



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ
ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

ПРОЕКТ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

**Коллектив авторов (в алфавитном порядке):
Алиев М.Д., Бохян Б.Ю., Демидов Л.В., Иванов С.М., Самойленко И.В., Трофимова
О.П., Харатишвили Т.К., Харкевич Г.Ю.**

Москва 2014

Используемые сокращения: меланома кожи (МК), ультрафиолетовое излучение (УФИ), дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), биопсия сторожевого лимфатического узла (БСЛУ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ)

Меланома кожи – злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, которая развивается из трансформированных меланоцитов, расположенных преимущественно в коже. Помимо кожной формы меланомы, составляющей более 90%, существуют также внекожные формы опухоли, к которым относят меланому слизистых (желудочно-кишечный тракт, гениталии, полость носа и носовые пазухи), оболочек головного и спинного мозга, глазную меланому. В связи с выраженным преобладанием в структуре меланомы кожной формы последняя является наиболее изученной с точки зрения прогноза и возможностей лечения.

Эпидемиология

Современные эпидемиологические исследования четко установили стремительный рост заболеваемости меланомой кожи в разных странах, в т. ч. и в России, что позволяет рассматривать этот факт как общемировую тенденцию.

В 2012 году в России МК заболели 8 723 человека. По сравнению с другими странами заболеваемость МК в России остается пока не очень высокой (3,97 заболевших на 100 000 населения), хотя мировые тенденции ее роста также прослеживаются. Так, за 10 лет (2002-2012 г.г.) прирост заболеваемости составил 20,7%. В 2012 году умерли от МК в России 3419 человек. Стандартизованный показатель смертности оказался равным 1,5 на 100 000 населения. Прирост смертности за период 2002-2012 г.г. составил 14,7%.

Этиология и патогенез

Основным внешне-средовым этиологическим фактором рака кожи, включая и МК, считается УФИ, которое: 1) обладает прямым повреждающим действием на ДНК; 2) вызывает образование активированных молекул кислорода, что также может приводить к повреждению ДНК и других клеточных структур; 3) вызывает местную иммуносупрессию, т.о. блокирует естественную противоопухолевую защиту.

Развитие туризма, изменения стиля жизни, тенденции моды привели к тому, что значительно увеличилось суммарное время и площадь воздействия УФИ на кожу человека, эволюционно к этому не адаптированную. При этом решающее значение может иметь характер получения УФИ (периодически получаемые высокие дозы УФИ имеют наиболее четко установленную связь с развитием МК) и возраст начала воздействия УФИ.

Тот факт, что МК может возникать на защищенных от УФИ участках кожи, предполагает существование и других этиологических факторов.

Среди факторов риска МК настоящее время выделяют:

- семейное накопление случаев меланомы у близких родственников
- иммуносупрессия
- фототип кожи I-II по Фитцпатрику(светлая кожа, склонность к солнечным ожогам)
- светлые/рыжие волосы, голубые глаза
- большое количество приобретенных меланоцитарных невусов на коже;
- наличие атипичных и крупных врожденных меланоцитарных невусов;
- три и более эпизодов тяжелых солнечных ожогов кожи, полученные в детском и подростковом возрасте

- использование искусственных источников УФИ (соляриев), особенно в возрасте до 30 лет

Клинические признаки и симптомы

Ранняя диагностика МК является важнейшим условием эффективного лечения, однако для врачей, не обладающих соответствующим опытом, она может представлять серьезную проблему. Несмотря на локализацию МК в областях, доступных визуальному осмотру, остается значительным число больных, которые обращаются за помощью на запущенных стадиях болезни, к которым относят: местно-распространенный процесс, вовлечение регионарных лимфатических коллекторов, наличие отдаленных метастазов.

