

Меланома кожи и слизистых оболочек: клиническая рекомендация 2025 года

Минздрав РФ обновил клинрекомендации по ведению пациентов с меланомой кожи и слизистых оболочек. С 01.01.2025 врачи обязаны применять их в клинической практике.

Категория возрастная взрослые, дети

Диагнозы МКБ-10 и Диагнозы МКБ-11 - в конце статьи.

Шкала убедительности и доказательности

Доказательность

- 1** Для методов диагностики: систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа. Для методов профилактики, лечения и реабилитации: систематический обзор РКИ с применением мета-анализа.
- 2** Для методов диагностики: отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа. Для методов профилактики, лечения и реабилитации: отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа.
- 3** Для методов диагностики: исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования. Для методов профилактики, лечения и реабилитации: нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования.
- 4** Для методов диагностики: несравнительные исследования, описание клинического случая. Для методов профилактики, лечения и реабилитации: несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования случай-контроль.

5 Для методов диагностики: имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов. Для методов профилактики, лечения и реабилитации: имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов.

Убедительность

A Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными).

B Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными).

C Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными).

Краткая информация

Определение

Меланома кожи – это качественная опухоль нейроэктодермального происхождения, исходящая из меланоцитов (пигментных клеток) кожи.

В некоторых случаях при наличии отдаленных метастазов первичный очаг на коже (или в других органах) не может быть обнаружен (например, вследствие так называемой спонтанной регрессии первичной опухоли или удаления очага во время медицинской или косметологической манипуляции без морфологического исследования) – такую болезнь следует называть метастазами меланомы без выявленного первичного очага. С учетом того, что меланоциты в норме представлены в различных органах (включая слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, половых путей, мозговые оболочки, сосудистую оболочку глаза и др.), первичная опухоль (меланома) может возникнуть в любом из этих органов. В этом случае опухоль следует называть меланомой соответствующего органа, например меланомой слизистой оболочки подвздошной кишки или меланомой сосудистой

оболочки глаза.

Этиология и патогенез

Не существует единого этиологического фактора для развития меланомы. Самым значимым фактором риска спорадических (ненаследственных) форм меланомы кожи следует считать воздействие на кожу ультрафиолетового излучения типа В (длина волны 290–320 нм) и типа А (длина волны 320–400 нм). При этом чувствительность кожи к ультрафиолетовому воздействию различается у людей и может быть классифицирована на 6 типов, где 1-й и 2-й отличаются наибольшей чувствительностью (и, соответственно, вероятностью возникновения солнечного ожога), а 5-й и 6-й – наименьшей [3]. Другими факторами риска также считают наличие более 10 диспластических невусов, наличие более 100 обычных приобретенных невусов, рыжие волосы (как правило, сопряжено с I фототипом кожи), интенсивное периодически повторяющееся воздействие солнечного ультрафиолета (солнечные ожоги) в детстве [4-6]. Эпидемиологические данные показывают, что риск меланомы, связанный с ультрафиолетовым облучением, самый высокий у людей с прерывистым воздействием солнца и солнечными ожогами в детстве [7]. Также следует отметить такие факторы риска, как наличие гигантского или крупного врожденного невуса (площадью более 5 % площади поверхности тела), семейный анамнез меланомы кожи, личный анамнез меланомы кожи, синдром диспластических невусов, использование PUVAPUVA(psoralen + UVA treatment) ПУВА- терапия; ультрафиолетовая фототерапия в комбинации с псораленом-терапии (по поводу псориаза и других хронических дерматозов), пигментная ксеродерма, врожденный или приобретенный иммунодефицит (например, после трансплантации органов или других заболеваний, связанных с необходимостью принимать иммуносупрессоры) [8]. Факторы риска меланомы других локализаций (например, меланомы слизистых оболочек, меланомы акральных локализаций, увеальной меланомы) изучены недостаточно [9-12].

Большинство случаев меланомы у детей являются спорадическими, чаще связаны с ультрафиолетовым излучением (УФ), и по своим биологическим характеристикам этот вариант меланомы наиболее близок к меланоме у взрослых [13,14].

Этиология меланомы кожи у детей является предметом обсуждений. Вполне вероятно, что существует взаимодействие наследуемых факторов и факторов окружающей среды. Есть, однако, несколько известных факторов риска у детей, к которым, в том числе, относят и врожденный гигантский меланоцитарный невус (ВГМН) [15], ретинобластому, пигментную ксеродерму и случаи семейной меланомы [16], врожденный или приобретенный иммунодефицит (например, после трансплантации органов или других заболеваний, связанных с необходимостью принимать иммуносупрессоры) [8].

Например, в исследовании подростков в возрасте 15–19 лет было выявлено, что риск развития

меланомы в 34 раза выше у детей с наличием 100+ невусов на коже и в 15 раз выше у детей с наличием 10+ крупных невусов диаметром > 5 мм. [13,17] В исследовании, проведенном в Австралии, были обследованы дети младше 15 лет. В этом исследовании Whiteman et al. обнаружили, что наличие многочисленных невусов, веснушек на лице, повышенная чувствительность к ультрафиолетовому воздействию кожных покровов и меньшая способность к загару свидетельствуют о более высокой частоте развития меланомы [18].

Меланома у детей традиционно подразделяется на три основных варианта, которые отличаются друг от друга этиологически, механизмами канцерогенеза и клиническим течением [19,20]:

1. Меланома, возникшая на фоне ВГМНВГМНВрожденный гигантский меланоцитарный невус [21] – редкий вариант меланомы с наиболее неблагоприятным прогнозом;
2. Спитцоидная (Spitzoid) меланома – на ее долю приходится примерно половина случаев всех меланом у подростков, и она характеризуется благоприятным течением;
3. Меланома кожи, возникшая de novo – порядка 40-50% всех меланом кожи у детей, характеризуется узловым типом роста и агрессивным течением, по своим биологическим и молекулярно-генетическим характеристикам близка к меланоме кожи взрослых. Различие между этими подтипами важно для понимания, потому что существуют свои факторы риска и морфологические характеристики.

Меланома кожи, возникшая de novo, демонстрирует генетическое сходство с меланомой кожи у взрослых и в 40-60% случаев встречается мутация в гене BRAF. Меланома, возникающая на фоне ВГМН, имеет более низкую частоту, связанных с ультрафиолетом, мутаций.

Некоторые механизмы канцерогенеза при меланоме были изучены in vitro и in vivo: способность ультрафиолетового излучения индуцировать и стимулировать рост меланомы также была показана на нескольких моделях животных. Ультрафиолетовое излучение может способствовать меланомагенезу через различные пути. Мутации, характерные для ультрафиолетового облучения (особенно мутации, индуцированные ультрафиолетовым излучением типа В), встречаются в генах, участвующих в развитии меланомы. Ультрафиолетовое излучение инактивирует белок-супрессор опухолей p16INK4A, тем самым способствуя прогрессированию меланомы. Ультрафиолетовое излучение уменьшает экспрессию Е- и Р-кадгерина как на нормальных, так и на злокачественных меланоцитах, повышая передачу сигналов В-катенина, что способствует появлению злокачественного фенотипа у меланоцитов, а также нарушает клеточную адгезию, что, в свою очередь, позволяет клеткам меланомы отсоединяться от соседних кератиноцитов, тем самым способствуя инвазивному фенотипу [7].

Эпидемиология

В 2023 г. в Российской Федерации меланомой кожи заболело 13270 человек [22]. В 2023 г. грубый показатель заболеваемости (оба пола) составил 9,07 на 100 000 населения (в 2019 – 6,94), стандартизованный – 5,15 на 100 000 населения (в 2019 – 4,89)[22]. Стандартизованный показатель заболеваемости составил 4,94 и 5,47 на 100 000 населения у мужчин и женщин соответственно. В структуре заболеваемости меланомой кожи в 2023 г. составила 1,7 % у мужчин и 2,2 % у женщин. Среднегодовой темп прироста грубого показателя заболеваемости за 10 лет составил 3,28% у мужчин и 2,61% у женщин. Средний возраст заболевших оказался равным 61,9 года (оба пола), 61,5 года (мужчины), 62,1 года (женщины) [22].

В 2023 г. от меланомы кожи в России умерло 1539 мужчин и 1552 женщины, грубый показатель смертности (оба пола) – 2,09 на 100 000 населения (2,45 – в 2019), стандартизованный – 1,13 на 100 000 населения (1,44 у мужчин и 0,94 у женщин)[22]. Среднегодовой темп прироста смертности на интервале 2013-2023 годы оказался отрицательными -1,33% (снижение смертности на 12,3% за 10 лет – грубый показатель и 24,93% стандартизованный показатель).

Средний возраст умерших – 65,6 года (оба пола), 64,4 года (мужчины), 66,7 года (женщины) [22].

В 2023 г. было зарегистрировано следующее распределение заболевших по стадиям: стадия I – 42,5 %, стадия II – 37,8 %, стадия III – 10,8 %, стадия IV – 7,9 %, стадия не установлена у 1,0 %. Среди впервые заболевших активно заболевание выявлено у 27,8 %. Летальность на 1-м году составила 6,9 % (в сравнении с 12,3% в 2013 г)[23].

Под наблюдением на конец 2022 г. состояли 106 061 пациента (72,7 на 100 000 населения), из них 5 лет и более наблюдались 65 123 пациента (61,4%). Индекс накопления контингентов составил 10,0, а летальность – 2,8 % (в сравнении с 4,3 % в 2011 г.). При этом, согласно имеющимся отчетным формам, в 2022 г. 88,5 % пациентов меланомой кожи (среди тех, кто подлежал радикальному лечению) получили только хирургическое лечение [23].

Меланома является одной из самых агрессивных форм опухолей кожи и является второй по значимости причиной ЗНО у подростков и молодых людей в возрасте 15–29 лет [24]. Заболеваемость меланомой резко возрастает с возрастом с 1,1 на миллион в возрасте от 1 до 4 лет до 10,4 на миллион в возрасте от 15 до 19 лет [25]. С 1970-х годов заболеваемость меланомой у детей увеличилась со среднегодовым процентным изменением на 2–2,9% [16,26,27]. Однако обновленные анализы базы данных SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) демонстрируют снижение общих тенденций в период с 2000 по 2010 год [28,29]. По данным базы SEER, ежегодно в США заболевает 4 ребенка на 1 миллион населения, и большинство детей находится в возрасте старше 10 лет [30].

Кэмпбелл и соавторы отметили снижение заболеваемостью меланомой у детей на 11,6% в год в возрасте до 20 лет в период с 2004 по 2010 годы [29]. Существуют также различия по полу: у лиц женского пола наблюдается несколько более высокий уровень заболеваемости [29]. У девочек старше 4 лет чаще встречается меланома нижней части туловища, а у мальчиков старше 10 лет - меланома в области головы и шеи [26].

В 2022 г. в Российской Федерации меланомой кожи до 19 лет (0-19 лет) заболели – 35 пациентов [31,32], при этом до 14 лет – только 4 пациента (2 девочки и 2 мальчика) – см. также ([Таблица 1](#)). В структуре заболеваемости меланома кожи в 2023 г. составила менее 1 % и мальчиков и у девочек в обеих возрастных группах, и только в группе подростков 15-19 лет составила 2,3% [31,32].

У 2023 году в возрасте 0-19 лет от меланомы кожи умерло 4 пациентов (3 мальчиков и 1 девочка), при этом в возрасте до 5 лет не было зарегистрировано ни одной смерти от меланомы. В таблице ниже (см. [Таблица 2](#)) приведены данные по заболеваемости меланомой у детей в России в 2023 году [31,32].

Таблица 1. Заболеваемость меланомой кожи в России по полу и возрасту среди детей в 2023 году

*Кликните на изображение, чтобы увеличить.

Пол/ возраст	0-4	5-9	10-14	15-19
Оба пола	1 (0,01 на 100 тыс)	0 (0,00 на 100 тыс)	3 (0,03 на 100 тыс)	31 (0,4 на 100 тыс)
Мальчики	0 (0,00 на 100 тыс)	0 (0,00 на 100 тыс)	2 (0,00 на 100 тыс)	14 (0,38 на 100 тыс)
Девочки	1 (0,03 на 100 тыс)	0 (0,00 на 100 тыс)	1 (0,02 на 100 тыс)	21 (0,56 на 100 тыс)

Таблица 2. Смертность от меланомы кожи в России по полу и возрасту среди детей в 2023 году

*Кликните на изображение, чтобы увеличить.

