендуется начинать не позднее 9 нед. с момента хирургического лечения, после полного заживления послеоперационной раны.

Если после иссечения первичной опухоли в краях резекции обнаруживаются опухолевые клетки при инвазивной или десмопластической меланоме, а резекция не представляется возможной, рекомендуется проведение послеоперационной ЛТ на зону первичной опухоли (послеоперационный рубец). Проведение дистанционной ЛТ возможно различными режимами: 66–70 Гр за 33–35 фракций в течение 6–7 нед.; 57,5 Гр за 23 фракции в течение 5 нед.

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

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

Дистанционная ЛТ проводится в следующих режимах:

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

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

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

Таблица 3. Рекомендуемые режимы адъювантной терапии меланомы кожи в зависимости от стадии заболевания и мутационного статуса¹

Стадия	Наличие мутации в гене BRAF V600	Рекомендуемый объем лечения
IIIA	BRAF V600 mut	Ингибиторы BRAF/MEK: дабрафениб 150 мг внутрь × 2 раза в сут. + траметиниб 2 мг внутрь × 1 раз в сут. × 12 мес. (МКЗ 0-A) или анти-PD1 терапия: пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 мес. (18 доз) (МКЗ 0-C1) или пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель × 12 мес. (МКЗ 0-C1) или Динамическое наблюдение
IIIA	BRAF V600 wt	Анти-PD1 терапия: пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 мес. (18 доз) или пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель × 12 мес. (МКЗ 0-C1) или Динамическое наблюдение

Стадия	Наличие мутации в гене BRAF V600	Рекомендуемый объем лечения
IIIB–IIID	BRAF V600 mut	Ингибиторы BRAF/MEK: дабрафениб 150 мг внутрь × 2 раза в сут. + траметиниб 2 мг внутрь × 1 раз в сут. × 12 мес. (МКЗ 0-A) или анти-PD1 терапия: пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 мес. (18 доз) (МКЗ 0-C1) или пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель × 12 мес. (МКЗ 0-C1) или ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед в/в капельно, или ниволумаб 240 мг каждые 2 нед в/в капельно, или ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед. × 12 мес. (МКЗ 0-C1)
IIIB–IIID	BRAF V600 wt	Анти-PD1 терапия: пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 мес. (МКЗ 0-C1) (18 доз) или пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель × 12 мес. (МКЗ 0-C1) или ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед. в/в капельно, или ниволумаб 240 мг каждые 2 нед. в/в капельно, или ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед. × 12 мес. (МКЗ 0-C1)

¹ Пациентам всех групп следует предлагать участие в клинических исследованиях при наличии такой возможности.

3.3. Неоадъювантная и периоперационная терапия при IIIB–IIID стадиях

Рекомендуемый алгоритм лечения представлен на рис. 5.

По данным клинического исследования III фазы (NADINA), проведение 2х циклов комбинированной неоадъювантной иммунотерапии по схеме ниволумаб + ипилимумаб (МКЗ 0-B1) при клинически выявленных резектабельных мтс в регионарных л/у (IIIB–IIID стадия), значительно снижает риск прогрессирования заболевания. После проведения 2х курсов и/т пациентам проводится лимфодиссекция с оценкой морфологического ответа опухоли. При достижении большого морфологического ответа MPR, который складывается из полного морфологического регресса опухоли (pCR) и почти полного морфологического регресса опухоли (near pCR < 10% жизнеспособных опухолевых клеток) терапия завершается, и пациенты переходят в фазу динамического наблюдения. При отсутствии морфологического регресса опухоли или достижении частичного ответа (pPR > 10% жизнеспособных клеток) пациентам рекомендовано проведение адъювантной терапии — 11 курсов ниволумаба при отсутствии мутации в гене BRAF или проведение 46 недель терапии iBRAF + iMEK (дабрафениб + траметиниб) у пациентов с наличием мутации в гене BRAF.

При недоступности комбинированной терапии, возможно применение периоперационной терапии пембролизумабом. На основании данных клинического исследования II фазы SWOG S1801 (МКЗ 0-C1), применение периоперационного режима анти-PD1 терапии при клинически выявленных резектабельных мтс в регионарных л/у (IIIB–IIID стадия) с последующей регионарной лимфаденэктомией и проведением адъювантной иммунотерапии, показало преимущество в безрецидивной выживаемости по сравнению с адъювантным режимом иммунотерапевтического лечения (см. рис. 4).

Таблица 4. Неоадъювантная и периоперационная терапия

Стадия	Наличие мутации в гене BRAF V600	Рекомендуемый объем лечения	Оценка лечения
IIIB–IIID	BRAFV600 wt/BRAF V600 mut	Комбинированная терапия: ниволумаб 240 мг в/в капельно + ипилиумаб 80 мг в/в капельно 1 раз в 3 нед. (суммарно 2 введения)	После 2 курсов терапии проведение лимфаденэктомии ¹ с оценкой морфологического ответа.
		Анти-PD1-терапия: пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день 3 введения	После 3 введений проведение лимфаденэктомии, с последующим назначением пембролизумаба суммарно до 18 циклов. При отсутствии большого морфологического ответа (pPR и pNR), и при наличии мутации в гене BRAF целесообразно назначение адъювантной терапии iBRAF + iMEK (дабрафениб + траметиниб) в адъювантном режиме, суммарно до 12 мес.