Меланома может развиваться как на фоне предсуществующего невуса, так и на неизменной коже (30-70%). Выделяют следующие признаки злокачественной трансформации пигментных образований кожи (метод ABCDE):

A (asymmetry) – асимметричная форма образования

B (borders) – неправильные, нечеткие очертания (границы)

C (color) – разнородная окраска

D (diameter)– диаметр образования, превышающий 6 мм

E (evolution) – эволюция/развитие (изменения, происходящие в пигментном образовании) – **наиболее специфичный!**

Следует помнить однако, что ни один из вышеперечисленных признаков не является ранним, поэтому **любое пигментное образование**, которое продемонстрировало изменение формы, размеров или характера пигментации, **должно быть в обязательном порядке осмотрено специалистом** (онкологом, дерматологом), занимающимся диагностикой МК. Дополнительно к визуальному осмотру рекомендовано проведение дерматоскопии, повышающей эффективность диагностики первичной меланомы. **Окончательный диагноз первичной МК устанавливается на основании результатов гистологического исследования.**

Методы обследования

1. Обязательное обследование:

- физикальный осмотр, тщательное исследование кожных покровов и видимых слизистых, а также 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;
- пациентам с III и IV стадиями заболевания целесообразно определение наличия мутации в гене BRAF в позиции V600 (анализ целесообразно проводить в образцах метастатической опухоли, при их отсутствии допускается использование блоков первичной опухоли).
-

2. Дополнительные методы (при наличии показаний):

- КТ органов грудной клетки;
- 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).

Стадирование

В настоящее время стадирование МК проводится согласно 7 изданию TNM/UICC Классификации злокачественных опухолей 2009 года (Табл.1-2). В соответствии с требованиями этой классификации следующие критерии должны использоваться для определения стадии заболевания: для первичной МК – толщина первичной опухоли, наличие или отсутствие ее изъязвления, уровень инвазии по Кларку при толщине опухоли менее 1 мм; для метастазов в регионарные лимфоузлы – количество пораженных лимфоузлов, характер поражения (макро/микро), наличие или отсутствие изъязвления первичной опухоли; для отдаленных метастазов – их локализация и уровень ЛДГ.

Стандарты гистологического исследования

При проведении гистологического исследования первичной меланомы кожи должны быть указаны следующие характеристики:

1. определение максимальной толщины опухоли в мм по Бреслоу
2. определение уровня инвазии по Кларку
3. наличие или отсутствие изъязвления первичной опухоли
4. определение митотического индекса (количество митозов на 1 мм²) при толщине опухоли до 1 мм включительно
5. наличие транзиторных или сателлитных метастазов
6. оценка краев резекции на наличие опухолевых клеток.

При проведении гистологического исследования метастазов меланомы в регионарные лимфоузлы должно быть указано:

1. Количество удаленных лимфатических узлов
2. Количество пораженных лимфатических узлов
3. Прорастание капсулы лимфатического узла (есть/нет)

Таблица 1 Объединенная TNM/UICC система стадирования меланомы кожи (7 издание, 2009 г.)

Критерий	Определение	
<i>pT — первичная опухоль</i>		
pT_x	Толщина не определена	
pT₀	Без признаков роста опухоли	
pT_{is}	Меланома in situ	Уровень инвазии I (атипичная меланоцитарная гиперплазия, выраженная меланотическая дисплазия, неинвазивная злокачественная опухоль)
pT₁	≤1,0 мм	pT _{1a} : без изъязвления и уровень инвазии по Кларку II-III pT _{1b} : с изъязвлением и уровень инвазии по Кларку IV-V

pT₂	1,01–2,0 мм	pT _{2a} : без изъязвления pT _{2b} : с изъязвлением
pT₃	2,01–4,0 мм	pT _{3a} : без изъязвления pT _{3b} : с изъязвлением
pT₄	>4,0 мм	pT _{4a} : без изъязвления pT _{4b} : с изъязвлением
N — регионарные лимфоузлы		
pN_x	Недостаточно данных для оценки состояния л/у	
pN₀	Нет метастазов в лимфоузлах	
pN₁	Метастаз в 1 лимфоузле	N _{1a} : Определяется только микроскопически N _{1b} : Определяется макроскопически (клинически)
pN₂	Метастазы в 2–3 лимфоузлах	N _{2a} : Определяются только микроскопически N _{2b} : Определяются макроскопически (клинически) N _{2c} : Транзиторные метастазы/сателлиты без регионарных метастазов
pN₃	Метастазы в 4-х и более л/у или конгломерат лимфатических узлов или транзиторные метастазы/сателлиты с регионарными метастазами	
M — отдаленные метастазы		
M₁	M _{1a} : метастазы в коже, подкожно-жировой клетчатке или нерегионарных лимфоузлах, нормальный уровень ЛДГ M _{1b} : легкие, нормальный уровень ЛДГ M _{1c} : другие органы или любая локализация с повышением уровня ЛДГ	