Пол/ возраст	0-4	5-9	10-14	15-19
Оба пола	0 (0,01 на 100 тыс)	1 (0,01 на 100 тыс)	1 (0,01 на 100 тыс)	2 (0,03 на 100 тыс)
Мальчики	0 (0,00 на 100 тыс)	0 (0,00 на 100 тыс)	1 (0,02 на 100 тыс)	2 (0,05 на 100 тыс)
Девочки	1 (0,03 на 100 тыс)	1 (0,02 на 100 тыс)	0 (0,00 на 100 тыс)	0 (0,05 на 100 тыс)

Классификация

Международная гистологическая классификация

Международная гистологическая классификация меланоцитарных опухолей кожи [34]:

Меланоцитарные опухоли кожи, эпизодически подвергающейся солнечному воздействию:

- меланома на коже с низким кумулятивным солнечным повреждением (поверхностно-распространяющаяся меланома): 8743/3
 - простое лентиго и лентигозный меланоцитарный невус 8742/0 (новый код)
 - пограничный невус 8740/0
 - сложный невус 8760/0
 - дермальный невус 8750/0
 - диспластический невус 8727/0
 - пятинстый невус (nevus spilus) 8720/0
 - невус особых локализаций (молочной железы, подмышечной области, волосистой части головы и уха):
 - гало-невус 8723/0
 - невус Мейерсона 8720/0
 - рецидивирующий невус
 - глубокопенетрирующий невус 8720/0
 - пигментированная эпителиодная меланоцитома 8780/1 (новый код)
 - комбинированный невус, включая невус/меланоцитому с инактивацией ВАР1 8720/0

Меланоцитарные опухоли, возникающие на коже, подвергаемой хронической инсоляции:

- меланома по типу злокачественного лентиго 8742/3
- десмопластическая меланома 8745/3

Спиццидные опухоли:

- злокачественная опухоль Спитц (Спитц-меланома) 8770/3
- Спитц-невус 8770/0
- пигментированный веретенноклеточный невус (невус Рида) 8770/0

Меланоцитарные опухоли, возникающие на коже акральной локализации:

- акральная меланома 8744/3
- акральный невус 8744/0 (новый код)

Меланоцитарные опухоли гениталий и слизистых оболочек:

- меланомы слизистых оболочек (гениталии, полость рта, пазухи носа): 8720/3
 - лентиго-меланома слизистых оболочек 8746/3
 - узловая меланома слизистых оболочек 8721/3
- генитальный невус 8720/0

Меланоцитарные опухоли, происходящие из голубого невуса:

- меланома из голубого невуса 8780/3
- голубой невус, без дополнительного уточнения 8780/0
- клеточный голубой невус 8790/0
- монгольское пятно
- невус Ито
- невус Ота

Меланоцитарные опухоли из врожденных невусов:

- меланома из гигантского врожденного невуса 8761/3
- врожденный меланоцитарный невус 8761/0
- пролиферативные узелки во врожденном невусе 8762/1

Меланоцитарные опухоли глаза:

- увеальная меланома
 - эпителиодноклеточная меланома 8771/3
 - веретеночклеточная меланома, тип А 8773/3
 - веретеночклеточная меланома, тип В 8774/3
- меланома конъюнктивы
- меланома, без дополнительного уточнения 8720/3
- конъюнктивальный первичный приобретенный меланоз с атипией/меланома in situ 8720/2
- конъюнктивальный невус 8720/0

Узловая, невоидная и метастатическая меланома:

- узловая меланома 8721/3
- невоидная меланома 8720/3
- метастатическая меланома 8720/6

Стадирование

Стадирование меланомы кожи по классификации TNM AJCC/UICC 8-го пересмотра (2017 г.) [35,36]. Для процедуры стадирования меланомы гистологическое подтверждение обязательно. Оценку состояния лимфатических узлов для установления стадии выполняют при помощи клинического осмотра, инструментальных исследований и процедуры биопсии сторожевого лимфатического узла.

Критерий Т отражает распространенность первичной опухоли. Классификация по критерию Т возможна только после удаления первичной опухоли и ее гистологического исследования ([Таблица 3](#)).

Таблица 3. Критерий Т (первичная опухоль)

*Кликните на изображение, чтобы увеличить.

Критерий T	Толщина опухоли по Бреслоу	Изъязвление первичной опухоли
Tx: толщина первичной опухоли не может быть определена (например, при удалении опухоли кюретажем, бритвенной биопсии или частичной регрессии меланомы)	Неприменимо	Неприменимо
T0: нет признаков первичной опухоли (например, не выявлен первичный очаг или полная регрессия меланомы)	Неприменимо	Неприменимо
Tis: меланома <i>in situ</i> (уровень инвазии по Кларку I) (атипическая меланоцитарная гиперплазия, тяжелая меланоцитарная дисплазия, неинвазивная злокачественная опухоль)	Неприменимо	Неприменимо
T1	≤1,0 мм	Неизвестно или не определено
T1a	<0,8 мм	Без изъязвления
T1b	<0,8 мм	С изъязвлением
	0,8–1,0 мм	С изъязвлением или без него
T2	>1,0 и ≤2,0 мм	Неизвестно или не определено
T2a	>1,0 и ≤2,0 мм	Без изъязвления
T2b	>1,0 и ≤2,0 мм	С изъязвлением
T3	>2,0 и ≤4,0 мм	Неизвестно или не определено
T3a	>2,0 и ≤4,0 мм	Без изъязвления
T3b	>2,0 и ≤4,0 мм	С изъязвлением
T4	>4,0 мм	Неизвестно или не определено
T4a	>4,0 мм	Без изъязвления
T4b	>4,0 мм	С изъязвлением

Критерий N указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах ([Таблица 4](#)).

Для опухолей, расположенных преимущественно на одной стороне тела (левой или правой), регионарными лимфатическими узлами следует считать:

- голова, шея: ипсилатеральные околоушные, подчелюстные, шейные и надключичные лимфатические узлы;
- грудная стенка: ипсилатеральные подмышечные лимфатические узлы;
- верхняя конечность: ипсилатеральные локтевые и подмышечные лимфатические узлы;
- живот, поясница и ягодицы: ипсилатеральные паховые лимфатические узлы;
- нижняя конечность: ипсилатеральные подколенные и паховые лимфатические узлы;
- край ануса и кожа перианальной области: ипсилатеральная паховые лимфатические узлы.

В случае расположения опухоли в пограничных зонах лимфатические узлы с обеих сторон могут

считаться регионарными.

Таблица 4 Критерий N (поражение регионарных лимфатических узлов)

*Кликните на изображение, чтобы увеличить.

Критерий N (соответствует pN)	Количество пораженных лимфатических узлов	Транзитные, сателлитные или микросателлитные метастазы
Nx ¹	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены	Неприменимо
N0	Нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов	Отсутствуют
N1	Один пораженный регионарный лимфатический узел или наличие транзитных, сателлитных либо микросателлитных метастазов	
N1a	Один пораженный клинически не определяемый регионарный лимфатический узел (т. е. выявленный по данным биопсии сторожевого лимфатического узла)	Отсутствуют
N1b	Один пораженный клинически определяемый регионарный лимфатический узел	Отсутствуют
N1c	Нет метастазов в регионарных лимфатическом узлах	Присутствуют
N2	Два или три пораженных регионарных лимфатических узла или один пораженный регионарный лимфатический узел в сочетании с наличием транзитных, сателлитных или микросателлитных метастазов	
N2a	Два или три пораженных клинически не определяемых регионарных лимфатического узла (т. е. выявленных по данным биопсии сторожевого лимфатического узла)	Отсутствуют
N2b	Два или три пораженных клинически определяемых регионарных лимфатического узла	Отсутствуют
N2c	Один пораженный клинически не определяемый или определяемый регионарный лимфатический узел	Присутствуют
N3	Четыре и более пораженных регионарных лимфатических узла или два и более пораженных регионарных лимфатических узла в сочетании с наличием транзитных, сателлитных или микросателлитных метастазов	
N3a	Четыре и более пораженных клинически не определяемых регионарных лимфатических узла (т. е. выявленных по данным биопсии сторожевого лимфатического узла)	Отсутствуют
N3b	Четыре и более пораженных регионарных лимфатических узлов, среди которых хотя бы один определяется клинически, или наличие конгломератов лимфатических узлов	Отсутствуют
N3c	Два или более клинически не определяемых или определяемых регионарных лимфатического узла, или конгломераты регионарных лимфоузлов	Присутствуют

¹ В соответствии с правилами классификации UICC для оценки состояния регионарных узлов допускается клинический или радиологический метод, в то время как правила AJCC строго рекомендуют выполнять морфологическую оценку состояния регионарных лимфатических узлов и указывать Nx всегда, когда биопсия сторожевого лимфатического узла не выполнялась или регионарные лимфатические узлы ранее удалены по иной причине). Исключение: морфологическое стадирование не требуется для меланомы с категорией T1, следует использовать клинические данные.

Примечание. Сателлитами называют опухолевые отсеvy или узелки (макро- или микроскопические) в пределах 2 см от первичной опухоли. Транзитными метастазами называют метастазы в кожу или подкожную клетчатку на расстоянии более 2 см от первичной опухоли, но не распространяющиеся за пределы регионарных лимфатических узлов.

Изолированные опухолевые клетки, которые представляют собой отдельные клетки или кластеры клеток не более 0,2 мм в наибольшем измерении и которые могут быть обнаружены при помощи рутинного окрашивания гематоксилином и эозином или иммуногистохимического окрашивания, выявляемые в регионарных лимфатических узлах, классифицируются как метастазы (N1, N2 или N3 в зависимости от количества пораженных лимфатических узлов).

Ниже приведены анатомические ориентиры для определения пограничных зон шириной 4 см ([Таблица 5](#)).

Таблица 5. Анатомические ориентиры пограничных зон для определения регионарных лимфатических бассейнов

*Кликните на изображение, чтобы увеличить.

Области	Линия границы (шириной 4 см)
Левая и правая половины тела	Срединная линия тела
Голова и шея/грудная стенка	Ключица – акромион – верхний край плеча
Грудная стенка/верхняя конечность	Плечо – подмышечная впадина – плечо
Грудная стенка/живот, поясница или ягодицы	Спереди: середина расстояния между пупком и реберной дугой; сзади: нижняя граница XII грудного позвонка (поперечный отросток)
Живот, поясница или ягодицы/нижняя конечность	Паховая складка – большой вертел – ягодичная борозда

При обнаружении метастазов в лимфатических узлах за пределами указанных регионарных зон метастазирования следует классифицировать их как отдаленные метастазы.

Критерий М характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов ([Таблица 6](#)).

Таблица 6. Критерий М (отдаленные метастазы)

*Кликните на изображение, чтобы увеличить.

Критерий М	Анатомическая локализация метастазов	Уровень активности лактатдегидрогеназы в крови
M0	Нет признаков отдаленных метастазов	Неприменимо
M1	Есть отдаленные метастазы	–
M1a	Отдаленные метастазы в кожу, мягкие ткани (включая мышечную) и/или нерегионарные лимфатические узлы	Не указан или не определен
M1a(0)		Не повышен
M1a(1)		Повышен
M1b	Отдаленные метастазы в легкие с метастазами, соответствующими локализациям M1a, или без них	Не указан или не определен
M1b(0)		Не повышен
M1b(1)		Повышен
M1c	Отдаленные метастазы во внутренние органы, за исключением центральной нервной системы, с метастазами, соответствующими локализациям M1a и m1b, или без них	Не указан или не определен
M1c(0)		Не повышен
M1c(1)		Повышен
M1d	Отдаленные метастазы в центральную нервную систему	Не указан или не определен
M1d(0)		Не повышен
M1d(1)		Повышен

Группировка критериев для определения стадии меланомы представлена ниже ([Таблица 7](#)).

Таблица 7. Группировка критериев TNM для определения стадии меланомы кожи

*Кликните на изображение, чтобы увеличить.

T	N	M	Стадия
Tis	N0 ²	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
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	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Любая T, Tis	Любая категория N	M1	IV

² При стадии Tis или T1 не требуется морфологическая верификация состояния лимфатических узлов. Допускается использовать клиническую оценку состояния лимфатических узлов для патологического стадирования.

Метастазы меланомы кожи без выявленного первичного очага в периферические лимфатические узлы одного региона следует стадировать как III стадию (IIIB (T0N1b, T0N1c) или IIIC (T0N2b, N2c, N3b или N3c)).

Онлайн-калькулятор для определения стадии pTNM по классификации TNM AJCC/UICC 8-го пересмотра доступен на сайте <http://melanoma.pro/site/calctnm>.

Стадирование меланомы верхних дыхательных и пищеварительных путей (C00–06, C10–14, C30–32) по классификации TNM UICC 8-го пересмотра (2017 г.) [36].

Для процедуры стадирования меланомы гистологическое подтверждение обязательно. Оценку состояния лимфатических узлов для установления стадии выполняют при помощи клинического осмотра и инструментальных исследований.

Критерий Т отражает распространенность первичной опухоли:

- T_x – недостаточно данных для оценки первичной опухоли (включая случаи спонтанной регрессии опухоли, а также ошибки при хирургическом удалении опухоли);
- T₀ – отсутствие первичной опухоли;
- T_{is} – критерий неприменим;
- T₁ – критерий неприменим;
- T₂ – критерий неприменим;
- T₃ – опухоль ограничена только эпителием и/или подслизистым слоем (болезнь слизистой оболочки);
- T_{4a} – опухоль прорастает в подлежащие мягкие ткани, хрящ, кость или прилежащую кожу;
- T_{4b} – опухоль прорастает в любую из следующих структур: головной мозг, твердая мозговая оболочка, основание черепа, черепно-мозговые нервы основания черепа (IX, X, XI, XII), жевательную клетчатку, превертебральную клетчатку, средостение.

Меланома слизистых оболочек является агрессивной опухолью, поэтому критерии T₁ и T₂ пропущены, как и стадия I и II.

Критерий N указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах:

- N_x – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов;
- N₀ – поражения регионарных лимфатических узлов нет;
- N₁ – наличие метастазов в регионарных лимфатического узлах.

Критерий M характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов:

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

Ниже приведена группировка критериев TNM для определения стадии меланомы слизистых оболочек ([Таблица 8](#)).

Таблица 8. Группировка критериев TNM для определения стадии меланомы слизистых оболочек верхних отделов дыхательных и пищеварительных путей

*Кликните на изображение, чтобы увеличить.

Стадия	T	N	M
III	T3	N0	M0
IVA	T4a T3, T4a	N0 N1	M0 M0
IVB	T4b	Любая	M0
IVC	Любая	Любая	M1

Клиническая картина

В большинстве случаев клиническая диагностика первичной меланомы кожи не вызывает затруднений у подготовленного специалиста [37].

Выделяют 4 наиболее распространенные клинические формы меланомы: поверхностно-распространяющуюся, узловую, лентиго-меланому и акрально-лентигинозную.