¹ Объем лимфодиссекции может быть определен на основании клинко-рентгенологического ответа на неоадъювантную иммунотерапию — выборочная лимфодиссекция или удаление исходно вовлеченных лимфоузлов у пациентов с частичным или полным клиническим ответом либо полная лимфадэктомия при отсутствии ответа.

3.4. Лечение рецидивов заболевания

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

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

Рекомендуемые алгоритмы лечения представлены на рис. 7, 8.
Приоритетным является участие пациентов в клинических исследованиях. При выборе тактики лечения метастатической МК рекомендуется молекулярно-генетическое исследование опухоли с целью выявления BRAF-мутации. При отсутствии BRAF-мутации

(в меланоме кожи и слизистых оболочек) возможно выполнить молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах NRAS (экзон 3) и KIT (экзоны 8, 9, 11, 13, 14, 17, 18).

Для анализа предпочтительно использование метастатической опухоли.

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

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

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

3.5.1. Иммунотерапия

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

- Комбинированная иммунотерапия «анти-CTLA4 (ипилиумаб) + анти-PD1 (ниволумаб)» (МКЗ I-A), или «**анти-CTLA4 (нурулимаб) + анти-PD1 (пролголимаб)¹**» (МКЗ II-A1) при метастатической МК улучшает показатели выживаемости без прогрессирования и частоты объективных ответов независимо от уровня экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках и наличия мутации в гене BRAF по сравнению с монотерапией анти-PD1 препаратами (табл. 5).
- Анти-PD1 терапия ниволумабом (МКЗ I-A1), пембролизумабом (МКЗ I-A1), пролголимабом (МКЗ I-B1), по данным рандомизированных исследований, у пациентов с III нерезектабельной и IV стадиями болезни увеличивает общую и безрецидивную выживаемости независимо от уровня экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках и наличия мутации в гене BRAF (табл. 4).
- Анти-CTLA4 терапия: при медленно прогрессирующей метастатической и/или местнораспространенной МК (III неоперабельная и IV стадии), ожидаемой продолжительности жизни не менее 12–24 нед. и отсутствии противопоказаний во 2-й и последующих линиях терапии возможно использование ипилиумаба (МКЗ I-A) независимо от мутации BRAF (в том числе, после прогрессирования на фоне блокаторов рецептора PD1) (табл. 4).

¹ Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в Клинические рекомендации, одобренные научно-практическим советом Минздрава России.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы иммунотерапии распространенной меланомы кожи

Схема лечения	Оценка эффекта
Комбинированная иммунотерапия (анти-PD1 + анти-CTLA-4)	
Ниволумаб 1 мг/кг в/в капельно + ипилиумаб 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед. (суммарно 4 введения) ИЛИ ниволумаб 3 мг/кг в/в капельно + ипилиумаб 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед. (суммарно 4 введения) ³ затем — ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед. в/в капельно или ниволумаб 240 мг каждые 2 нед. в/в капельно или ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед., 24 мес. ¹	На 12-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.
Нурулимаб ⁴ 1 мг/кг в/в капельно + пролголимаб 3 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. (суммарно 4 введения) затем пролголимаб 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 2 недели ¹	На 12-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.
Пембролизумаб 200 мг в/в капельно + ипилиумаб 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 21 день (суммарно 4 введения) затем пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день длительно ^{1,2} или пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель длительно ^{1,2}	На 12-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.
Анти-PD1-терапия	
Ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед. в/в капельно, или ниволумаб 240 мг каждые 2 нед. в/в капельно, или ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед. длительно ¹	На 12-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.
Пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день длительно ^{1,2} или пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель длительно ^{1,2}	На 12-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.
Пролголимаб 1 мг/кг в/в капельно 30–60 мин. каждые 14 дней длительно ¹ или Пролголимаб 250 мг в/в капельно 30–60 мин. каждые 3 нед. длительно ¹	На 12-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.
Анти-CTLA-4-терапия	
Ипилиумаб 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед., 4 введения	На 12-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.

¹ Терапию ниволумабом, пембролизумабом, пролголимабом прекращают при наступлении одного из следующих событий:

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

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

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

⁴ Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в Клинические рекомендации, одобренные научно-практическим советом Минздрава России.

3.5.2. Ингибиторы BRAF/MEK

При наличии в опухоли мутации в гене BRAF V600 в 1-й или последующих линиях лечения рекомендуется назначение комбинации ингибитора BRAF (вемурафениба или дабрафениба или энкорафениба) с ингибитором MEK (кобиметинибом или траметинибом или биниметинибом) (МКЗ I-A). Одновременное назначение ингибитора BRAF и ингибитора MEK обладает большей эффективностью по сравнению с монорежимами этих препаратов, однако при невозможности комбинированной терапии «ингибитор BRAF + ингибитор MEK» допустимо проведение монотерапии ингибитором BRAF. Траметиниб, относящийся к группе ингибиторов MEK, обладает большей эффективностью по сравнению со стандартной ХТ при мутации гена BRAF, однако его использование в монорежиме не рекомендуется в связи с меньшей эффективностью по сравнению с ингибиторами BRAF. Не рекомендуется также добавлять ингибиторы MEK при прогрессировании на фоне BRAF ингибиторов. Рекомендуемые режимы применения ингибиторов BRAF и MEK представлены в табл. 6.

Таблица 6. Рекомендуемые режимы применения ингибиторов BRAF и MEK при распространенной меланоме кожи

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

¹ Лечение проводится до прогрессирования заболевания или развития неприемлемых токсических явлений.