Таблица 2 Группировка по стадиям

Стадия IA	T _{1a}	N ₀	M ₀
Стадия IB	T _{1b}	N ₀	M ₀
	T _{2a}	N ₀	M ₀
Стадия IIА	T _{2b}	N ₀	M ₀
	T _{3a}	N ₀	M ₀
Стадия IIВ	T _{3b}	N ₀	M ₀
	T _{4a}	N ₀	M ₀
Стадия IIС	T _{4b}	N ₀	M ₀
Стадия IIIА	T _{1-4a}	N _{1a, 2a}	M ₀
Стадия IIIВ	T _{1-4b}	N _{1a, 2a}	M ₀
	T _{1-4a}	N _{1b, 2b, 2c}	M ₀
Стадия IIIС	T _{1-4b}	N _{1b, 2b, 2c}	M ₀
	T любое	N ₃	M ₀
Стадия IV	T любое	N любое	M ₁

Лечение локальных стадий заболевания (I-II)

Обязательным этапом лечения локальной МК является адекватное иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей. Выбор отступа формируется на основании результатов морфологического исследования, а именно толщины первичной опухоли. Это подразумевает на практике выполнение сначала эксцизионной биопсии пигментного образования с отступом не более 0,5 см. В случае подтверждения диагноза МК рубец после биопсии иссекается с большим

отступом. Если эксцизионная биопсия не проводится из-за очевидности диагноза, отступы от видимых краев опухоли никогда не следует расширять более чем на 3 см, т.к. без точных знаний микростадии это будет приводить к излишним манипуляциям, связанным с закрытием п/о раны (например, различным видам сложной пластики).

Сегодня общепринятыми отступами для уже установленной стадии являются следующие::

- 0,5 см для меланомы in situ;
- 1,0 см при толщине опухоли по Breslow 1-2 мм;
- 2,0 см при толщине опухоли >2 мм.

Модифицированные варианты резекции возможны для сохранения функции при акральных локализациях МК. Не рекомендуется рутинное выполнение профилактической лимфаденэктомии или проведение лучевой терапии на неизмененные регионарные лимфатические узлы. Также не рекомендуется проведение лучевой терапии на зону удаленной первичной опухоли.

Биопсия сторожевого лимфатического узла с последующей регионарной лимфаденэктомией при его поражении рекомендуется при толщине опухоли ≥ 1 мм; эта процедура проводится 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 тонкоигльной пункцией и цитологическим исследованием.

В настоящее время единственным научно-обоснованным методом адьювантного (профилактического) лечения МК неблагоприятного прогноза является использование препаратов рекомбинантного интерферона альфа 2. В настоящее время прогностически неблагоприятными являются стадии: IIВ и IIС. При проведении лечения следует руководствоваться рекомендациями, приведенными в таблице 3 (при отсутствии противопоказаний). В рутинной практике не рекомендуется использовать с профилактической целью химиотерапию, а также выполнять профилактическое удаление регионарных лимфоузлов.

Лечение меланомы кожи III стадии

Хирургическое удаление метастазов МК в регионарные лимфоузлы является обязательным компонентом лечения. При наличии первичной опухоли ее удаление проводится одномоментно в соответствии с приведенными выше рекомендациями по хирургическому отступу.

Всех пациентов с регионарными метастазами относят к группе неблагоприятного прогноза, в связи с чем им рекомендуется проводить адьювантную иммунотерапию согласно рекомендациям, приведенным в таблице 3 (при отсутствии противопоказаний). В рутинной практике не рекомендуется использовать с профилактической целью химиотерапию.

Профилактическая послеоперационная лучевая терапия на зону удаленных регионарных лимфоузлов может быть рекомендована отдельным пациентам при:

- уровне ЛДГ, не превышающем более, чем в 1,5 раза верхнюю границу нормы, И
- прорастании капсулы лимфоузла И

- поражении ≥ 1 лимфатических узлов любого размера с локализацией в околоушной области
- поражении ≥ 2 шейных лимфатических узлов и/или при размерах л/узла ≥ 3 см
- поражении ≥ 2 аксиллярных лимфатических узлов и/или при размерах л/узла ≥ 4 см
- поражении ≥ 3 паховых лимфатических узлов и/или при размерах л/узла ≥ 4 см.

