

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

ПЕРВИЧНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Обязательное обследование

- физикальный осмотр, тщательное исследование кожных покровов и видимых слизистых с использованием дерматоскопии, пальпация периферических лимфатических узлов;
- рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекции (флюорография недопустима!);
- УЗИ периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза.

Дополнительные методы (при наличии показаний)

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

СТАНДАРТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Морфологическое подтверждение диагноза «меланома» является обязательным!

Стандарт гистологического исследования первичной опухоли:

- определение максимальной толщины опухоли в мм по Бреслоу;
- определение уровня инвазии по Кларку;
- указание о наличии или отсутствии изъязвления первичной опухоли;
- определение митотического индекса (количество митозов на 1 мм²) при толщине опухоли до 1 мм включительно;
- наличие транзиторных или сателлитных метастазов;
- нейротропизм;

- десмоплазия;
- оценка краев резекции на наличие опухолевых клеток.

Стандарт гистологического исследования метастазов меланомы в регионарные лимфоузлы:

- количество удаленных лимфатических узлов;
- количество пораженных лимфатических узлов;
- прорастание капсулы лимфатического узла (есть/нет).

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

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

СТАДИРОВАНИЕ

В настоящее время стадирование МК проводится согласно 7-му изданию TNM/UICC Классификации злокачественных опухолей 2009 года.

ЛЕЧЕНИЕ ЛОКАЛЬНЫХ СТАДИЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ (I-II)

Обязательное лечение:

- необходимо радикальное иссечение первичной опухоли в пределах здоровой ткани с краями резекции от границы опухоли:
 - 0,5 см для меланомы *in situ*;
 - 1,0 см при толщине опухоли по Breslow 1-2 мм;
 - 2,0 см при толщине опухоли > 2 мм;
- модифицированные варианты резекции возможны для сохранения функции при меланоме кожи пальцев или кожи ушной раковины;
- не рекомендуется рутинное выполнение профилактической лимфаденэктомии или проведение лучевой терапии на регионарные лимфатические узлы;
- биопсия сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) с последующей регионарной лимфаденэктомией при его поражении является необходимой процедурой при толщине опухоли > 1,5 мм, проводимой только в специализированных учреждениях;
- в отсутствие возможности выполнения БСЛУ следует максимально тщательно исследовать регионарные лимфоузлы, используя УЗИ для навигации на подозрительный лимфатический узел с последующей тонкоигольной пункцией и цитологическим исследованием;

- в настоящее время разработаны подходы к адьювантной терапии больных меланомой кожи высокого риска метастазирования [1]; при проведении лечения следует руководствоваться рекомендациями, приведенными в Приложении I (при отсутствии противопоказаний);
- в рутинной практике не рекомендуется использовать с профилактической целью химиотерапию.

ЛЕЧЕНИЕ МЕЛАНОМЫ КОЖИ III СТАДИИ

Обязательное лечение:

- адекватное иссечение первичной опухоли (если не было выполнено ранее);
- регионарная лимфаденэктомия должна выполняться всем пациентам;
- адьювантную иммунотерапию меланомы кожи следует проводить больным согласно рекомендациям, приведенным в Приложении I (при отсутствии противопоказаний) [1];
- приоритетным является участие пациентов в клинических исследованиях;
- проведение химиотерапии в адьювантном режиме не рекомендовано;
- профилактическая послеоперационная лучевая терапия на зону удаленных регионарных лимфоузлов может проводиться при их массивном поражении, характеризующимся:
 - вовлечением в опухолевый процесс 4 и более лимфатических узлов;
 - прорастанием метастаза за пределы капсулы лимфатического узла;
 - размерами пораженного лимфатического узла более 3 см.

ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

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

ЛЕЧЕНИЕ МЕЛАНОМЫ КОЖИ IV СТАДИИ И НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ III СТАДИИ

Обязательное лечение

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

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни, режим
Монотерапия	дакарбазин	1000 мг/м ²	в/в	1	21-28
Монотерапия	дакарбазин	250 мг/м ²	в/в	1-5	21-28
Монотерапия	темозолomid	200 мг/м ²	р.о. или в/в	1-5	28
Монотерапия	мюстофоран	100 мг/м ²	в/в	1, 8, 15	Далее интервал 5 недель и затем каждые 21 день
Монотерапия	араноза CCNU ломустин? интерферон?	500 мг/м ²	в/в	1-3	21

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

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

В рандомизированных исследованиях эти препараты продемонстрировали значительно более высокую частоту объективных ответов и статистически значимое преимущество в отношении общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования заболевания в сравнении с дакарбазином. На фоне приема вемурафениба отмечено также статистически значимое увеличение общей выживаемости в сравнении со стандартной химиотерапией. Учитывая особый профиль нежелательных явлений этих препаратов, в частности риск развития плоскоклеточного рака и других опухолей кожи и слизистых, лечение должно проводиться под контролем специалистов, имеющих опыт работы с этими препаратами. При подозрении на развитие плоскоклеточного рака или кератоакантомы необходимо их хирургическое удаление с последующим гистологическим исследованием, при этом терапия ингибиторами BRAF может быть продолжена.

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

- хирургическое удаление единичных очагов в головном мозге ± профилактическое облучение головного мозга;

- проведение стереотаксической радиохирургии, радиотерапии при единичных очагах размерами, не превышающими 3-4 см;
- темозоломид 150 мг/м² в 1-5 дни 28-дневного цикла, если ранее пациенту проводилась химиотерапия, и в дозе 200 мг/м² в том же режиме, если химиотерапия проводится впервые, или лечение производными нитрозомочевины (ломустин, кармустин, араноза, фотемустин).

Возможная терапия

- Хирургическое удаление метастазов может быть проведено в отдельных случаях у больных с хорошим соматическим статусом и изолированным опухолевым поражением. Также возможно удаление оставшихся опухолевых очагов при эффективности системной терапии.
- Радиохирургическое лечение.
- Возможности паллиативной лучевой терапии рассматриваются при наличии поражения головного мозга или при симптомном поражении костей, мягких тканей и лимфоузлов.
- Для пациентов с особым типом изолированного метастазирования в виде поражения кожи и/или мягких тканей конечности может быть рекомендован метод изолированной перфузии конечности, который выполняется в специализированных центрах.
- Проведение полихимиотерапии с включением дакарбазина, цисплатина, винкалалоидов, препаратов нитрозомочевины может увеличить частоту объективных ответов, но не приводит к увеличению времени до прогрессирования или выживаемости больных. При этом полихимиотерапия может быть использована у отдельных больных при наличии симптомных метастазов и при статусе ECOG ≤ 2. Применение химиоиммунотерапии (сочетание дакарбазина, цисплатина, винкалалоидов, препаратов нитрозомочевины с интерфероном-альфа и/или интерлейкином-2) сопровождается значительным увеличением частоты объективных ответов на лечение, увеличением времени до прогрессирования, но не продолжительности жизни больных. Ввиду токсичности данное лечение должно проводиться в специализированных центрах у отдельных больных.

НАБЛЮДЕНИЕ

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

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

Рекомендованы ежегодные физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов.

Больные с низким риском прогрессирования (I-IIA стадии)