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

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

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

1. Комбинация ИПК — iBRAF (вемурафениб) + IMEK (кобиметиниб) + МКА-блокаторы анти-PDL1 (атезолизумаб) (МКЗI-D);
2. Комбинация ИПК — iBRAF (дабрафениб) + IMEK (траметиниб) + МКА-блокаторы анти-PD-1 (пембролизумаб) (МКЗ I-D);
3. Комбинация ИПК — iBRAF (энкорафениб) + IMEK (биниметиниб) + МКА-блокаторы анти-PD-1 (Ниволумаб) (МКЗII-B);

Режимы применения приведены в табл. 7, 8, 9.

Комментарий: комбинация атезолизумаба, вемурафениба и кобиметиниба изучалась у больных с BRAF-мутированной меланомой в 1-й линии терапии и оказалась лучше, чем комбинированная таргетная терапия вемурафенибом и кобиметинибом в отношении времени без прогрессирования с пограничной значимостью различий. Аналогичное по дизайну и популяции пациентов исследование с дабрафенибом, траметинибом и пембролизумабом также показало увеличение времени без прогрессирования, однако различия не достигли статистической значимости. К настоящему времени данные об общей выживаемости не получены. Мы полагаем, что тройная комбинация может быть предпочтительнее, чем терапия вемурафенибом и кобиметинибом или дабрафенибом с траметинибом у определенной части пациентов с мутацией в гене BRAF, тем не менее, к настоящему времени нет достаточных научных данных для определения категории пациентов, у которых эффект будет максимальным. Врачу-онкологу при назначении этих режимов лечения следует взвесить все риски и ожидаемую пользу.

Таблица 7. Режимы применения МКА-блокатора PDL1 атезолизумаба и ИПК вемурафениба и кобиметиниба

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

Вемурафениб 960 мг (четыре таблетки по 240 мг) перорально два раза в сутки вместе с кобиметинибом 60 мг (три таблетки по 20 мг) перорально 1 раз в сутки с 1 по 21 день с последующим приемом вемурафениба 720 мг (три таблетки по 240 мг) перорально два раза в сутки с 22 по 28 дни. Период тройной комбинации (с 29 дня и далее): атезолизумаб 840 мг внутривенно в день 1 и 15, кобиметиниб 60 мг (три таблетки по 20 мг)

перорально 1 раз в сутки в дни с 1 по 21, вемурафениб 720 мг (три таблетки по 240 мг) перорально 2 раза в день с 1 по 28 день 28-дневного цикла. Лечение проводят до прогрессирования или неприемлемой токсичности. При необходимости вводный период (лечение только комбинацией вемурафениба и кобиметиниба) может быть продлен до 56 дней, а режим введения атезолизумаба изменен на атезолизумаб 1200 мг внутривенно в день 1, каждые 21 день или на атезолизумаб 1680 мг внутривенно в день 1, каждые 28 дней.

Таблица 8. Режимы применения МКА-блокатора PD-1 пембролизумаба и ИПК дабрафениба и траметиниба

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

Таблица 9. Режимы применения МКА-блокатора PD-1 ниволумаба и ИПК энкорафениба и биниметиниба

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим
Энкорафениб + биниметиниб + ниволумаб	Энкорафениб	450 мг	Внутрь	Ежедневно	Длительно
	Биниметиниб	45 мг 2 раз/сут.	Внутрь	Ежедневно	Длительно
	Ниволумаб	480 мг	в/в	День 1	Каждые 28 дней

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

Рекомендуемый алгоритм лечения представлен на рис. 6.

Для пациентов, радикально оперированных по поводу отдаленных метастазов меланомы кожи (удаление всех метастатических узлов, без признаков заболевания), рекомендовано проводить «адъювантное» лечение с применением МКА анти-PD-1 (ниволумаб) или комбинированную иммунотерапию препаратами «анти-CTLA4 (ипилимумаб) + анти-PD-1 (ниволумаб)» (таблица 10). Так же, таким пациентам возможно применение периоперационной иммунотерапии препаратом пембролизумаб.

При наличии противопоказаний альтернативой может быть динамическое наблюдение или участие в клинических исследованиях (при возможности).

Таблица 10. Режимы применения иммунотерапии после полного удаления всех метастатических очагов (эквивалент стадии IV, без признаков заболевания)

Стадия	Наличие мутации в гене BRAF V600	Рекомендуемый объем лечения
IV (после удаления всех метастатических очагов)	BRAF V600 mut BRAF V600 WT	<p>Комбинированная иммунотерапия (анти-PD1 + анти-CTLA4):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ниволумаб 1 мг/кг в/в капельно + ипилимумаб 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед. (суммарно 4 введения), затем — ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед. в/в капельно или ниволумаб 240 мг каждые 2 нед. в/в капельно или ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед., 12 мес. (МКЗ 0-A) <p>Анти-PD-1 монотерапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед. в/в капельно или • ниволумаб 240 мг каждые 2 нед. в/в капельно или • ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед. x 12 мес. (МКЗ 0-C)

3.5.5. Ингибиторы c-KIT

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

3.5.6. Химиотерапия

При недоступности ингибиторов¹ BRAF, MEK (в виде комбинированных режимов и монотерапии) и ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (длительность ожидания начала терапии более 28 дней), а также в случае доказанного прогрессирования на фоне их применения или при наличии противопоказаний к их использованию для лечения диссеминированной МК могут быть использованы стандартные режимы ХТ.

Использование режимов полихимиотерапии может увеличить частоту объективных ответов, но не приводит к увеличению безрецидивной и общей выживаемости. Возможные варианты х/т лечения представлены в табл. 11.