При планировании лучевой терапии в рутинной практике следует использовать режим облучения РОД 2,5-3Гр до СОД 50 – 60 иГр на оперированный лимфатический коллектор.

С паллиативной целью лучевая терапия может проводиться при нерезектабельных метастазах в лимфатические узлы.

Лечение меланомы кожи нерезектабельной III и IV стадии

У пациентов с впервые выявленными отдаленными метастазами рекомендовано выполнение КТ или МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием для исключения его метастатического поражения.

В качестве первой линии терапии метастатической меланомы могут быть использованы следующие режимы:

- Дакарбазин 1000 мг/м² в/в каждые 3 недели
- Дакарбазин 250 мг/м² в/в в 1-5 дни каждые 3 недели
- Темозоломид 200 мг/м² *per os или в/в* с 1 по 5 дни каждые 4 недели
- Фотемустин 100 мг/м² в/в в 1, 8, 15 дни, далее интервал 5 недель, при отсутствии прогрессирования введения препарата продолжают каждые 3 недели
- Араноза 500 мг/м² в/в в 1-3 дни каждые 3 недели

Пациентам, имеющим в опухоли активирующую мутацию BRAF V600, целесообразно назначение препаратов из группы ингибиторов BRAF-киназ: вемурафениба и дабрафениба.

Схема приема вемурафениба: 960 мг 2 раза в день ежедневно

Схема приема дабрафениба: 150 мг 2 раза в день ежедневно

Лечение проводится до прогрессирования или развития выраженных токсических явлений.

В рандомизированных клинических исследованиях эти препараты продемонстрировали значительно более высокую частоту объективных ответов и статистически значимое преимущество в отношении 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 плоско-клеточного рака или кератоакантомы необходимо их хирургическое удаление с последующим гистологическим исследованием, при этом терапия ингибиторами BRAF может быть продолжена. Определение мутаций BRAF V600 в опухолевой ткани должно проводиться в сертифицированных лабораториях.

Стандартного лечения для второй и последующих линий терапии не существует. Приоритетным является включение больных метастатической меланомой в клинические исследования.

Проведение полихимиотерапии с включением дакарбазина, производных платины, нитрозомочевины и винкаалкалоидов приводит к повышению эффективности лечения, однако не улучшает общую выживаемость больных в сравнении с монорежимами. Полихимиотерапия может использоваться у отдельных больных, имеющих симптомные метастазы, с ECOG статусом ≤ 2 . Ниже приведены наиболее часто используемые схемы лечения (см. табл.4).

Таблица 4 Схемы полихимиотерапии, используемые в лечении метастатической меланомы кожи

Название режима	Схема лечения
CVD	Дакарбазин 800 мг/м ² в/в в 1 день Цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1-4 дни Винбластин 2,0 мг/м ² в/в в 1-4 дни Интервал между курсами 3-4- недели
BOLD	Блеомицин 15 мг в/в в 1 и 4 дни, интервал 3-4 недели Винкристин 1 мг/м ² в/в в 1 и 5 дни, интервал 3-4 недели Дакарбазин 200 мг/м ² в/в в 1-5 дни, интервал 3-4 недели Ломустин 80 мг/м ² <i>per os</i> в 1 день, интервал 6 недель

Биохимиотерапия (сочетание химиотерапии с ИФН α и/или интерлейкином 2) сопровождается значительным увеличением частоты объективных ответов, однако не приводит к улучшению общей выживаемости больных метастатической МК. Учитывая высокую токсичность биохимиотерапии, это лечение должно проводиться в рамках клинических исследований в специализированных центрах.

Для пациентов с особым типом изолированного метастазирования в виде поражения кожи и/или мягких тканей конечности может быть рекомендован метод изолированной перфузии конечности, который выполняется в специализированных центрах (ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» МЗ РФ).

Использование фотодинамической терапии для лечения локальных, местно-распространенных или генерализованных форм меланомы не рекомендуется в рутинной клинической практике в связи с отсутствием убедительных данных, подтверждающих эффективность этого метода при меланоме кожи.