Поверхностно-распространяющаяся меланома составляет около 70 % случаев меланомы кожи и в целом имеет относительно благоприятный прогноз, что связано с присутствием 2 фаз в ее развитии. Для фазы радиального роста характерен низкий потенциал метастазирования (II уровень инвазии по Кларку), и она может продолжаться в течение нескольких лет. Затем меланома переходит в фазу вертикального роста, которая характеризуется инвазией клеток опухоли в ретикулярный и подкожно-жировой слои и высоким потенциалом метастазирования. Поверхностно-распространяющаяся форма меланомы развивается на внешне неизменной коже – de novo или на фоне пигментного невуса в виде небольшого плоского узелка темного, почти черного цвета, диаметром 1–3 мм, с постепенным развитием уплотнения и изменением границ; поверхность его становится неровной, очертания неправильными, легко травмируется и кровоточит. Нередко рост опухоли сопровождается субъективными ощущениями в виде зуда и дискомфорта («ощущения опухоли»).

Узловая (нодулярная) меланома характеризуется первично вертикальным ростом и считается самым неблагоприятным в плане прогноза типом опухоли. Узловой вариант меланомы представлен плотным

узлом с бугристой поверхностью различных размеров, поверхность ее изъязвляется, кровоточит и покрывается корками.

Лентиго-меланома, как и поверхностно-распространяющаяся меланома, в своей эволюции претерпевает двухфазность процесса, причем фаза радиального роста при этом типе опухоли может длиться гораздо дольше – 10 лет и более. Условно можно выделить 2 стадии в фазе радиального роста: 1-я стадия не является инвазивной и соответствует злокачественному лентиго – облигатному предраку. Далее начинается инвазивный рост и переход злокачественного лентиго в лентиго-меланому; скорость инвазии в данном случае менее выражена, чем при меланоме поверхностно-распространяющегося типа. Вертикальный рост в глубину дермы и подкожно-жирового слоя характерен и для лентиго-меланомы, однако может реализоваться в течение ряда лет, а не месяцев, как при меланоме поверхностно-распространяющегося типа, что объясняет отсутствие заметных изменений в биологическом течении опухоли и низкий риск развития метастазов. Прогноз при этой форме меланомы более благоприятный, чем при поверхностно-распространяющейся.

Акрально-лентигинозная меланома локализуется на дистальных участках конечностей – коже кистей и стоп, в области ногтевого ложа и проксимального околоногтевого валика. Для нее также свойственна двухфазность развития: фаза горизонтального роста, что соответствует биологическому поведению лентиго-меланомы, и фаза вертикального инвазивного роста. Этот тип опухоли отличается более агрессивным характером течения, чаще и раньше метастазирует, кроме того, специфическая локализация затрудняет визуализацию опухоли, и в большинстве случаев она диагностируется уже на стадии инвазивного роста.

При клинико-anamнестическом анализе картина поверхностно-распространяющейся меланомы кожи лучше всего описывается классической аббревиатурой ABCDE:

- A (asymmetry) – поверхностно-распространяющаяся меланома кожи имеет вид пигментного пятна, характеризующегося асимметрией: если провести через образование воображаемую линию, одна его половина по форме не будет соответствовать другой.
- B (border) – границы меланомы кожи имеют неравномерный характер: они могут быть неровными, нечеткими, иметь «географические» очертания.
- C (color) – для поверхностно-распространяющейся меланомы кожи характерна полихромия – наличие нескольких цветов в одном образовании.
- D (diameter) – размеры поверхностно-распространяющейся меланомы кожи чаще всего превышают 0,5 см. E (evolution или elevation – эволюция или возвышение) – для меланомы кожи всегда характерна какая-либо эволюция с течением времени.

Правило ABCDE неприменимо для меланомы малых размеров (менее 0,5 см), а также для узловой меланомы, поскольку формирующийся узел на первых порах может быть симметричным, с ровными границами, гомогенного черного или сине-черного цвета, диаметр может быть любым. Симптом

эволюции образования, тем не менее, остается актуальным – пациенты отмечают рост узелка с течением времени, иногда – чувство боли или жжения, появившееся в области опухоли. Более редкие клинические формы меланомы (меланома по типу злокачественного лентиго, акрально-лентигинозная меланома, подногтевая меланома, беспигментная форма опухоли и др.) могут вызывать затруднения в клинической диагностике, в связи с чем рекомендованы дополнительные неинвазивные методы диагностики (дерматоскопия), применяемые подготовленными специалистами [37], при этом в случае затруднения интерпретации полученных данных или неоднозначности дерматоскопической картины показано выполнение биопсии новообразования (см. раздел 2.5).

Другим приемом клинической диагностики меланомы кожи является внутрииндивидуальный сравнительный анализ (симптомы «гадкого утенка» и «красной шапочки»). Симптом «гадкого утенка» основан на общей оценке всех имеющихся новообразований кожи и явном отличии меланомы от имеющихся доброкачественных пигментных новообразований. Другим вариантом симптома «гадкого утенка» является обнаружение единственного изменяющегося с течением времени новообразования в определенной топографической области, особенно если динамические изменения противоречат стереотипным эволюционным и возрастным особенностям течения доброкачественных пигментных опухолей кожи. Симптом «красной шапочки» характеризуется дерматоскопическими отличиями злокачественного новообразования от доброкачественных невусов при клинически однотипной картине [38,39].

В некоторых случаях меланома манифестирует с увеличения лимфатических узлов, которые на первом этапе неверно расцениваются как лимфаденит, лимфома или метастазы рака без выявленного первичного очага. Своевременно проведенная тонкоигольная биопсия или core-биопсия (иногда с последующим иммуногистохимическим или иммуноцитохимическим анализом) увеличенного лимфатического узла позволяет отличить другие причины лимфаденопатии от метастазов меланомы.

При локализации меланомы на слизистых оболочках полости носа и околоносовых пазухах самыми частыми симптомами бывают заложенность носа и носовые кровотечения. Реже встречаются диплопия, экзофтальм, боли и деформация контуров лица. При локализации меланомы на слизистых оболочках полости клинически заболевание на ранних стадиях протекает бессимптомно, на поздних стадиях появляются такие симптомы, как боль, изъязвление и кровоточивость.

Особенности клинической картины меланомы кожи у детей.

Cordoro и соавт. обнаружили, что у 60% детей в возрасте до 10 лет и 40% подростков клиническая картина меланомы не соответствовала традиционным критериям ABCDE [14]. У детей встречалась симметричность новообразования, ровные границы, однородный цвет и диаметры ≤ 6 мм. Таким образом, Кордоро и соавторы [14] предложили следующие критерии, более специфичные для детской меланомы: A = амеланотичность; B = кровоточивость, узел; C = однородность цвета; D = de novo,

любой диаметр; E = эволюция образования. Меланомы у детей имеют тенденцию быть беспигментными и узловыми, представляя собой быстро растущую опухоль, которая может имитировать пиогенную гранулему, келоидный рубец или бородавку, а не меняющийся невус [14,40-42].

Еще одно мнемоническое правило – это CUP, которое включает в себя однородность цвета (розовый, красный) (C - color uniformity (pink/red)), наличие изъязвления и вертикального утолщения (U - ulceration and upward thickening), наличие признаков пиогенной гранулемы и появление de novo (P - pyogenic granuloma-like lesions and pop-up of new lesions) [43].

Особую проблему у детей вызывает клиническая и инструментальная дифференциальная диагностика невуса Спитц и меланомы из невуса Спитц.

Существует широкий спектр атипичных меланоцитарных новообразований, и различие между невусом Спитц (Spitz), атипичной опухолью Спитц (Spitz), спитцоидной (Spitzoid) меланомой и меланоцитарными опухолями с неопределенным злокачественным потенциалом является спорным с небольшим диагностическим согласием среди дерматопатологов [44-46]. Многие из этих меланоцитарных образований исходно были диагностированы неправильно как доброкачественные и только позже признаны злокачественными после их рецидива. В одном исследовании 35% случаев, первоначально классифицированных как невус Спитц, после дополнительной проверки были отнесены к эпителиоидной или веретеночелюточной меланоме кожи [45]. Из-за трудности дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных меланоцитарных новообразований у детей, все гистологические препараты должны быть оценены врачами-патологоанатомами (дерматопатологами), которые имеют большой опыт в диагностике таких образований.

Невус Спитц — это особый тип доброкачественного меланоцитарного новообразования, который чаще всего развивается у детей. Невус Спитц классически представляет собой одиночную розовую, красную или коричневою папулу, чаще всего на лице (особенно у маленьких детей) или нижней конечности. Первоначальный рост имеет тенденцию быть быстрым, что может вызывать тревогу у родителей и врачей. Поверхность может быть гладкой или покрытой бороздками, в связи с чем невус обычно ошибочно диагностируется как вульгарная бородавка, пиогенная гранулема, дерматофиброма или ювенильная ксантогранулема [47,48].

Особая клиническая картина, до крайности затрудняющая раннюю диагностику, наблюдается при возникновении меланомы во врожденном гигантском меланоцитарном невусе. Врожденные меланоцитарные невусы классически определяются как присутствующие при рождении. Множественные недавние клинические исследователи свидетельствуют, что ВМН встречаются приблизительно у 2-3% новорожденных вне зависимости от этнической принадлежности [49,50].

Хотя малые и средние ВМН относительно распространены, большие или гигантские ВМН встречаются только приблизительно в 1 случае на 20 000 – 50 000 новорожденных. Врожденные невусы классифицируют по их размерам во взрослом возрасте, которых они могут достичь по мере роста ребенка: малые врожденные невусы (менее 1,5 см); средние врожденные невусы (от 1,5 до 20 см), большие врожденные невусы (от 20 до 40 см) и гигантские врожденные невусы (от 40 до 60 см и более 60 см) [21]. Риск развития меланомы в малом и среднем ВМН составляет <1% в течение жизни [51, 52]. На основании нескольких крупных проспективных и ретроспективных когортных исследований риск появления меланомы (кожной или внекожной), связанной с крупным или гигантским ВМН, считается 5% или более [53]. Развитие меланомы наиболее вероятно у пациентов с ВМН, у которых размер предполагаемого невуса взрослого человека превышает 40-60 см в диаметре, что составляет около 75% ВМН-ассоциированных меланом, при этом меланомы чаще возникают глубоко в дерме или подкожной клетчатке и проявляются в виде растущего узелка [21].

Диагностика

Критерии установления диагноза/состояния:

1. данные анамнеза;
2. данные физикального обследования и, в ряде случаев, дерматоскопического исследования;
3. данные прижизненного патолого-анатомического исследования биопсийного материала.

Клинический диагноз основан на комбинации результатов 3 анализов любого пигментированного образования:

1. визуальный анализ каждого поражения в отдельности: экспертиза невооруженным глазом оценивает так называемые А (асимметрия), В (нерегулярные границы), С (неоднородный цвет) и D (диаметр 5 мм и более) критерии, которые указывают на подозрительные меланоцитарные новообразования (правило ABCD);
2. внутрииндивидуальный сравнительный анализ: поиск пигментированного образования, которое не похоже на другие у того же пациента (симптом «гадкого утенка»);
3. хронологический анализ изменений: поиск быстрого и недавнего изменения данного пигментного образования (Е как эволюция), которое может быть подтверждено пациентом или документально, в сравнении с предыдущими фотографиями [38,39].

Ниже приведен план обследования в зависимости от результатов биопсии пигментного новообразования кожи и клинического осмотра ([Таблица 9](#)). Рекомендации по применению самих медицинских вмешательств представлены в соответствующих разделах.

Таблица 9. План обследования в зависимости от результатов биопсии пигментного новообразования

кожи и клинического осмотра

*Кликните на изображение, чтобы увеличить.

Стадия заболевания	Физикальный осмотр	Инструментальная диагностика	Лабораторная диагностика	Биопсия сторожевого лимфатического узла	Молекулярно-генетические исследования
0, I	Да	1. Ультразвуковое исследование (далее – УЗИ) регионарных лимфатических узлов. 2. Лучевая диагностика не рекомендуется, если нет симптомов	Нет	Да (при толщине опухоли 0,8 мм и более)	Нет
IIA	Да	1. УЗИ регионарных лимфатических узлов. 2. Лучевая диагностика рекомендуется в полном объеме	Нет	Да	Нет
IIIB, IIC, III	Да	1. УЗИ регионарных лимфатических узлов. 2. Лучевая диагностика в полном объеме. 3. Магнитно-резонансная томография (далее – МРТ) головного мозга с в/в контрастированием (для стадии III)	Общий клинический и биохимический анализы крови при необходимости	Да (для стадий IIIB, IIC)	Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене <i>BRAF</i> обязательно (для стадии III)
IV	Да	1. УЗИ регионарных лимфатических узлов. 2. Лучевая диагностика в полном объеме. 3. МРТ головного мозга с в/в контрастированием	1. Определение активности лактатдегидрогеназы в крови. 2. Общий клинический и биохимический анализы крови	Не применимо	Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене <i>BRAF</i> обязательно (при меланоме кожи), при отсутствии мутации в гене <i>BRAF</i> – молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене <i>KIT</i>

Жалобы и анамнез

Показан сбор жалоб и анамнеза у всех пациентов с целью выявления факторов риска и факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики [54,55].

С 5

Комментарий: ключевые факторы риска развития меланомы кожи приведены в подразделе 1.2 «Этиология и патогенез».

Чаще всего пациент обращается с жалобой на то, что «родинка» начала изменяться – отмечается рост, изменение конфигурации границ, появление в пределах новообразования разных цветовых оттенков. Одной из нередких жалоб является жалоба на появление зуда, жжения или субъективного дискомфорта в области существующего или появившегося de novo новообразования.