Таблица 11. Рекомендуемые режимы химиотерапии диссеминированной меланомы кожи

Дакарбазин 1000 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3–4 нед.
Дакарбазин 250 мг/м ² в/в в 1–5-й дни, каждые 3–4 нед.
Темозоломид 200 мг/м ² внутрь или в/в в 1–5-й дни, каждые 4 нед.

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

Ломустин 100–130 мг/м² внутрь в 1-й день, каждые 6 нед.

Паклитаксел 175–225 мг/м² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.

Темозоломид 150 мг/м² внутрь или в/в в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м² в/в в 1–5-й дни, каждые 4 нед.

Дакарбазин 800 мг/м² в/в в 1-й день + винбластин 2 мг/м² в/в в 1–4-й дни + цисплатин 20 мг/м² в/в в 1–4-й дни, каждые 3–4 нед.

3.5.7. Тактика лечения при прогрессировании заболевания

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

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

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

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

У пациентов с BRAF мутированной меланомой (III неоперабельной — IV стадии) в 3-й линии терапии после проведения иммунотерапии и терапии ИПК (iBRAF ± MEK), а также у пациентов без мутации в гене BRAF (III неоперабельной — IV стадии) во 2-й линии после применения иммунотерапии (МКА-блокаторов PD-1 ± анти-CTLA4), учитывая малую эффективность ХТ, возможно рассмотреть вопрос о применении терапии по схеме ленватиниб + пембролизумаб (МКЗ III-B) (табл. 12) или химиотерапии (табл. 11).

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

Таблица 12. Комбинация ленватиниба и пембролизумаба

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

3.5.8. Лучевая терапия

При невозможности выполнения хирургического лечения или наличии противопоказаний к его выполнению возможно проведение лучевой терапии на зону первичной опухоли и/или метастатически пораженные лимфатические узлы. Возможно использование различных вариантов проведения лучевой терапии в зависимости от клинической ситуации: 66–70 Гр за 33–35 фракций, 50–57,5 Гр за 20–23 фракции, 35 Гр за 5 фракций (2–3 раза в неделю), 32 Гр за 4 фракции (1 раз в неделю), 30 Гр за 10 фракций.

3.6. Лечение больных с метастазами меланомы в головном мозге

Рекомендуемый алгоритм лечения представлен на рис. 9.

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

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

Открытая хирургическая операция имеет преимущества перед стереотаксической ЛТ у пациентов с очагами > 3 см, расположенными в функционально не значимых отделах мозга, при ожидаемой продолжительности жизни (без учета влияния метастатического поражения головного мозга) > 3 мес. После хирургического лечения дополнительно возможно проведение сеанса стереотаксической ЛТ на операционную полость для улучшения локального контроля. При поражении функционально значимых отделов головного мозга предпочтение может быть отдано стереотаксической ЛТ. При олигометастатическом поражении головного мозга (3–10 очагов размерами до 3 см каждый) стереотаксическая ЛТ может иметь преимущества в сравнении с лекарственным лечением или с облучением всего головного мозга. Сообщения о роли ЛТ при множественном поражении головного мозга или его оболочек противоречивы. Эта процедура может быть предложена для облегчения неврологических симптомов при множественных метастазах в головном мозге. Для лекарственного лечения пациентов с метастатическим поражением голов-

ного мозга могут использоваться те же режимы и комбинации, которые применяются для лечения больных с экстракраниальными метастазами.

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

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

У пациентов с наличием бессимптомного поражения головного мозга, вне зависимости от наличия мутации в гене BRAF, предпочтительнее назначение комбинированной иммунотерапии (анти-PD1 + анти-CTLA4) (МКЗ I-A) (табл. 4) или при отсутствии возможностей применения анти-CTLA4-комбинация анти-PD-1 монотерапии (пембролизумаб 200 мг) + бевацизумаб 7,5 мг/кг раз в 3 недели (4 курса), табл. 12 (МКЗ I-B1). При наличии противопоказаний к использованию бевацизумаба — монотерапия анти-PD1 (табл. 4).

Таблица 13. Комбинация пембролизумаба и бевацизумаба при бессимптомном поражении головного мозга

Схема лечения	Оценка эффекта
Пембролизумаб 200 мг в/в x 1 раз в 21 день длительно + бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в x 1 раз в 21 день — 4 введения	На 12-й неделе, далее — каждые 8–12 нед.

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

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

3.7. Лечение отдельных категорий больных метастатической и нерезектабельной меланомой кожи

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



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

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

4. НАБЛЮДЕНИЕ

Рекомендуемый алгоритм наблюдения за пациентами с МК без признаков заболевания представлен на рис. 10

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

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

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

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

- стадия 0–IA: физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов каждые 6 мес. в течение 3 лет, затем — ежегодно в течение 10 лет. Проведение инструментального обследования рекомендуется только по показаниям в соответствии с рекомендациями, представленными в подразделе «Диагностика»;
- стадии IB–IIB: физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов каждые 6 мес. в течение 5 лет, затем — ежегодно в течение 10 лет, УЗИ регионарных лимфатических узлов в течение 3 лет. Проведение инструментального обследования рекомендуется только по показаниям — в соответствии с рекомендациями, представленными в подразделе «Диагностика»;
- стадии IIC–III и IV (после удаления солитарных метастазов): обследование при отсутствии признаков заболевания — не реже 1 раза в 3 мес. в течение 2 лет, затем — каждые 6 мес. в течение 3 лет, затем — ежегодно; обследование включает в себя физикальный осмотр с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов;
- R-графию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, периферических и отдаленных лимфоузлов; по показаниям — КТ органов грудной клетки,

- КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием, ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ в режиме «все тело» для выявления отдаленных метастазов и оценки ответа на лечение (подтверждения полного ответа);
- КТ или МРТ головного мозга с в/в контрастированием у пациентов с впервые выявленными отдаленными метастазами для исключения метастатического поражения головного мозга; скрининг метастазов в головном мозге у пациентов с отдалёнными экстракраниальными метастазами без неврологических симптомов следует проводить каждые 6–12 мес.