Хирургическое удаление метастазов может быть проведено в отдельных случаях у больных с хорошим соматическим статусом и изолированным опухолевым поражением. Возможно удаление оставшихся опухолевых очагов на фоне эффективной системной терапии. Хирургический метод также может использоваться в лечении симптомных метастазов, вызывающих компрессию

спинного мозга, угрозу кровотечения, нарушение опорной функции при патологических переломах длинных трубчатых костей.

Лучевая терапия у больных с метастатической меланомой проводится с паллиативной целью (например, обезболивание при метастатическом поражении костей, мягких тканей и лимфоузлов).

При метастатическом поражении костей с паллиативной целью возможно проведение лучевой терапии с РОД 4Гр до СОД 28-32Гр, при солитарном поражении возможно подведение более высоких доз, но без превышения уровня толерантности спинного мозга.

В отдельных специализированных центрах возможно проведение стереотаксической радиотерапии/радиохирургии при метастатическом поражении головного мозга с или без последующего лучевого воздействия на весь объём головного мозга.

При метастатическом поражении головного мозга могут рассматриваться следующие лечебные подходы в зависимости от симптомов заболевания, количества и локализации метастазов:

- Хирургическое удаление солитарных метастазов +/- профилактическое облучение головного мозга (РОД-3Гр, СОД-30Гр)
- Проведение стереотаксической радиохирургии при единичных очагах размерами, не превышающими 3-4 см
- Химиотерапия: Темозоломид 200 мг/м² (если препарат назначен в 1 линии лечения) или 150 мг/м² (если ранее уже проводилась химиотерапия) *per os или в/в* с 1 по 5 дни каждые 4 недели или терапия производными нитрозомочевины (ломустин, мюстофоран, араноза)

Не существует оптимального режима терапии больных с метастатическим поражением головного мозга. Выбор тактики лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга целесообразно проводить на междисциплинарном консилиуме с участием онколога-химиотерапевта, нейрохирурга и лучевого терапевта.

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

1. для больных с очень низким риском прогрессирования заболевания (стадии 0) – ежегодные физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов;
2. для больных с низким риском прогрессирования (I-IIА стадии) – физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов каждые 6 месяцев в течение 5 лет, затем ежегодно; проведение инструментального обследования – только по показаниям;

3. для больных с промежуточным и высоким риском прогрессирования заболевания (IIВ-III стадий и IV стадии после удаления солитарных метастазов), не имеющих клинических признаков заболевания – обследование не реже 1 раза в 3 месяца в течение 2 лет, затем каждые 6 месяцев в течение 3 лет, затем ежегодно. Обследование включает:

- физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов;
- инструментальное обследование (рентгенография органов грудной полости, УЗИ органов брюшной полости, периферических и отдаленных лимфоузлов);
- по показаниям – КТ органов грудной полости, КТ/МРТ органов брюшной полости, КТ/МРТ головного мозга.

Таблица 3 Алгоритм назначения адъювантной иммунотерапии пациентам МК с неблагоприятным прогнозом ^{1) 2) 3)}

Стадия	TNM	Риск	Рекомендуемое адъювантное лечение
IA	T1a	низкий	Адъювантное лечение не рекомендуется
IB	T1b		
IIA	T2a		
	T2b		
	T3a		
IIB	T3b	Промежуточный	А. ИФН альфа 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		
IIIC	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 5 млн Ед п/к × 3 р/нед. × 12 мес.
IIIA	N1a-N2a, при T1-4a	Промежуточный	А. ИФН альфа 5млн 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 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 5 млн п/к Ед × 3 р/нед. × 12 мес.
	N1b- N2b при T1-4a		
IIIC	N1b-N2b при T1-4b		
	N3		
IV	M1a-c	Сверхвысокий	Эффективность адъювантного лечения не доказана

- 1) 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
- 2) Пациентам всех групп следует предлагать участие в клинических исследованиях при их наличии
- 3) Учитывая возможную токсичность высоких доз интерферона альфа (преимущественно при в/в введении) рекомендуется проводить эту терапию в условиях специализированных онкологических учреждений, обладающих соответствующим опытом