У детей изменение невуса не должно использоваться в качестве единственного критерия для его удаления. Естественная эволюция доброкачественных пигментных поражений у детей в определенный момент может соответствовать критериям диагностики меланомы, в частности алгоритму «ABCDE» (асимметрия, неравномерность границы, изменчивость цвета, диаметр > 6 мм, эволюция)[56]. Следует помнить, модификацию правила ABCDE для детской меланомы: А = амеланотичность; В = кровоточивость, узел; С = однородность цвета; D = de novo, любой диаметр; Е = эволюция образования. Меланомы у детей имеют тенденцию быть беспигментными и узловыми, представляя собой быстро растущую опухоль, которая может имитировать пиогенную гранулему, келоидный рубец или бородавку, а не меняющийся невус [14,40-42].

Физикальное обследование

Рекомендуется при первом обращении всех пациентов с жалобами на пигментное новообразование кожи расширить зону осмотра и оценить состояние всех кожных покровов и видимых слизистых оболочек, включая волосистую часть головы, ногтевые пластинки, кожу стоп и кистей, слизистые оболочки полости рта, половых органов и конъюнктивы в целях выявления других подозрительных новообразований кожи. [54, 57-63].

А 1

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств –1) – для взрослых.

Уровень убедительности рекомендаций – 3 (уровень достоверности доказательств – С) – для детей

Комментарий: существует значительная вариация и неопределенность в отношении диагностической точности визуального осмотра, частота ошибок при визуальном осмотре достаточно высока, для обеспечения точной диагностики злокачественных новообразований кожи необходимо также использовать другие методы диагностики. Также необходимо отметить, что первично-множественные синхронные опухоли (меланомы и немеланомные опухоли кожи) могут быть обнаружены у 5–10 % пациентов [57-61]. Наибольшую сложность в дифференциальной диагностике меланоцитарных образований у детей представляют собой спитциодные образования (доброкачественные и атипические).

Пигментированные невусы (невус Рида) дерматоскопически имеют характерную симметричную структуру, напоминающую «взрыв звезды». Такая структура состоит из центральной темной, однородной пигментированной бесструктурной области, окруженной периферическими многоуровневыми глобулами, радиальными линиями. Непигментированные (псевдоподиями) невусы или Шпиц могут дерматоскопически демонстрировать точечные сосуды и негативную сеть (белые линии) и представляют наибольшую диагностическую сложность. Последовательная цифровая дерматоскопическая визуализация включает фиксацию и оценку последовательных дерматоскопических изображений одного или нескольких меланоцитарных очагов, разделенных интервалом времени, для выявления подозрительных изменений. [64-66]

Показан осмотр пациента с жалобами на пигментное новообразование кожи проводить врачам,

В 2

имеющим навыки ранней диагностики злокачественных новообразований кожи (включая навыки дерматоскопии), с целью оценки всех кожных покровов и лимфатических узлов и выявления подозрительных образований [62, 67-71].

Показано в рамках осмотра пациента с жалобами на пигментное новообразование кожи использование эпилюминисцентной микроскопии (дерматоскопии) кожного покрова, ногтевых пластин, доступных для исследования участков слизистых оболочек, так как она повышает точность неинвазивной диагностики и уменьшает потребность в выполнении биопсии, но может быть рекомендована к применению только обученным этому методу специалистам [72-74].

A 1

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств 1) – для взрослых.

Уровень убедительности рекомендаций – 5 (уровень достоверности доказательств – С) – для детей.

Комментарий: специфические для поверхностно распространяющейся меланомы признаки включают атипичную пигментную сеть, участки регресса, точки и глобулы неправильной формы, полосы и полихромии, распределенные асимметрично. Дополнительные критерии, такие как бело-голубые структуры и полиморфные сосуды, часто встречаются при инвазивной меланоме [75-78].

Амеланотическая меланома может представлять диагностическую сложность. Типичным для нее является полиморфный сосудистый паттерн, либо диагноз устанавливается методом исключения при отсутствии типичных меланоцитарных и немеланоцитарных дерматоскопических признаков [79, 80]. Для злокачественного лентиго характерно наличие ромбовидных структур, псевдосети, точечных кровеносных сосудов, серых кругов и незавершенных фолликулов [81, 82]. Отличительными дерматоскопическими признаками инвазивной акральной меланомы являются параллельный гребешковый паттерн и диффузная нерегулярная пигментация [83-85].

Показано для первичной диагностики меланомы применение последовательной (динамической) цифровой фотодерматоскопии у пациентов с подозрением на злокачественное новообразование кожи, которые не имеют специфических дерматоскопических критериев злокачественности [74, 86-89]. **A 1**

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1) – для взрослых.

Уровень убедительности рекомендаций – 4 (уровень достоверности доказательств – С) – для детей.

Комментарий: последовательная цифровая дерматоскопическая визуализация включает фиксацию и оценку последовательных дерматоскопических изображений одного или нескольких меланоцитарных очагов, разделенных интервалом времени, для выявления подозрительных изменений. Возможно проведение краткосрочного цифрового мониторинга (в течение 1,5–4,5 мес) для контроля подозрительных меланоцитарных новообразований и долгосрочного мониторинга для наблюдения (обычно с интервалами 6- 12 мес).

Долгосрочный цифровой мониторинг обычно используется для наблюдения за пациентами группы высокого риска, как правило, с множественными атипичными невусами [86-88, 90-93]. Динамическая цифровая дерматоскопия может быть очень полезна у детей с невусами Спитц, трудно отличимыми от беспигментной меланомы. Так, по данным Argenziano и соавт. в течение 25 месяцев полному регрессу подверглись 80% невусов Спитц (51/64); данный процесс не зависел от пола, возраста и локализации элементов [94]. Фотографирование всего тела может быть полезно для раннего выявления меланомы кожи у пациентов с высоким риском возникновения меланомы кожи (например, у пациентов с синдромом диспластических невусов, FAMM-синдромом (Famial Atypic Mole Melanoma Syndrome) и т. д.) [95-98].

Следует включить в физикальное обследование также оценку состояния регионарных лимфатических узлов у пациентов с подозрением на злокачественное новообразование кожи с целью исключения метастатического поражения регионарных лимфатических узлов [54, 62, 99]. **B 1**

Комментарий: необходимо отметить, что пальпация лимфатических узлов у пациентов не исключает необходимость проведения УЗИ лимфатических узлов у пациентов с установленным диагнозом, так как физикальное обследование лимфатических узлов не обладает достаточной точностью.

Следует по результатам анализа жалоб, анамнеза и данных физикального обследования пациента на приеме принять решение о целесообразности инвазивной диагностики (биопсии) новообразования с целью морфологической верификации диагноза и составления дальнейшего плана обследования и лечения [100-107] (см. [справочник](#), рис. 1). **C 4**

Лабораторная диагностика

Не рекомендуется проведение пациентам до морфологического подтверждения диагноза лабораторных диагностических исследований, если только интеркуррентная патология или общее состояние пациента не требует ее для безопасного проведения биопсии, так как диагноз **C 5**

устанавливается на основе результатов иных диагностических методов (см. подразделы 2.4 и 2.5), а результаты лабораторной диагностики влияют на прогноз у пациентов с уже установленным диагнозом [54,108-114].

Комментарий: повышенное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам, а также высокий уровень лактатдегидрогеназы могут быть предикторами плохого прогноза у пациентов с меланомой III-IV стадии, но именно уровень лактатдегидрогеназы является критерием, необходимым для установления стадии у больных метастатической меланомой [35,115,116].

При подтверждении диагноза при подготовке к проведению дальнейшего этапа лечения следует выполнять общий клинический и биохимический общетерапевтический анализы крови (а именно, определение уровня лактатдегидрогеназы в крови и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов) в целях оценки прогноза меланомы [114-121] (см. также таблицу 7).

A 2

Комментарий: также в рамках подбора оптимального алгоритма лечения пациента с установленным диагнозом необходима лабораторная диагностика в объеме, позволяющем выявить риски неблагоприятного ответа на лечения и противопоказания к различным видам терапии.

Инструментальная диагностика

Следует при наличии соответствующих показаний (симптомов метастазирования) проводить инструментальные диагностические мероприятия (включая лучевую диагностику) в полном объеме вне зависимости от стадии заболевания для своевременного выявления метастазов меланомы [54].

C 5

Следует после установления диагноза в отсутствие любых жалоб и симптомов для выявления скрытых метастазов выполнять диагностические исследования различного объема в зависимости от стадии заболевания (установленной по данным клинического осмотра и патолого-анатомического исследования биопсийного или операционного материала), отражающей риск выявления регионарных и отдаленных метастазов, суммированные в таблице 7 [122-128].

A 1

Не рекомендуется до морфологического подтверждения диагноза инструментальная диагностика, если только интеркуррентная патология или общее состояние пациента не требует ее для безопасного проведения биопсии [54].

C 5

Комментарий: план лечения и обследований не следует составлять до получения данных патолого-анатомического исследования.

Следует после установления диагноза выполнять ультразвуковое исследование (далее – УЗИ) регионарных лимфатических узлов пациентам с 0-IV стадией в целях выявления метастазов в лимфатические узлы [99,128].

A 1

Следует с целью оценки распространённости опухолевого процесса пациентам с клинической стадией IIА-IV после установления диагноза выполнять для оценки состояния органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза – компьютерную томографию (далее – КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Внутривенное контрастирование следует проводить во всех случаях, если не выявлены противопоказания к введению йодсодержащих контрастирующих препаратов - в этом случае КТ с в/в контрастированием допускается заменить на МРТ с в/в контрастированием. Альтернативной может быть позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (далее ПЭТ/КТ) с флуорезоксиглюкозой [¹⁸F] в режиме «все тело» [126,128-132].

A 1

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1) - для взрослых.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5) – для детей.

Комментарий: если оптимальный вариант лучевой диагностики не может быть проведен в течение 4 недель после установки диагноза, КТ органов грудной полости допускается заменить на обзорную в двух проекциях рентгенографию органов грудной клетки, а КТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием – на УЗИ органов брюшной полости и малого таза [133].

Показано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастированием:

A 1

- пациентам с меланомой IIВ-IV стадии для скрининга бессимптомных метастазов в головной мозг,
- пациентам с неврологической симптоматикой независимо от стадии заболевания,
- пациентам с метастазами меланомы в головном мозге после локального и системного лечения для оценки эффективности проведенного лечения [128,134-140].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1) - для взрослых

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) – для детей

Комментарий: МРТ головного мозга рекомендуется выполнять в следующих режимах: до внутривенного введения контрастного средства в режимах T1в аксиальной проекции (толщина среза 1-1,5 мм), T2, ДВИ, FLAIR (толщина среза 3-5 мм). После внутривенного введения контрастного вещества: T1 в аксиальной проекции (толщина среза 1-1,5 мм), 3D T1 взвешенные изображения высокого разрешения в аксиальной (или сагиттальной) плоскости с захватом всей головы с применением технологии изотропного вокселя (1мм×1мм×1мм). Проведение компьютерной томографии (КТ) с контрастированием для диагностики метастатического поражения головного мозга возможно только при наличии противопоказаний к проведению магнитно-резонансной томографии.

Следует всем пациентам с меланомой анального канала или прямой кишки выполнять ректороманоскопию и биопсию с целью точного измерения расстояния от анокутанной линии до нижнего полюса опухоли и получения материала для гистологического исследования [141,142].

С 3

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3) – для взрослых.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5) – для детей.

Комментарий: точное определение локализации нижнего полюса опухоли необходимо при планировании хирургического лечения, в особенности при решении вопроса о возможности выполнения сфинктеросохраняющей операции у пациентов с меланомой прямой кишки. Выполнение биопсии необходимо для дифференциальной диагностики меланомы и рака прямой кишки. Макроскопической картины опухоли недостаточно для постановки диагноза. До 30% случаев меланомы анального канала и прямой кишки представлены беспигментными меланомами, которые макроскопически могут быть интерпретированы как полипы или внутренние геморроидальные узлы [143].

Следует после установления диагноза всем взрослым пациентам с аноректальной локализацией меланомы выполнить колоноскопию для оценки распространенности опухолевого поражения со стороны слизистой оболочки с биопсией из очагов, подозрительных в отношении меланомы [144].

С 4

Следует с целью определения распространенности заболевания выполнить МРТ малого таза всем пациентам с меланомой анального канала или прямой кишки перед определением тактики лечения [141].

С 5

Комментарий: МРТ малого таза позволяет определить локализацию, протяженность, глубину инвазии опухоли, оценить состояние регионарных лимфатических узлов. Несмотря на отсутствие исследований о роли МРТ малого таза в диагностике меланомы анального канала и прямой кишки, принципы планирования хирургического лечения схожи с таковыми для рака прямой кишки, что позволило экстраполировать показания для данного метода диагностики [145-148].

Следует указывать в протоколе заключения МРТ малого таза при меланоме анального канала или прямой кишки у всех пациентов с целью оптимального составления плана лечения следующую информацию: размеры опухоли, глубину инвазии в стенку прямой кишки, минимальное расстояние от края опухоли до мезоректальной фасции, количество и размеры лимфатических узлов параректальной клетчатки, наличие МР-признаков их злокачественного поражения, наличие вовлечения мезоректальной фасции потенциально поражёнными лимфатическими узлами, наличие венозной инвазии, количество и размеры экстрафасциальных лимфатических узлов, наличие МР-признаков их злокачественного поражения; для рака нижнеампулярного отдела прямой кишки – наличие инвазии внутреннего сфинктера/межсфинктерного пространства/наружного сфинктера/мышц поднимающих задний проход [141,149].

С 4

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4) –

для взрослых.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)
- для детей.

Комментарий: современные режимы МРТ с использованием диффузно-взвешенных изображений могут повысить информативность проводимого исследования. Внутривенное контрастирование не повышает информативность оценки распространённости опухоли [150]. Окончательное принятие решение о тактике лечения пациентов раком прямой кишки возможно только по результатам МРТ-исследования.