В табл. 14 представлен рекомендуемый в рамках диспансерного наблюдения график обследований пациента с ранее установленным диагнозом, составленный на основании рекомендаций, данных в разделе «Диагностика» и на рисках возникновения прогрессирования болезни.

Таблица 14. Рекомендуемый график обследований пациентов с меланомой кожи

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

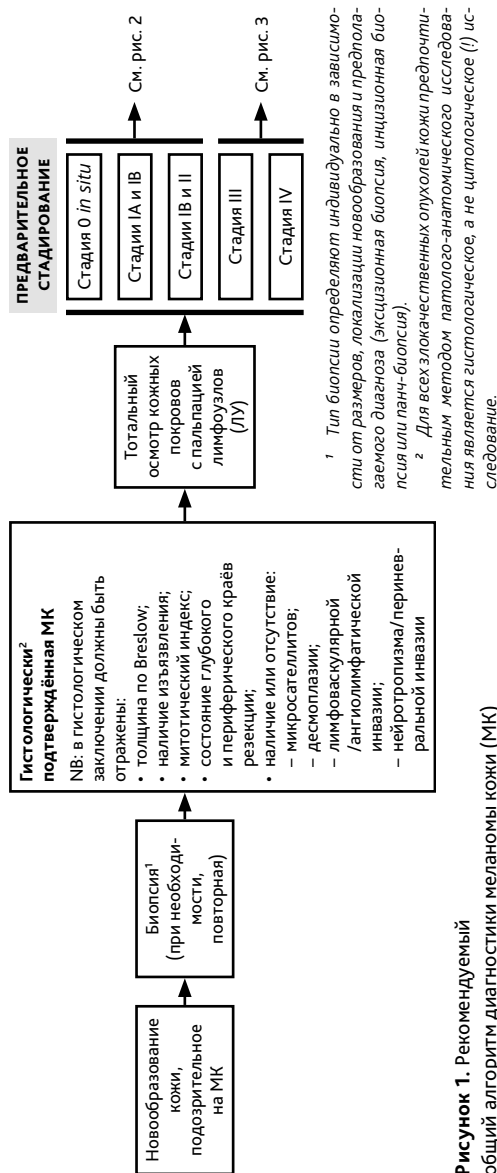


Рисунок 1. Рекомендуемый

общий алгоритм диагностики меланомы кожи (МК)

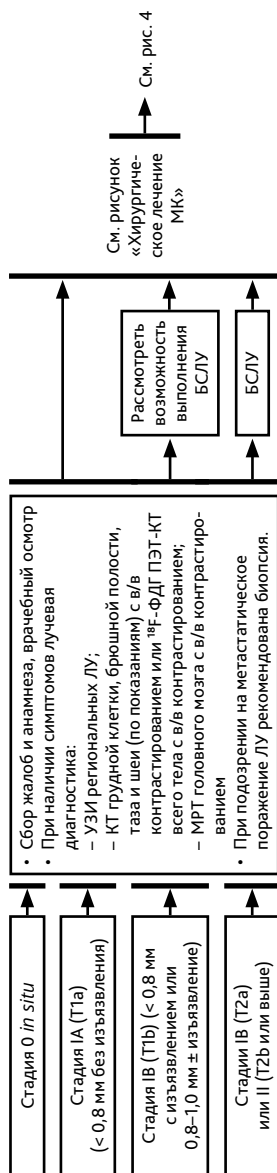


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм диагностики МК I и II стадий

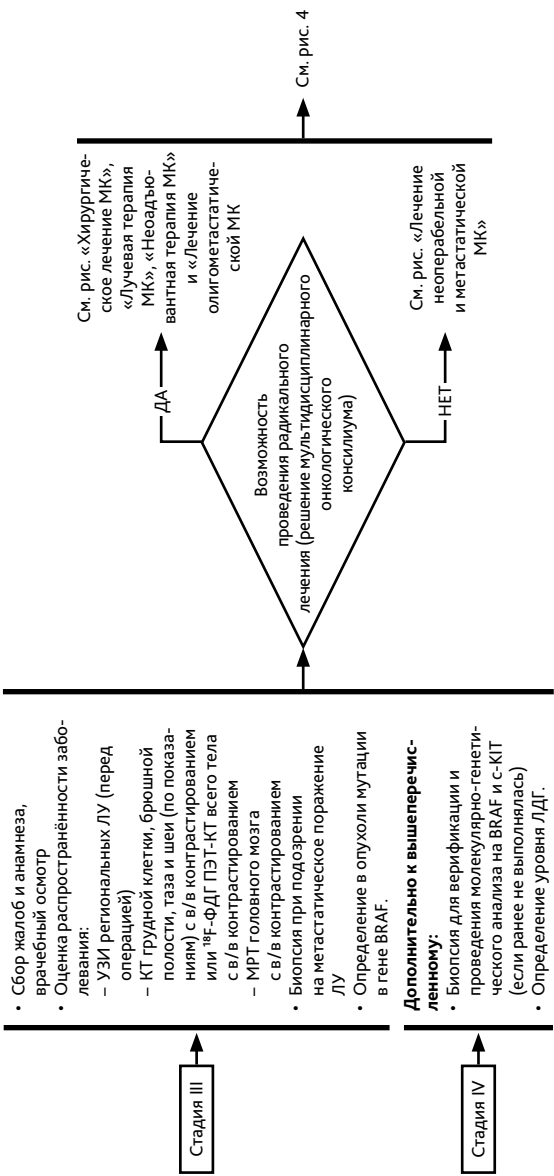


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм диагностики МК III и IV стадий