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

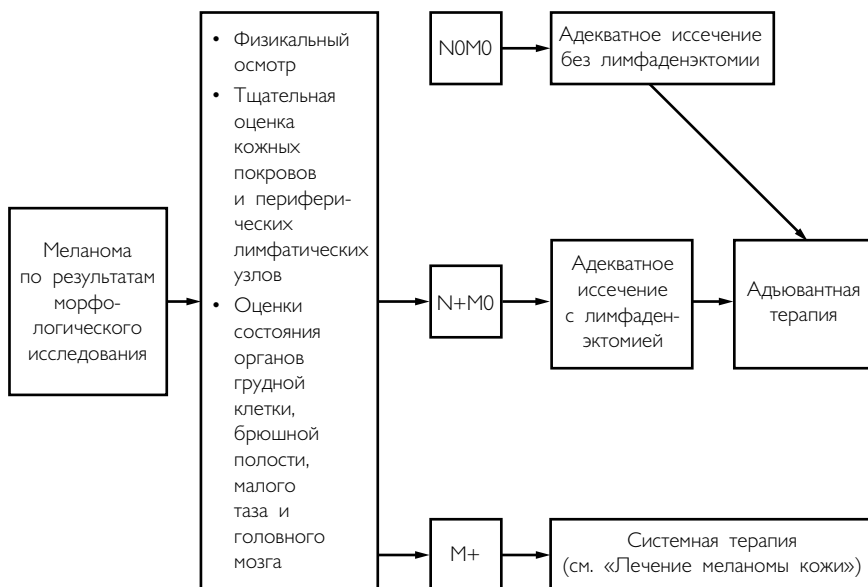
Больные с высоким риском прогрессирования заболевания (IIB-III стадий и IV стадии после удаления солитарных метастазов)

Наблюдение за данной группой больных, не имеющих клинических признаков заболевания, рекомендовано не реже 1 раза в 3 мес. в течение 2 лет, затем каждые 6 мес. в течение 3 лет, затем ежегодно. Обследование включает:

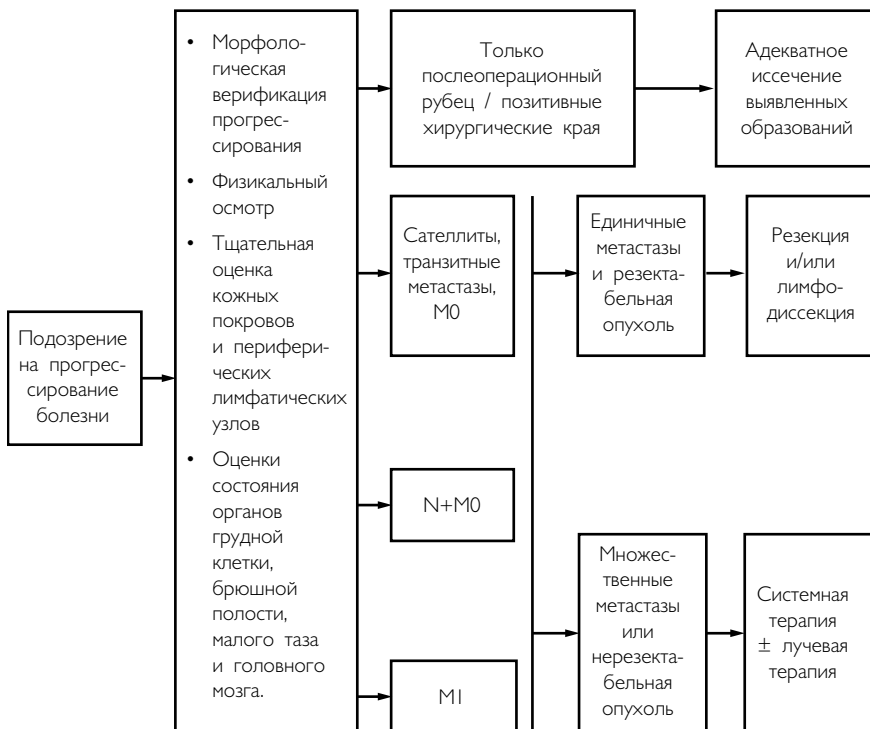
- физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов;
- инструментальное обследование (РГ ОГК, УЗИ органов брюшной полости, периферических и отдаленных лимфоузлов); по показаниям: КТ органов грудной клетки КТ/МРТ органов брюшной полости;
- у пациентов с впервые выявленными отдаленными метастазами рекомендовано выполнение КТ или МРТ головного мозга с в/в контрастированием для исключения метастатического поражения головного мозга.

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Алгоритм первичного обследования и лечения



Диагностика и лечение рецидивов заболевания



**Приложение I. Рекомендации по адъювантному лечению меланомы кожи
Российского экспертного совета по меланоме кожи [1]**

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

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

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