Следует после установления диагноза выполнить пациентам биопсию очагов метастазирования под контролем УЗИ или КТ при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения, с целью морфологического подтверждения метастатического процесса [54]. **С 5**

Следует у пациентов детского возраста использовать седацию, общую анестезию или альтернативные методики (такие как «кормление-сон», игровая терапия и т.д.) для получения качественных диагностически значимых изображений во время МРТ или КТ или ПЭТ-КТ или других инструментальных методов исследования [151-156]. **С 4**

Иная диагностика

Показано для подтверждения диагноза, а также составления дальнейшего плана обследований и лечения на первом этапе использование эксцизионной биопсии подозрительного пигментного образования с отступом не более 5 мм (приемлемый отступ от 1–3 мм (0,1–0,3 см)) [8,157-159]. **В 1**

Комментарий: Эксцизионная биопсия является рекомендуемым стандартом для установления диагноза меланомы кожи. Однако в ряде клинических ситуаций (например, обширный участок лентиго на лице, требующий дифференциальной диагностики с лентиго-меланомой, гигантские врожденные невусы с участками, подозрительными на озлокачествление и т.д.) выполнение эксцизионной биопсии всего пигментного новообразования сопряжено со значительными трудностями и неоправданной хирургической травмой для пациента. В этом случае безопасно выполнить инцизионную (или панч) биопсию на всю толщину кожи. Судя по систематическому обзору 9 исследований, в том числе рандомизированных контролируемых исследований, выполнение инцизионной биопсии меланомы не оказывает негативного влияния на прогноз [157].

Также следует помнить, что у детей меланома кожи представляет собой крайне редкое заболевание. Недавний анализ более 20 000 меланоцитарных новообразований, удаленных у итальянских детей и подростков за 20-летний период, показал, что 87% из 38 меланом были в возрасте 15-19 лет, без случаев меланомы у детей моложе 10 лет [40], а для диагностики 1 меланомы у ребенка моложе 18 лет иссекают 594 доброкачественных новообразования [160]. В этой связи тщательное динамическое наблюдение за подозрительным новообразованием может быть наилучшей тактикой у детей [161].

Следует ориентировать разрезы кожи при проведении эксцизионной биопсии в направлении **С 5**

ближайшего лимфатического коллектора параллельно лимфатическим сосудам кожи (а не по кожным линиям или естественным складкам) так, чтобы повторное иссечение рубца (если оно потребуется) могло быть выполнено без затруднений [54,100-107].

Комментарий: эксцизионная биопсия подозрительного плоского пигментного образования кожи может быть безопасно выполнена с использованием местной инфильтрационной анестезии. При этом рекомендуется избегать повреждений удаляемого новообразования до его иссечения [8,100,101,103-106].

Следует проводить прижизненное патолого-анатомическое исследование операционного материала, в заключении рекомендуется отразить следующие характеристики для определения стадии заболевания и прогноза [162-172]:

C 4

Обязательные характеристики:

- определение максимальной толщины опухоли в миллиметрах 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;
- оценка периферического и глубокого краев резекции на наличие опухолевых клеток;
- наличие транзиторных или сателлитных метастазов.

Дополнительные характеристики:

- локализация опухоли;
- наличие или отсутствие спонтанной регрессии;
- нейротропизм;
- лимфоидная инфильтрация;
- гистологический подтип;
- ангиолимфатическая инвазия.

Следует пациентам с меланомой кожи, если диагностированы или заподозрены регионарные и отдаленные метастазы меланомы, и при метастазах меланомы без выявленного первичного очага выполнить молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене BRAF (экзон 15) в биопсийном материале (или ранее удаленных лимфатических узлов, или первичной опухоли (если материал удовлетворяет требованиям лаборатории для достоверного определения наличия или отсутствия молекулярно-генетических изменений)) – это может повлиять на выбор таргетного агента (ингибитора протеинкиназы) в лечении метастатического процесса [54,173-184].

A 1

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1) – взрослые.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2) –

дети.

Следует пациентам с меланомой кожи при отсутствии мутации в гене BRAF выполнить молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах NRAS (экзон 3) и KIT (экзоны 8,9,11,13,14,17,18) в биопсийном (операционном) материале или выполнить широкое молекулярное тестирование, если диагностированы или заподозрены отдаленные метастазы меланомы, и это может повлиять на выбор схемы таргетной терапии (в частности, назначение ингибиторов протеинкиназы или моноклональных антител) при лечении метастатического процесса [185-200].

C 4

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4) – взрослые.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5) – дети.

Следует при меланоме слизистых оболочек, если диагностированы или заподозрены отдаленные метастазы меланомы, выполнить молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене KIT в биопсийном (операционном) материале (экзоны 8,9,11,13,14,17,18) – это может повлиять на выбор таргетного агента (ингибитора протеинкиназы) в лечении метастатического процесса [185-198] [197,201-203], при отсутствии мутации в гене KIT рекомендуется выполнить молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене BRAF (экзон 15) в биопсийном материале.

C 4

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4) – взрослые.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5) – дети.

Детям старше 12 лет следует выполнять эксцизионную биопсию новообразований кожи при подозрении на невус Спитц с целью дифференциальной диагностики с ювенильной меланомой кожи [161].

C 5

Комментарий: подозрение должны вызывать беспигментные папулонодулярные образования, размер более 8-10 мм, быстрое увеличение размеров. При наличии асимметрии образования или изъязвления поверхности эксцизионную биопсию целесообразно выполнить пациентам любого возраста [161].

Следует все случаи меланомы кожи у детей в возрасте до 18 лет направлять на консультацию очно или посредством телемедицины для получения второго мнения относительно патологоанатомического диагноза в референсный центр [44-46].

C 4

Следует пациентам с меланомой кожи и слизистых оболочек при выявлении регионарных и/или отдаленных метастазов меланомы выполнить молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене BRAF в биопсийном (операционном) материале и молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене NRAS в биопсийном (операционном) материале; при отсутствии данных мутаций рекомендуется выполнить комплексное геномное профилирование на мутации и транслокации в протоонкогенах методом высокопроизводительного секвенирования (NGS), когда такой анализ может повлиять на выбор лекарственной терапии [175-177,179-183,190,204-226].

С 4

Следует пациентам с меланоцитарными опухолями кожи и слизистых оболочек: при невозможности однозначного определения злокачественного или доброкачественного характера новообразования по результатам гистологического исследования в лаборатории экспертного уровня выполнить молекулярно-генетическое исследование на «модификаторные» молекулярные нарушения в биопсийном или операционном материале (если материал удовлетворяет требованиям лаборатории для достоверного определения наличия или отсутствия молекулярно-генетических изменений) – это может помочь в прояснении гистологической картины.

С 4

Молекулярно-генетическое исследование целесообразно начинать с тестирования на делецию гена CDKN2A и амплификацию гена RREB1; при отсутствии данных нарушений рекомендуется выполнить комплексное геномное профилирование на нарушения копийности протоонкогенов и генов-супрессоров методом мультиплексной амплификации лигированных проб (MLPA) или высокопроизводительного секвенирования (NGS) [227-229].

Следует пациентам с установленным диагнозом спитцоидной меланомы выполнить молекулярно-генетическое исследование на мутации в промоторной области гена TERT в биопсийном или операционном материале (если материал удовлетворяет требованиям лаборатории для достоверного определения наличия или отсутствия молекулярно-генетических изменений) – это может помочь в выявлении опухолей с высоким и очень высоким риском метастазирования [230].

С 4

Следует при подозрении на наследственный характер заболевания (первично-множественные злокачественные опухоли и/или отягощенный семейный онкологический анамнез) – рекомендовать консультацию врача-генетика с последующим молекулярно-генетическим исследованием для исключения или подтверждения какого-либо из синдромов предрасположенности к опухолям [231].

С 5

Лечение

Следует рассматривать хирургическое вмешательство как основной метод радикального лечения пациентов меланомой кожи 0–III стадии [54,158,173,232-248].

В 1

Комментарий: по показаниям дополнительно проводится адъювантная терапия (см. раздел 3.3).

Лечение локальных стадий заболевания (I-II)

Следует пациентам с I–II стадиями меланомы выполнять радикальное иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей как основной этап лечения локальной меланомы кожи [158,159,235-237,239,241,243,249,250].

A 1

Выбор хирургического отступа формируется на основании результатов патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала, а именно толщины опухоли. В настоящее время для улучшения отдаленных результатов лечения и профилактики рецидивов опухоли при уже установленной стадии показано выполнять следующие отступы [158,159,235-237,239,241,243,249,250]:

A 1

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

Комментарий: модифицированные варианты резекции с меньшими отступами возможны для сохранения функции органа при меланоме кожи пальцев или кожи ушной раковины [245,251-254].

Следует для определения толщины опухоли на первом этапе использовать эксцизионную биопсию пигментного образования с отступом от видимого края пигментной опухоли не более 0,5 см. В случае подтверждения диагноза меланомы кожи рубец после биопсии иссекается с большим отступом в сроки 4–8 нед (см. также раздел 2.5) [158,159,235-237,239,241,243,249,250].

A 1

Если эксцизионная биопсия не проводится из-за очевидности диагноза, установленного клинически, отступы от видимых краев опухоли **не рекомендуется** 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) [158,159,235-237,239,241,243,249,250].

A 1

Следует в случае подтверждения у пациента диагноза меланомы кожи рубец после биопсии иссечь с большим отступом в сроки до 4–8 недель в зависимости от гистологических характеристик опухоли с целью профилактики рецидива меланомы в области рубца (см. раздел 3.1) [158,159,235-237,239,241,243,249,250].

A 1

В случае невозможности выполнения хирургического иссечения первичной опухоли из-за наличия выраженных сопутствующих заболеваний или при наличии опухолевых клеток в краях резекции после удаления первичной опухоли и невозможности повторного удаления опухоли взрослым пациентам показано проведение локальной лучевой терапии в следующих режимах: 64–68 Гр за 32–35 фракций в течение 6–7 нед; 50,0–57,5 Гр за 20–23 фракции в течение 4–5 нед [255-258].

C 4

У взрослых пациентов **не рекомендуется** рутинное выполнение профилактической лимфаденэктомии или проведение предоперационной лучевой терапии как на регионарные лимфатические узлы, так и на область первичной опухоли [259-264].

C 5

Следует выполнять пациентам биопсию сторожевого лимфатического узла при толщине первичной опухоли более 0,8 мм по Бреслоу с целью правильного определения стадии заболевания, прогноза течения заболевания и определения показаний к адъювантной терапии [248,265-281].

B 2

Комментарий: биопсия сторожевого лимфатического узла проводится в специализированных учреждениях, укомплектованных оборудованием и имеющих обученный персонал.

Вопрос о выполнении лимфодиссекции у взрослых пациентов в случае обнаружения микрометастазов в сторожевом лимфатическом узле следует обсудить с пациентом, взвесив потенциальные риски такой операции и ожидаемую пользу с учетом данных исследования MSLT-II [273]. Альтернативой выполнения безотлагательной лимфодиссекции может стать тщательное наблюдение за регионарным лимфоколлектором при помощи экспертного УЗИ [273].

A 2

Особое внимание в рамках патолого-анатомического исследования операционного материала следует уделить морфологическому исследованию удаленного сторожевого лимфатического узла (узлов) при биопсии сторожевого лимфатического узла: настоятельно рекомендуется выполнить как можно больше срезов, а также помимо окраски гематоксилином и эозином использовать иммуногистохимическое окрашивание на меланома-специфические маркеры (Melan A, тирозиназа, HMB45 или SOX-10). Иммуногистохимическое окрашивание рекомендуется рутинно выполнять в при отсутствии признаков метастатического поражения по данным окрашивания гематоксилином и эозином [282-297].

B 2

В отсутствие возможности выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла следует максимально тщательно исследовать регионарные лимфатические узлы, используя УЗИ для навигации на подозрительный лимфатический узел с последующей тонкоигольной пункцией и цитологическим исследованием [298-302].

A 2

Лечение локальных стадий заболевания при меланоме слизистых оболочек

При меланоме слизистых оболочек взрослым пациентам следует рассматривать хирургическое вмешательство как основной метод лечения пациентов с локальными стадиями болезни (например, T3-4a N0-1 при локализации на слизистых верхних дыхательных и пищеварительных путей). Принципы лечения более распространенных стадий – см. раздел 3.4. «Лечение пациентов метастатической и нерезектабельной меланомой кожи (IIIC/D нерезектабельная – IV)» [303-309].

C 4

При меланоме слизистых оболочек полости и придаточных пазух носа при стадии Т3-4а, N0 взрослым пациентам показано выполнение оперативного вмешательства с широкой резекцией в пределах здоровых тканей с адъювантной лучевой терапией на область первичной опухоли через 4-6 недель на область первичной опухоли с СОД 60 – 70 Гр (при наличии патологических факторов высокого риска рецидива), 46 – 55 Гр на зоны низкого риска и 54 – 63 Гр на зоны среднего риска [303,304,306,307,309-322].

С 4

При меланоме слизистых оболочек полости и придаточных пазух носа при стадии Т3-4а, N1 взрослым пациентам показано на первом этапе лечения выполнение оперативного вмешательства в объеме удаления первичной опухоли и фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи на стороне поражения или с двух сторон при двустороннем поражении. На втором этапе лечения – адъювантная лучевая терапия через 4-6 недель на область первичной опухоли СОД 60 – 70 Гр (при наличии патологических факторов высокого риска рецидива), 46 – 55 Гр на область низкого риска и 54 – 63 Гр на зоны среднего риска [303,304,306,307,309-322].