¹ SAMPUS — поверхностная атипическая пролиферация меланоцитов с неясным злокачественным потенциалом.

² IAMPUS — интраэпителиальная атипическая пролиферация меланоцитов с неясным злокачественным потенциалом.

³ Техника ИМКВКР (интраоперационного морфологического контроля всех (периферических и глубокого) краев резекции как правило с применением иммуногистохимического окрашивания на криостатных срезах, может быть применена на сложных анатомических участках (лицо, кисти, стопы, гениталии) для более точного определения «чистоты» хирургического края. В этом случае хирургический клиренс может быть более или менее 5 мм от видимого края опухоли.

⁴ Факторы плохого прогноза (более высокой частоты обнаружения микрометастазов в лимфоузлах) включают в себя возраст моложе 40 лет, наличие патологических митозов (более 1 в мм²), изъязвление опухоли, ангиолимфатических и периневральную инвазию (см. также <https://www.melanomarisik.org.au/SNLLand>).

Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм хирургического лечения пациентов с локальной меланомой кожи



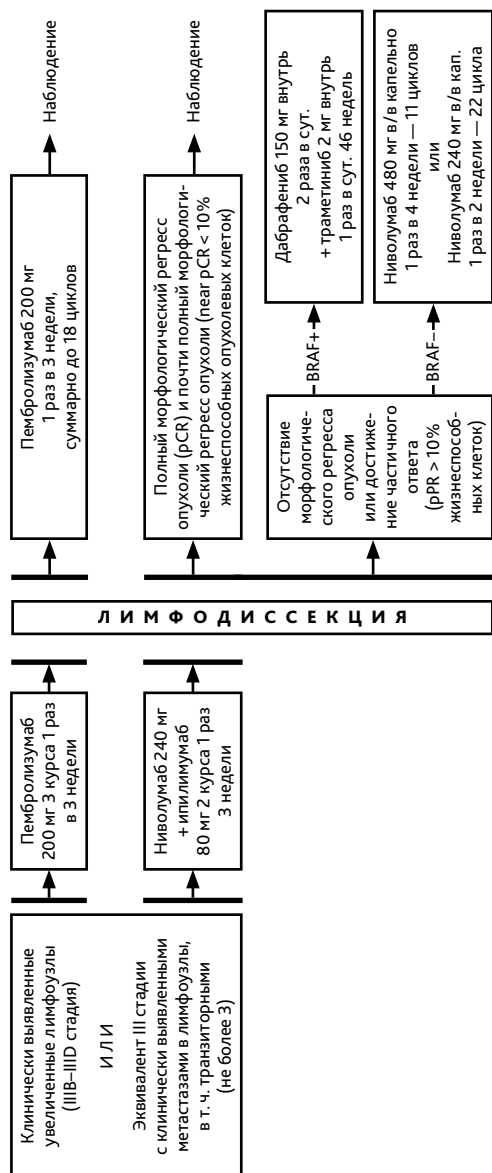