С 4

При меланоме слизистых оболочек полости рта, ротоглотки, гортаноглотки и гортани при стадии Т3-4а, N0 у пациентов показано на первом этапе выполнение оперативного вмешательства в объеме удаления первичной опухоли и профилактической шейной лимфодиссекции с ипсилатеральной стороны. На втором этапе лечения – адъювантная лучевая терапия через 4 – 6 недель на область первичной опухоли СОД 60 – 70 Гр (при наличии патологических факторов высокого риска рецидива), 46 – 55 Гр на область низкого риска и 54 – 63 Гр на зоны среднего риска [303,304,306,307,309-322].

С 4

При меланоме слизистых оболочек полости рта, ротоглотки, гортаноглотки и гортани при стадии Т3-4а, N1 показано на первом этапе лечения выполнение оперативного вмешательства пациентам в объеме удаления первичной опухоли и фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи на ипсилатеральной стороне или с двух сторон при двустороннем поражении. На втором этапе лечения – адъювантная лучевая терапия через 4 – 6 недель на область первичной опухоли СОД 60 – 70 Гр (при наличии патологических факторов высокого риска рецидива), 46 – 55 Гр на область низкого риска и 54 – 63 Гр на зоны среднего риска [303-316].

С 4

При меланоме слизистых оболочек области головы и шеи при стадии Т4b, N0-1 взрослым пациентам показана лучевая терапия в самостоятельном варианте на область первичной опухоли и пораженные регионарные лимфатические узлы в СОД от 66-70Гр, на зоны низкого и среднего

С 4

риска рецидива и 50-63 Гр [303,304,306,307,309-322].

Комментарий: Всех пациентов с меланомой слизистых оболочек, локализованных в области головы и шеи до лечения должен оценивать хирург-онколог, специализирующийся на опухолях головы и шеи, которому следует предпринять следующие действия: рассмотреть адекватность биопсийного материала, стадирования и визуализации опухолевого процесса (КТ,МРТ) для определения степени распространения опухоли, исключить наличие синхронной первичной опухоли, оценить текущий функциональный статус и возможность назначения потенциального хирургического лечения, если первичное лечение было нехирургическим, разработать проспективный план наблюдения, который будет включать адекватное обследование зубов, питания и здорового образа жизни, а также вмешательства и любые другие дополнительные исследования, которые необходимы для полной реабилитации. Для пациентов, которым выполняют плановые операции, необходимо проработать хирургическое вмешательство, края и план реконструкции для резекции клинически определяемой опухоли со свободными от опухоли хирургическими краями. Оценка операбельности. Поражение опухолью следующих структур связано с плохим прогнозом или классифицируется как стадия T4b (например, неоперабельность, ассоциированная с технической невозможностью получить чистые края резекции): значительное поражение крыловидно-небной ямки, тяжелые тризмы из-за инфильтрации опухолью крыловидных мышц; макроскопическое распространение опухоли на основание черепа (например, эрозия крыловидных пластинок или основной кости, расширение овального отверстия и др.); возможная инвазия (охват) стенки общей или внутренней сонной артерии. Охват обычно оценивается радиологически (по данным КТ и МРТ) и диагностируется, если опухоль окружает $\geq 270^\circ$ окружности сонной артерии; непосредственное распространение опухоли из регионарных ЛУ с поражением кожи, прямое распространение на структуры средостения предпозвоночную фасцию или шейные позвонки [303-309].

Удаление первичного очага. По возможности необходимо выполнять удаление первичной опухоли единым блоком. Необходимо планировать хирургическое удаление в зависимости от степени распространения первичной опухоли, установленной при клиническом исследовании, и тщательной интерпретации соответствующих радиографических снимков. В случае если опухоль прилежит к двигательному или сенсорному нерву, не исключено наличие периневральной инвазии. В данной ситуации следует выделить нерв в проксимальном и дистальном направлениях и выполнить его резекцию для получения чистого края резекции. Подтверждено, что для получения ткани, свободной от опухоли, полезна диагностика проксимального и дистального краев нерва методом замороженных срезов (срочное патолого-анатомическое исследование биопсийного материала). Адекватное вмешательство может потребовать выполнения краевой, плоскостной или сагиттальной резекции подлежащих костных структур при опухолях, поражающих надкостницу или прилежащих к ней. Резекция костей показана при массивной инфильтрации опухолью надкостницы кости (что определяется при фиксации к ней опухоли) или при обнаружении во время операции либо при полном дооперационном обследовании признаков прямого прорастания кости опухолью. Степень резекции окружающих мягких тканей и кости будет зависеть от степени поражения, оцениваемой клинически и во время операции [303,306,323-330].

Края резекции. Адекватное удаление опухоли в мягких тканях определяется как расстояние от края резекции до макроскопически видимой опухоли ≥ 2 см или отрицательный край замороженного среза. В целом оценку замороженных срезов обычно проводят интраоперационно, если зона, макроскопически свободная от опухоли по краю резекции составляет <2 см, невозможно определить линию резекции в связи с нечеткой границей опухоли или имеется подозрение на наличие резидуальной опухоли. Необходимо включать подробное описание края резекции в операционный журнал. Края можно оценить по удаленному препарату или, как альтернатива, из ложа опухоли с правильным ориентированием. Чистый край определяется как расстояние от инвазивного края опухоли, который составляет ≥ 5 мм от края

резекции. Близкий край определяется как расстояние от инвазивного края опухоли до края резекции, равное <5 мм. Первичную опухоль следует помечать таким образом, чтобы врач-патологоанатом мог адекватно оценить ориентацию препарата. Шейную диссекцию необходимо ориентировать или выполнять срезы по порядку для определения уровня ЛУ, включенных в зону диссекции. Реконструкцию хирургических дефектов нужно проводить с использованием конвенциональной техники по усмотрению хирурга. По возможности рекомендуется первичное ушивание, но при этом не следует пренебрегать широкими краями резекции, свободными от опухоли. По усмотрению хирурга выполняется пластическое ушивание с применением местных/регионарных лоскутов, свободных лоскутов, расщепленного кожного лоскута или других лоскутов с/без реконструкции дефекта [303,306,309,323-330].

Следует пациентам с меланомой анального канала или прямой кишки с целью радикального удаления первичной опухоли отдавать предпочтение выполнению местного иссечения при условии отсутствия данных обследования о поражении регионарных лимфатических узлов, возможности достижения краёв резекции более 1 мм (R0) и сохранения функции запирающего аппарата прямой кишки [141,331-333].

С 5

Комментарий: отсутствуют данные о повышении общей выживаемости при расширении объёма операции до экстирпации прямой кишки или экстралеваторной экстирпации прямой кишки. Выполнение расширенных объёмов операций допустимо, но только после получения от пациента письменного информированного согласия на операцию, в котором указано об отсутствии достоверных данных о преимуществе такого подхода. Достижение R0 резекции достоверно улучшает локальный контроль заболевания и является важной целью хирургического лечения [334].

Следует пациентам с меланомой анального канала или прямой кишки с целью паллиативного удаления первичной опухоли выполнять местное иссечение при условии возможности достижения краёв резекции более 1 мм (R0) и сохранения функции запирающего аппарата прямой кишки [141,331-333].

С 5

Комментарий: расширение объёма хирургического вмешательства до экстирпации прямой кишки или экстралеваторной экстирпации прямой кишки возможно только при наличии выраженных симптомов со стороны первичной опухоли – клинически значимое кровотечение, кишечная непроходимость, некупируемый ненаркотическими анальгетиками болевой синдром.

Следует взрослым пациентам с меланомой анального канала или прямой кишки с поражением регионарных лимфатических узлов с целью радикального удаления первичной опухоли выполнять экстралеваторную экстирпацию прямой кишки, экстирпацию прямой кишки или низкую резекцию прямой кишки (в зависимости от точной локализации опухоли и степени распространённости опухолевого процесса) [335].

С 4

Комментарий: поражение регионарных лимфатических узлов без развития отдалённых метастазов сравнительно редко отмечается у пациентов с меланомой прямой кишки и анального канала. При планировании радикального хирургического лечения целесообразно выполнить независимый пересмотр МРТ малого таза вторым специалистом для исключения ложноположительной оценки поражения регионарных лимфатических узлов. Данные о преимуществе удаления регионарных лимфатических узлов при меланоме анального канала противоречивы. Большинство авторов пишут об отсутствии влияния поражения регионарных лимфатических узлов на выживаемость [336-338]. Тем не менее, есть клинические наблюдения, в которых демонстрируется долгосрочная выживаемость пациентов с поражением мезоректальных лимфатических узлов после выполнения экстирпации прямой кишки [335]. В условиях отсутствия данных высокой степени доказательности решение об объёме операции следует принимать совместно с пациентом, отдавая предпочтение потенциально излечивающему методу – экстралеваторной экстирпации прямой кишки, хотя и вероятность достижения отдалённой выживаемости остаётся неустановленной.

Следует пациентам с меланомой анального канала или прямой кишки с целью достижения локального контроля после местного иссечения в случае обнаружения поражения опухолью границы резекции (R1) выполнять повторное местное иссечение, при условии технической выполнимости и сохранения функции запирающего аппарата прямой кишки [141,331-333].

С 5

Комментарий: в случае, если исходно было принято решение о выполнении хирургического лечения в объёме местного иссечения опухоли, выявление опухолевых клеток по границе резекции (R1) является показанием для повторного местного иссечения, но не для пересмотра тактики лечения. Расширение объёма операции целесообразно только в случае, если повторное местное иссечение технически невыполнимо или повлечёт за собой необратимое нарушение функции запирающего аппарата прямой кишки.

Следует пациентам с метастазами меланомы анального канала в паховые лимфатические узлы выполнять паховую лимфаденэктомию только с целью контроля возможных симптомов заболевания (кровотечение из опухоли, распад опухоли, сдавление сосудистых структур [337].

С 5

Комментарий: отсутствуют данные о возможном повышении выживаемости при выполнении паховой лимфаденэктомии, а также о долгосрочной выживаемости после выполнения паховой лимфаденэктомии [337].

Лечение пациентов с резектабельной меланомой кожи III стадии и эквивалентом III стадии

Пациенты с меланомой кожи III стадии представляют собой неоднородную группу пациентов с позиции лечебной тактики. С практической точки зрения следует различать резектабельный процесс и нерезектабельный местно-распространенный процесс (включая конгломераты лимфатических узлов и/или транзитные или сателлитные метастазы – клинические варианты IIIB или IIIC/D стадии). Рекомендации по лечению пациентов нерезектабельной меланомой кожи IIIC/D будут рассмотрены в разделе 3.4.

Следует выполнить адекватное иссечение первичной опухоли (если не было выполнено ранее) (см. раздел 3.1) для улучшения отдаленных результатов лечения и профилактики рецидивов опухоли [158,159,235-237,239,241,243,249,250].

A 1

Следует выполнять регионарную лимфаденэктомию всем пациентам с резектабельной меланомой кожи III стадии при наличии клинически или радиологически определяемых метастазов в регионарных лимфоузлах для улучшения отдаленных результатов лечения и профилактики рецидивов опухоли [339-342].

C 4

При проведении лимфаденэктомии пациентам меланомой кожи III стадии для улучшения отдаленных результатов лечения и профилактики рецидивов опухоли следует выполнять максимально полное удаление клетчатки анатомической области, в лимфатических узлах которой выявлены метастазы меланомы (например, Ib–V уровни клетчатки шеи (Ia – по показаниям), I–III уровни клетчатки подмышечной области, поверхностные и глубокие паховые лимфатические узлы) [339-342].

C 5

Комментарий: при клинически определяемом поражении глубоких паховых лимфатических узлов большое внимание следует уделить наружным подвздошным лимфатическим узлам. Некоторые исследователи в случае массивного поражения глубоких паховых лимфатических узлов (более 3) или поражения узла Пирогова–Розенмюллера–Клоке рекомендуют расширять объем операции до удаления ипсилатеральных наружных подвздошных лимфатических узлов, так как частота их поражения может достигать 20–24 % [343].

Показано определять следующие параметры при патолого-анатомическом исследовании метастазов меланомы в регионарные лимфатические узлы для правильного стадирования и определения прогноза заболевания [54,168,344]:

С 5

1. количество удаленных лимфатических узлов;
2. количество пораженных лимфатических узлов;
3. характер поражения лимфатических узлов:
 - о частичное поражение (количество лимфатических узлов);
 - о полное поражение (количество лимфатических узлов);
 - о прорастание капсулы (количество лимфатических узлов).

Следует предлагать пациентам после радикальной лимфаденэктомии при отсутствии противопоказаний адъювантную лекарственную терапию, информируя пациента о потенциальных преимуществах и ограничениях данного метода лечения (см. раздел 3.3) [223, 345-352].

А 1

Следует взрослым пациентам с высоким риском регионарного рецидива после радикальной лимфаденэктомии в целях снижения вероятности регионарного рецидива при отсутствии противопоказаний предлагать профилактическую послеоперационную лучевую терапию на область пораженного лимфоколлектора, информируя пациента о потенциальных преимуществах и ограничениях данного метода лечения [353,354].

В 2

Комментарий: по данным проведенных исследований, послеоперационная лучевая терапия снижает риск регионарного рецидива у пациентов с высоким риском, но не оказывает влияния на общую выживаемость [354]. К факторам высокого риска регионарного рецидива относят:

1. поражение 1 и более околоушного лимфатического узла, 2 и более шейных или подмышечных лимфатических узлов (или при размерах лимфатического узла более 3 см), 3 и более пахово-бедренных лимфатических узлов (или при их размерах более 4 см);
2. прорастание метастаза за пределы капсулы лимфатического узла [354,355]179].

Адъювантная дистанционная лучевая терапия проводится в следующих режимах: 50–66 Гр за 25–33 фракций в течение 5–7 нед (УДД 4, УУР С) [356]; 48 Гр за 20 фракций в течение 4 нед (УДД 2, УУР В) [354]. Использование новых методик дистанционной лучевой терапии, таких как IMRT, VMAT, позволяет снижать повреждение здоровых тканей [357,358].

При наличии нерезектабельных метастазов в регионарные лимфатические узлы возможно проведение паллиативной лучевой терапии на эту область. Используются различные режимы лечения, например: 48 Гр за 20 фракций в течение 4 нед.[353]; 50–Гр за 20–фракции в течение 4 нед [258].

Рекомендации по проведению адъювантной терапии меланомы кожи II и III стадии и эквивалентом III стадии

Следует для определения показаний к назначению адъювантной терапии оценить риск прогрессирования и смерти от меланомы кожи после радикального хирургического лечения. Для оценки риска рекомендуется использовать классификацию TNM AJCC/UICC 8-го пересмотра, которая включает основные прогностические факторы (см. подраздел 1.5.2 и раздел 7) [344,359].

B 3

Следует предлагать пациентам с высоким и промежуточным риском прогрессирования после радикального хирургического лечения (т. е. пациентам со стадиями IIB–III) при отсутствии противопоказаний адъювантную лекарственную терапию ([Таблица 10](#)), информируя пациента о потенциальных преимуществах и ограничениях данного метода лечения) [54,223,345-348,350-352,360-363].

A 2

Таблица 10. Рекомендуемые режимы адъювантной терапии меланомы кожи в зависимости от стадии заболевания для взрослых³

*Кликните на изображение, чтобы увеличить.

Стадия	Наличие мутации V600 в гене <i>BRAF</i>	Оптимальные режимы	Режимы, предлагаемые при отсутствии оптимальных
IIIB, IIC	Вне зависимости от статуса	Наблюдение	#Интерферон альфа-2b п/к 3 млн МЕ или 5 млн МЕ 3 р/нед 12 мес. [361, 364-366]
IIIA	<i>BRAF</i> V600 mut	- Дабрафениб** 150 мг 2 р/сут внутрь + траметиниб** 2 мг 1 р/сут внутрь 12 месяцев [223] - или - пембролизумаб** 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 месяцев (18 доз) [351] - или - пембролизумаб** 400 мг в/в 1 раз в 42 дня 12 месяцев (9 доз) [367]	- Наблюдение ИЛИ #Интерферон альфа-2b 3 млн МЕ или 5 млн МЕ 3 р/нед 12 мес. [364] [347, 361, 366]
IIIA	<i>BRAF</i> V600 wild type	- пембролизумаб** 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 месяцев (18 доз) [351] - или - пембролизумаб** 400 мг в/в 1 раз в 42 дня 12 месяцев (9 доз) [367]	
IIIB, IIC/D	<i>BRAF</i> V600 mut	- Дабрафениб** 150 мг 2 р/сут внутрь + траметиниб** 2 мг 1 р/сут внутрь ежедневно 12 месяцев [223] - или - пембролизумаб** 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 месяцев (18 доз) [351], - или - пембролизумаб** 400 мг в/в 1 раз в 42 дня 12 месяцев (9 доз) [367] - или - ниволумаб** 3 мг/кг каждые 2 нед в/в капельно 12 месяцев [352] - или - ниволумаб** 240 мг каждые 2 нед в/в капельно 12 месяцев [352, 368] - или - ниволумаб** 480 мг в/в каждые 4 нед 12 месяцев [352, 369]	#Интерферон альфа-2b 3 млн МЕ или 5 млн МЕ 3 р/нед 24 мес. [364] [347, 361, 366]
IIIB, IIC/D	<i>BRAF</i> V600 wild type	- пембролизумаб** 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 месяцев (18 доз) [351], - или - пембролизумаб** 400 мг в/в 1 раз в 42 дня 12 месяцев (9 доз) [367] - или - ниволумаб** 3 мг/кг каждые 2 нед в/в капельно 12 месяцев [352] - или - ниволумаб** 240 мг каждые 2 нед в/в капельно 12 месяцев [352, 368] - или - ниволумаб** 480 мг в/в каждые 4 нед 12 месяцев [352, 369]	#Интерферон альфа-2b 3 млн МЕ или 5 млн МЕ 3 р/нед 12 мес. [364] [347, 361, 366]

³Пациентам всех групп следует предлагать участие в клинических исследованиях при наличии такой возможности.

Примечание. *BRAF* V600 mut – активирующая мутация в гене *BRAF* в 600-й позиции экзона 15 с заменой нуклеотида, кодирующего валин, на другую аминокислоту (чаще всего на нуклеотид, кодирующий глутаминовую кислоту). *BRAF* V600 wild type – «дикий тип» (отсутствие активирующих мутаций V600) гена *BRAF*.

Комментарий: Адьювантная терапия #интерфероном альфа-2b имеет преимущества только у пациентов с изъязвленной первичной меланомой кожи. Назначение #интерферона альфа-2b в адьювантном режиме у пациентов с неизъязвленной первичной опухолью не рекомендуется. Адьювантная терапия МКА-блокаторами PD1 изучается для пациентов с IIВ-IIС стадией, продемонстрирован эффект в отношении времени без прогрессирования, однако ее эффект в отношении общей выживаемости к настоящему моменту не представлен [363,370,371]. У пациентов с эквивалентом стадии IIIА магнитуда пользы от назначения такой терапии невысока и для такой популяции пациентов альтернативой может служить тщательное динамическое наблюдение [223,351].

Для взрослых пациентов, радикально оперированных по поводу отдаленных метастазов меланомы кожи, следует проводить адъювантное лечение с применением моноклональных антител (далее – МКА), блокирующих взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (далее - МКА-блокаторы PD1) (ниволумаб**). При наличии противопоказаний альтернативой может быть динамическое наблюдение или участие в клинических исследованиях (если таковые имеются) [54,346-348,350,352,360-362].

В 1

Не рекомендуется проводить адъювантную терапию пациентам меланомой кожи группы благоприятного прогноза, имеющим низкий риск прогрессирования заболевания (IA, IB, IIA стадии) [364,372].

С 5

Не рекомендуется проводить адъювантную терапию интерфероном альфа-2а и интерфероном альфа-2b пациентам меланомой кожи, у которых риски, связанные с развитием нежелательных явлений на фоне применения адъювантной терапии, превышают ожидаемую пользу [360,361,373-375].

В 1

Комментарий: учитывая, что проведение иммунотерапии интерфероном альфа-2а или интерфероном альфа-2b сопряжено с известными рисками развития нежелательных явлений, следует выделить группу пациентов, которым это лечение противопоказано. После анализа данных литературы эксперты пришли к выводу о том, что риск превосходит пользу от назначения терапии интерфероном альфа-2а и интерфероном альфа-2b в следующих случаях (но не ограничивается ими) [360,373-375]:

- психические расстройства, в том числе тяжелая депрессия;
- цирроз печени любой этиологии;
- аутоиммунные болезни;
- выраженная (III–IV степени по STCAE v. 3.0 [376]) органная недостаточность (сердечная, печеночная, почечная и др.);
- беременность или планируемая беременность;
- псориаз;
- неспособность пациента адекватно выполнять назначения врача.

В связи с этим эксперты рекомендуют перед назначением адъювантной иммунотерапии #интерфероном альфа 2b исключить наличие у пациентов перечисленных противопоказаний, при необходимости прибегнув к консультации специалистов (врача-терапевта, врача-психиатра, врача-дерматовенеролога и т. д.). Следует также учесть противопоказания к назначению препарата, указанные производителем в инструкции по применению.

Следует начинать адъювантную иммунотерапию пациентам в сроки не позже 3 месяцев с

В 2

момента хирургического лечения после полного заживления послеоперационной раны. Не рекомендуется начинать адъювантное лечение в том случае, если с момента операции прошло более 3 месяцев, так как при начале адъювантной терапии в более отдаленные сроки ее эффективность не изучена [223,351,352,361].

В рандомизированных исследованиях не было показано преимуществ прерывистых режимов назначения #интерферона альфа-2b, потому они **не рекомендуются** к использованию в рутинной практике [373,377].

В 2

Не рекомендуется использовать химиотерапию в рутинной практике для адъювантного лечения взрослых пациентов с меланомой кожи [378-385].

В 2

Комментарий: По данным многочисленных международных исследований, применение химиотерапии в адъювантном режиме после радикального лечения меланомы кожи IIВ–III стадии не приносит клинической пользы и может снижать общую выживаемость.

Не рекомендуется использовать иммуностимуляторы (группа АТХ - L03АХ Другие иммуностимуляторы) или другие интерфероны (в том числе, интерферон гамма**) [386], за исключением #интерферона альфа-2b в адъювантном режиме при меланоме кожи [361,364,365].

С 2

Комментарий: Имеющиеся данные клинических исследований свидетельствуют об отсутствии эффективности интерферона гамма** в адъювантном режиме относительно других препаратов имеющих научные данные недостаточно для их безопасного применения [54].

При меланоме кожи с высоким риском прогрессирования у лиц моложе 18 лет следует проводить адъювантную терапию #пембролизумабом** 2 мг/кг каждые 21 день в/в капельно (30 минут) 12 месяцев, информируя пациента (и/или его родителей, законных представителей) о потенциальных преимуществах и ограничениях данного метода лечения по решению врачебной комиссии [387,388].

Комментарий: адъювантная терапия меланомы кожи пациентов детского возраста изучена недостаточно: в виду редкости данной болезни у детей крупных рандомизированных исследований современных противоопухолевых препаратов у этой категории пациентов не проводилось. Рабочая группа по разработке и пересмотру клинических рекомендаций рекомендует участие пациентов моложе 18 лет в клинических исследованиях. Исследованным режимом в педиатрической практике в адъювантном режиме к настоящему времени стал #интерферон альфа-2b в различных режимах [347,348,389-391] (рекомендуемые режимы применения интерферона – см. Таблица 10. Рекомендуемые режимы адъювантной терапии меланомы кожи в зависимости от стадии заболевания для взрослых) и #пембролизумаб [388]. Назначение иной адъювантной терапии (в соответствии с рекомендациями для взрослых пациентов) возможно консилиумом врачей по жизненным показаниям.

Рекомендации по проведению неоадъювантной терапии меланомы кожи III стадии и эквивалентом III стадии

Введение: Данные недавно проведенных исследований демонстрируют весьма обнадеживающие результаты при проведении неоадъювантной иммунотерапии, у пациентов с меланомой с поражением регионарных лимфатических узлов. Судя по всему, такая тактика обладает преимуществом перед стандартным подходом. Вероятно, в ближайшее время, объемы хирургических вмешательств при эквиваленте IIIB-D стадии меланомы также будут пересмотрены в сторону уменьшения травматичности и объема удаляемых тканей (удаление индексных узлов вместо полного удаления всего лимфоколлектора). Однако к настоящему времени у нас недостаточно данных, чтобы рекомендовать уменьшение объема хирургического вмешательства, тем не менее вполне достаточно данных, чтобы рекомендовать неоадъювантный подход для пациентов с резектабельными метастазами меланомы [392-397].

Показано взрослым пациентам с поражением регионарных лимфоузлов (IIIB-D стадия заболевания или ее эквивалент) проведение предоперационной иммунотерапии с последующим выполнением регионарной лимфаденэктомии и последующей адъювантной терапией (вместе с неоадъювантной терапией – общей длительностью до 12 месяцев [398] [399]. Режимы применения приведены в таблице ниже ([Таблица 11](#)).

Таблица 11. Режимы применения неоадъювантной терапии.

*Кликните на изображение, чтобы увеличить.

	Лекарственный препарат	Доза	Путь введения	Дни введения/приема	Длительность цикла
Комбинированная иммунотерапия аCTLA4+аPD1 [398] (предпочтительный режим)	Ипилимумаб**	80 мг	в/в кап	1 раз в 21 день	С последующей полной регионарной лимфаденэктомией и, если применимо, резекцией транзитных метастазов на 6-й неделе. Пациентам, с полным или почти полным патоморфологическим ответом на лечение ($\leq 10\%$ остаточной жизнеспособной опухоли), не получают никакого адъювантного лечения (только наблюдение), а пациентов, с неполным патоморфологическим ответом (частичный ответ (от 11 до 50% остаточной жизнеспособной опухоли) или отсутствием ответа ($> 50\%$ остаточной жизнеспособной опухоли), далее получают адъювантную терапию дabraфенибом** (в дозе 150 мг два раза в день) и траметинибом** (в дозе 2 мг один раз в день) в течение 46 недель (при мутации BRAF V600E или V600K), или получают дополнительные 11 циклов адъювантной терапии ниволумабом** (в дозе 480 мг) каждые 4 недели (при отсутствии мутации в BRAF).
	Ниволумаб**	240 мг	в/в кап		
Монотерапия аPD1 [399]	Пембролизумаб**	200 мг	в/в кап	1 раз в 21 день,	до 2 мес. (3 введения) перед лимфаденэктомией, с последующим продолжением суммарно до 12 мес. терапии

Следует пациентам, получающим предоперационную (неоадъювантную) иммунотерапию с поражением регионарных лимфоузлов (IIIB-D стадия заболевания или ее эквивалент) провести оценку патоморфологического ответа после проведения регионарной лимфаденэктомии [396,398-402].

С 4

Показано пациентам с прогрессированием на фоне предоперационной (неоадъювантной) иммунотерапии с поражением регионарных лимфоузлов (IIIB-D стадия заболевания или ее эквивалент) и наличием мутации в гене BRAF переключение на адъювантную комбинированную терапию ИПК BRAF и MEK [398] [403] (Таблица 11).