Рисунок 5. Рекомендуемый алгоритм неоадьювантной и периоперационной терапии

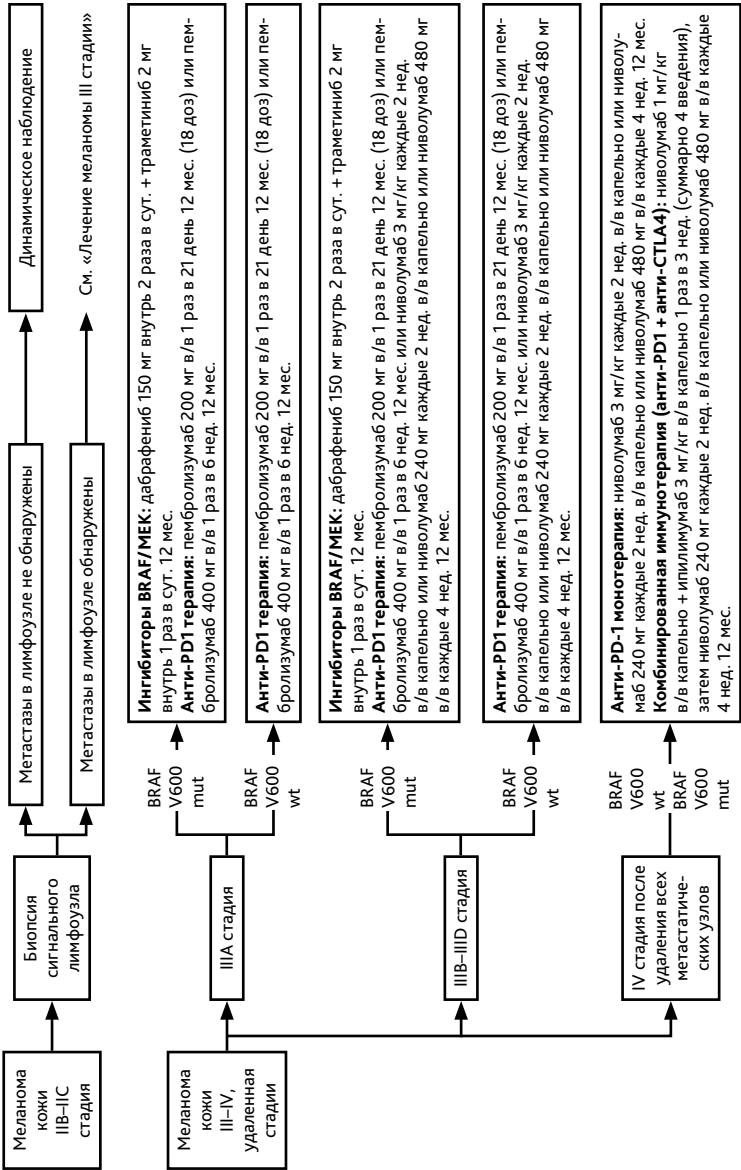


Рисунок 6. Рекомендуемый алгоритм неoadьювантной и периоперационной терапии

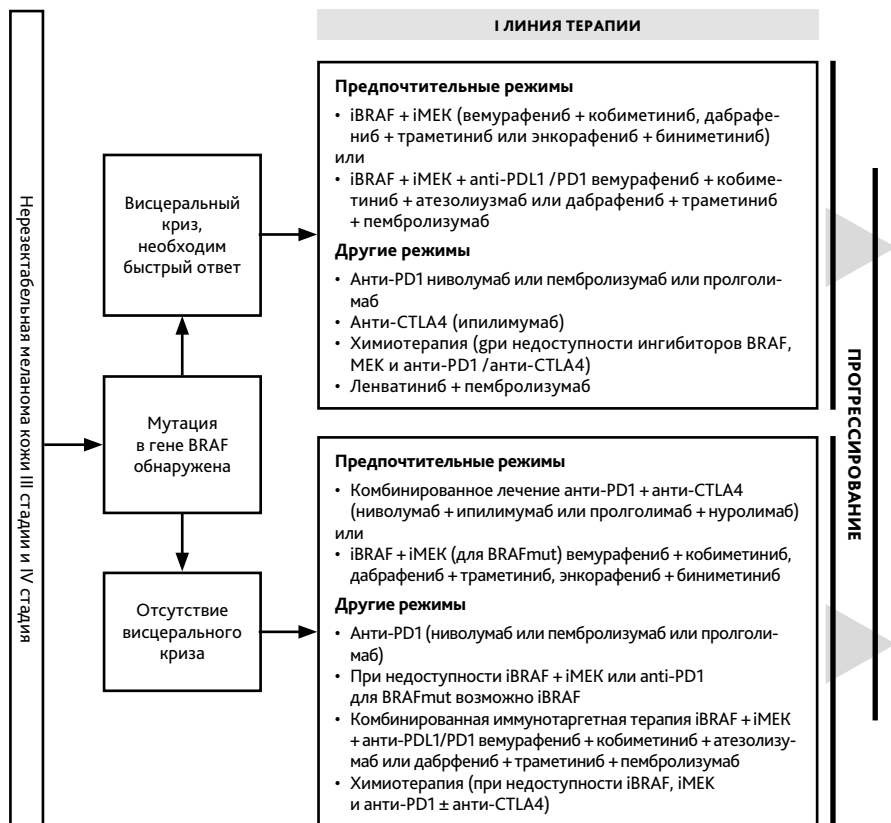


Рисунок 7. Рекомендуемый алгоритм лечения меланомы кожи III (нерезектабельной) и IV стадий с наличием мутации в гене BRAF

II ЛИНИЯ ТЕРАПИИ

Предпочтительные режимы

- Анти-PD1 + анти-CTLA4 (ниволумаб + ипилимумаб) при прогрессирующей на iBRAF ± iMEK
- iBRAF + iMEK вемурафениб + кобиметиниб, дабрафениб + траметиниб (при прогрессирующей на анти-PD1 ± анти-CTLA4)

Другие режимы

- Анти-PD1 ниволумаб или пембролизумаб или пролголимаб
- Анти-CTLA4 (ипилимумаб)
- Химиотерапия (при недоступности ингибиторов BRAF, MEK и анти-PD1 /анти-CTLA4)
- Ленватиниб + пембролизумаб

III И ПОСЛЕДУЮЩИЕ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ

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

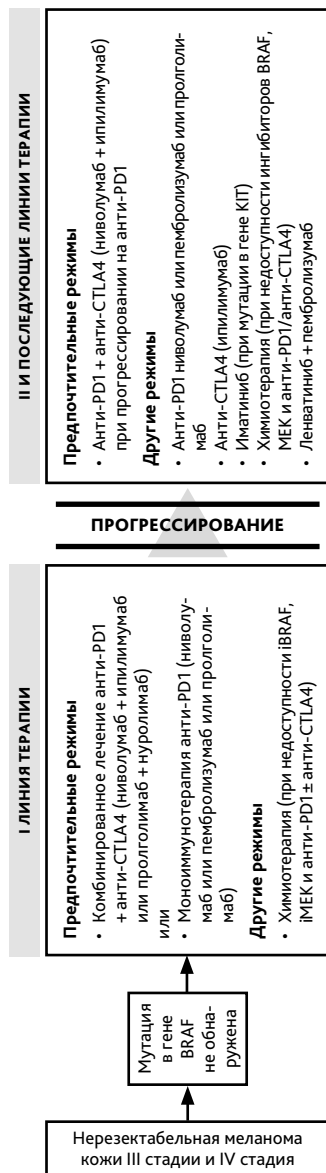


Рисунок 8. Рекомендуемый алгоритм лечения меланомы кожи III (нерезектабельной) и IV стадий без мутации в гене BRAF

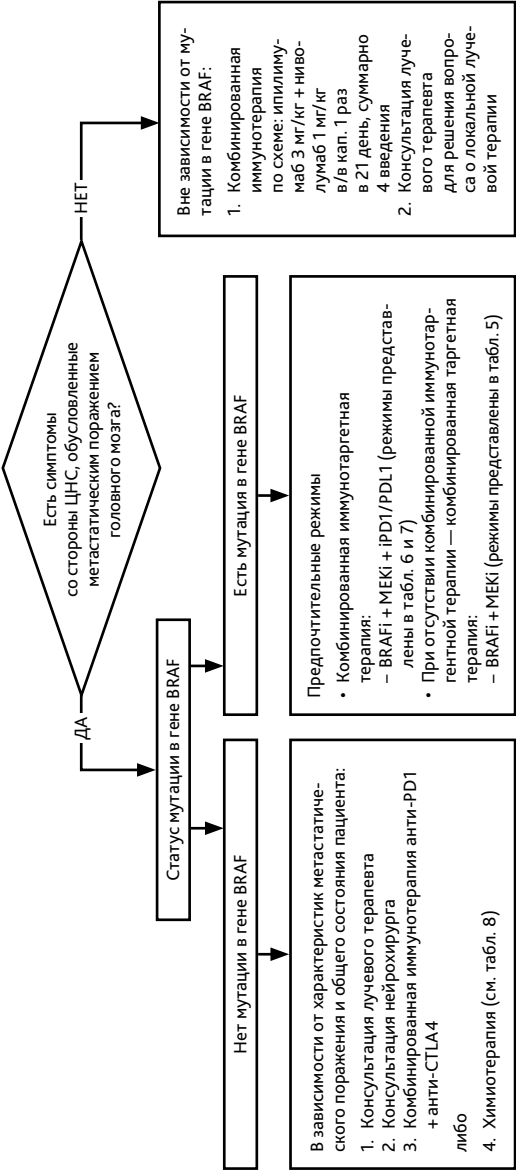


Рисунок 9. Рекомендуемый алгоритм лечения пациентов с метастазами в головной мозг

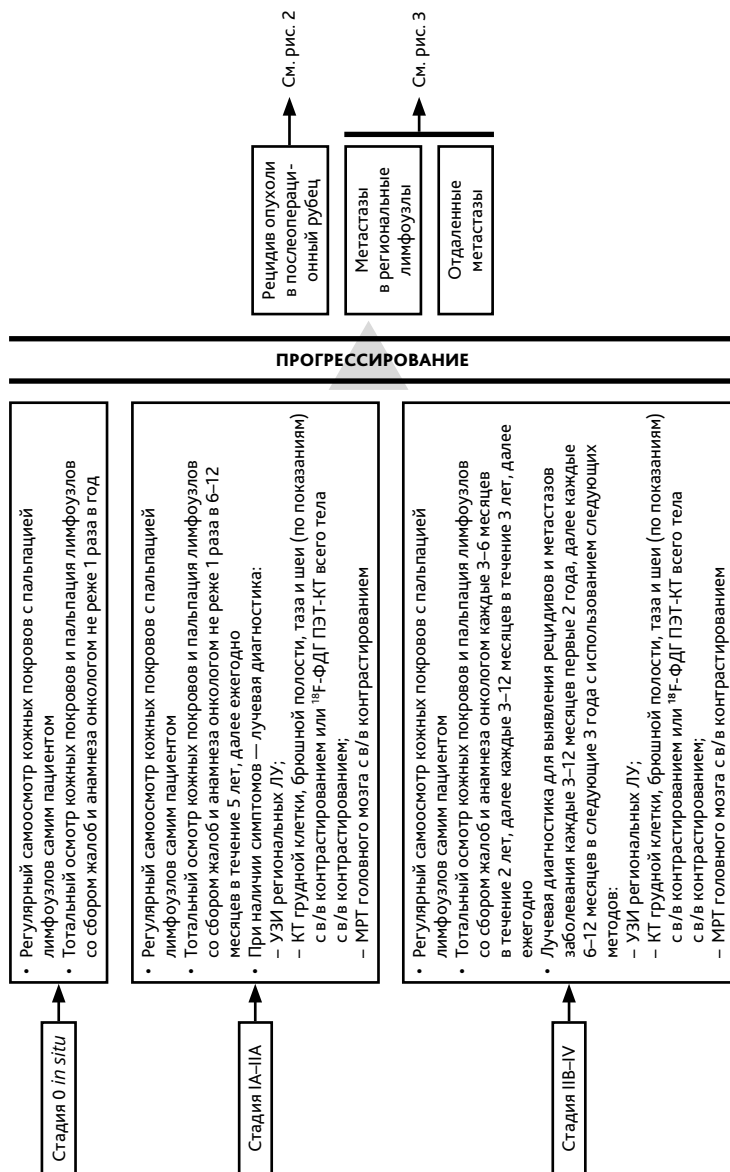


Рисунок 10. Рекомендуемый алгоритм наблюдения за пациентами с МК без признаков заболевания