С 4

Лечение пациентов с метастатической им нерезектабельной меланомой кожи (IIIC/D нерезектабельная – IV стадия или их эквивалент)

Общие принципы выбора терапии 1-ой линии у пациентов с метастатической и неоперабельной меланомой кожи

Следует выполнить оценку состояния взрослого пациента по шкале ВОЗ/ECOG (см. [справочник](#)), наличия сопутствующей патологии, ожидаемой продолжительности жизни для принятия решения об оптимальной тактике ведения пациента [404,405].

C 4

Следует при выборе терапии 1-й линии всем пациентам с метастатической или неоперабельной меланомой провести молекулярно-генетическое исследование опухоли на наличие мутаций в экзоне 15 гена BRAF (если этого не было выполнено ранее). Для исследования может быть использован архивный опухолевый материал или свежий материал, который можно получить при биопсии (открытой, толстоигольной (core-биопсии) и др.) в случае, если это повлияет на выбор дальнейшей тактики лечения [54,173-184].

C 4

При отсутствии мутации в гене BRAF ("дикий тип") следует при выборе терапии 1-й линии всем пациентам с метастатической или неоперабельной меланомой выполнить молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах NRAS (экзон 3) и KIT (экзоны 8, 9, 11, 13, 14, 17, 18) в биопсийном (операционном) материале или выполнить широкое молекулярное тестирование, если диагностированы или заподозрены отдаленные метастазы меланомы, и это может повлиять на выбор схемы таргетной терапии (в частности, назначение ингибиторов протеинкиназы или моноклональных антител) при лечении метастатического процесса [185-200].

C 4

Комментарий: Также имеются сведения о том, что ингибитор протеинкиназы KIT может быть эффективен при наличии мутаций в 8, 18 экзонах гена KIT [197,201-203].

При отсутствии возможности выполнить молекулярно-генетическое исследование опухоли на наличие мутации в гене BRAF (или KIT) в течение 4 недель после установления диагноза метастатической меланомы (отсутствует материал для анализа, нет соответствующего оборудования в учреждении и т. д.) при отсутствии других противопоказаний следует начинать противоопухолевую терапию пациенту в соответствии с подразделом 3.4.4 настоящих рекомендаций [406,407].

C 5

Следует пациентам с мутацией в гене BRAF (при отсутствии клинически значимых симптомов, небольшой опухолевой массе, невысокой скоростью прогрессирования заболевания и клинически значимых нарушений со стороны иммунной системы), и/или с бессимптомными метастазами в головном мозге (вне зависимости от молекулярного статуса опухоли), и/или при меланоме слизистых оболочек отдавать предпочтение комбинированной иммунотерапии МКА-блокаторами CTLA4 и МКА-блокаторами PD1 (вне зависимости от молекулярного статуса опухоли перед монотерапией МКА-блокаторами PD1 или комбинированным лечением ИПК BRAF и MEK [408-413]. C 5

Выбор терапии 1-й линии у взрослых пациентов метастатической или неоперабельной меланомой кожи с мутацией в гене BRAF

У пациентов с мутацией в гене BRAF в 1-й линии терапии следует использовать комбинированное лечение МКА-блокаторами PD1 и МКА-блокаторами CTLA4, либо комбинацию ингибиторов протеинкиназы (далее – ИПК) BRAF и MEK, либо монотерапию МКА-блокаторами PD1. При недоступности комбинированного лечения ИПКИПКИнгибиторы протеинкиназы BRAF и MEK или МКА-блокаторами PD1 возможно проведение монотерапии ИПК BRAF [180,181,408,414-420]. Лечение ИПК BRAF и MEK проводится до прогрессирования заболевания или развития выраженных некупируемых токсических явлений. Режимы применения приведены ниже ([Таблица 12](#) и [Таблица 13](#)). A 1

У пациентов с большой опухолевой массой и высокой скоростью прогрессирования заболевания и/или клинически выраженными симптомами следует отдавать предпочтение комбинации ИПК BRAF и MEK. У пациентов с метастатической меланомой, не имеющих симптомов заболевания и без активирующей мутации в гене BRAF, предпочтительным вариантом лечения следует считать монотерапию МКА-блокаторами PD1, а у пациентов без симптомов заболевания и активирующей мутации в гене BRAF предпочтительным вариантом лечения следует считать комбинированную терапию МКА-блокаторами PD1 и МКА-блокаторами CTLA4 [413]. A 2

Таблица 12. Режимы назначения ИПКИПКИнгибиторы протеинкиназы BRAF и MEK у взрослых пациентов (для всех режимов назначения УДД 2, УУР А).

*Кликните на изображение, чтобы увеличить.

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни, режим
Комбинированная терапия [215,216,421,422]	Энкорафениб	450 мг 1 р/сут	внутрь	ежедневно	длительно
	Биниметиниб	45 мг 2 р/сут	внутрь	ежедневно	длительно
Комбинированная терапия [218,423,424]	Вемурафениб***	960 мг 2 раза в день	внутрь	ежедневно	длительно
	Кобиметиниб**	60 мг 1 раз в сутки	внутрь	с 1-го по 21-й день, 7 дней перерыв	длительно
Комбинированная терапия [175,425,426]	Дабрафениб***	150 мг 2 раза в день	внутрь	ежедневно	длительно
	Траметиниб**	2 мг 1 раз в сутки	внутрь	ежедневно	длительно
Монотерапия [424,427]	Вемурафениб***	960 мг 2 раза в день	внутрь	ежедневно	длительно
Монотерапия [428]	Дабрафениб***	150 мг 2 раза в день	внутрь	ежедневно	длительно
Монотерапия [215,216,421,422]	Энкорафениб	300 мг 1 р/сут	внутрь	ежедневно	длительно

Не рекомендуется проводить терапию ИПК BRAF или комбинацией ИПК BRAF и MEK пациентам с неизвестным статусом опухоли в отношении мутации в гене BRAF, так как имеются сведения о возможности парадоксальной активации MAPK -сигнального пути и ускорения роста опухоли при применении ИПК BRAF на клеточных линиях без мутации в гене BRAF [406,407].

С 5

Учитывая особый профиль дерматологических нежелательных явлений ИПКИПКИнгибиторы протеинкиназы BRAF и MEK, в частности риск развития плоскоклеточного рака и других опухолей кожи, на фоне лечения следует регулярно проводить осмотр кожных покровов пациента [176,219,429].

С 4

Комментарий: При подозрении на развитие плоскоклеточного рака или кератоакантомы необходимо их хирургическое удаление с последующим патолого-анатомическим исследованием биопсийного или операционного материала, при этом терапия ИПК BRAF или комбинацией ИПК BRAF и MEK может быть продолжена без перерыва в лечении и/или без редукции дозы препарата [221,427].

При проведении терапии ИПК BRAF или комбинацией ИПК BRAF и MEK оценку эффекта лечения следует проводить каждые ~8 нед., не допуская перерывов в приеме препаратов на период оценки эффекта лечения. Для оценки эффекта терапии рекомендуется использовать оценку общего состояния пациента и методы лучевой диагностики (см. Таблица 9, раздел 2.4) а также стандартные критерии ответа на цитостатическую терапию (RECIST 1.1, [справочник](#)) [180,430,431].

При наличии признаков прогрессирования заболевания на фоне применения ИПК BRAF либо комбинации ИПКИПКИнгибиторы протеинкиназы BRAF и MEK или появления признаков непереносимости такой терапии при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0–2) и при ожидаемой продолжительности жизни более 3 месяцев следует перевести взрослого пациента на терапию МКА-блокаторами PD1 или комбинацию МКА-блокаторов PD1 и CTLA4 [408,414-418,432]. Режимы применения приведены ниже (Таблица 13).

Комментарий: монотерапия МКА-блокаторами PD-1 и комбинированная терапия МКА-блокаторами PD1 и CTLA4 демонстрируют сходные результаты у пациентов с меланомой, резистентной к ИПК BRAF и MEK. Однако комбинированная терапия МКА-блокаторами PD1 и CTLA4 была связана с более высокой частотой нежелательных явлений по сравнению с монотерапией [433].

Таблица 13. Режимы применения МКА-блокаторов PD1 и CTLA4 у взрослых пациентов.

*Кликните на изображение, чтобы увеличить.

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим
Монотерапия [414-416]	Ниволумаб**	3 мг/кг ИЛИ	В/в капельно 30-60 мин	1 раз в 14 дней	Длительно
		240 мг [434] ИЛИ	В/в капельно	1 раз в 14 дней	Длительно
		480 мг [369]	В/в капельно	1 раз в 28 дней	Длительно
Монотерапия [416-418]	Пембролизумаб**	200 мг ИЛИ	В/в капельно 30 мин	1 раз в 21 день	Длительно
	Пембролизумаб**	400 мг [367]	В/в капельно 30 мин	1 раз в 42 дня	Длительно
Монотерапия [435, 436]	Пролгалимаб**	1 мг/кг	В/в капельно 30-60 мин	1 раз в 14 дней	Длительно (УДД 2, УУР В)
Комбинированная терапия МКА-блокаторами CTLA4 и МКА-блокаторами PD1 (ИПИ 3/НИВО 1) [408, 409, 414, 437]	Ниволумаб** (в один день с ипилимунабом**)	1 мг/кг	В/в капельно 30 мин	1 раз в 21 день	Суммарно не более 4 введений
	Ипилимунаб** (в один день с ниволумабом**)	3 мг/кг	В/в капельно 30 минут	1 раз в 21 день	Суммарно не более 4 введений
	Поддерживающая фаза: ниволумаб**	3 мг/кг ИЛИ	В/в капельно	1 раз в 14 дней	Длительно
		240 мг ИЛИ	В/в капельно	1 раз в 14 дней	Длительно
		480 мг в/в	В/в капельно	1 раз в 28 дней	Длительно
Комбинированная терапия МКА-блокаторами CTLA4 и МКА-блокаторами PD1 (ИПИ 1/НИВО 3) [437] (Уровень убедительности рекомендаций – В) (уровень достоверности доказательств – 4).	Ниволумаб** (в один день с ипилимунабом**)	3 мг/кг	В/в капельно 30 мин	1 раз в 21 день	Суммарно не более 4 введений
	Ипилимунаб** (в один день с ниволумабом**)	1 мг/кг	В/в капельно 30 мин	1 раз в 21 день	Суммарно не более 4 введений
	Поддерживающая фаза: ниволумаб** ИЛИ	3 мг/кг	В/в капельно 30 мин	1 раз в 14 дней	Длительно
	Поддерживающая фаза: ниволумаб** ИЛИ	240 мг	В/в капельно 30 мин	1 раз в 14 дней	Длительно
	Поддерживающая фаза: ниволумаб**	480 мг	В/в капельно 30 мин	1 раз в 28 дней	Длительно
Комбинированная терапия МКА-блокаторами CTLA4 и МКА-блокаторами PD1 (ИПИ 1/ПЕМБРО 200) [438] (Уровень убедительности рекомендаций – С) (уровень достоверности доказательств – 4).	Пембролизумаб** (в один день с ипилимунабом**)	200 мг	В/в капельно 30 мин	1 раз в 21 день	Суммарно не более 4 введений
	Ипилимунаб** (в один день с пембролизумабом**)	1 мг/кг	В/в капельно 30 мин	1 раз в 21 день	Суммарно не более 4 введений
	Поддерживающая фаза: пембролизумаб** ИЛИ	200 мг	В/в капельно 30 мин	1 раз в 21 день	Длительно
	Поддерживающая фаза: пембролизумаб**	400 мг	В/в капельно 30 мин	1 раз в 42 дня	Длительно

При наличии признаков прогрессирования заболевания на фоне применения монотерапии ИПК BRAF переключение взрослых пациентов на комбинированную терапию ИПК BRAF + MEK **не рекомендуется**, так как вероятность получить ответ на лечение остается низкой, а медиана времени до прогрессирования не превышает 3 месяца [179].

С 3

При наличии признаков прогрессирования заболевания на фоне применения одного из ИПК BRAF или одной из комбинаций ИПКИПКИнгибиторы протеинкиназы BRAF и MEK (Таблица 12) **не рекомендуется** переключать взрослых пациентов на другой ИПК BRAF или другую комбинацию ИПК BRAF и MEK [439-441].

С 5

Комментарий: Имеющиеся преclinical данные позволяют предположить аналогичные механизмы действия и формирования резистентности к вемурафенибу**/кобиметинибу** и дабрафенибу**/траметинибу** Сведения о наличии клинической эффективности подобного переключения также отсутствуют.

При медленно прогрессирующей метастатической и/или местно-распространенной меланоме (III неоперабельной – IV стадии) у взрослых пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 6 мес. при отсутствии противопоказаний независимо от статуса мутации BRAF показано использование препарата ипилимумаб** [442] или комбинации МКА-блокаторов PD1 и CTLA4 после прогрессирования болезни на фоне стандартной терапии (МКА-блокаторы PD1, ИПКИПКИнгибиторы протеинкиназы BRAF, комбинация ИПК BRAF и MEK) или в случае ее непереносимости [443-447]. Режим применения ипилимумаба** приведен ниже ([Таблица 14](#)).

Таблица 14. Режим применения ипилимумаба** при меланоме кожи у взрослых пациентов.

*Кликните на изображение, чтобы увеличить.

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, режим	дни,
Монотерапия [409,411,414,420,442-444,446-449]	Ипилимумаб**	3 мг/кг массы тела	В/в капельно 90 мин	1 раз в 21 день	Максимум введения	4

При невозможности проведения терапии (или сроке ожидания начала такой терапии более 1 мес.) ИПК BRAF или комбинацией ИПК BRAF и MEK, или МКА-блокаторами PD1, или МКА-блокаторами CTLA4 в 1-й или во 2-й линии у пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой и мутацией в гене BRAF в опухоли при сохранении удовлетворительного общего состояния взрослого пациента (ECOG 0–2) и при ожидаемой продолжительности жизни более 3 мес. показано проведение цитотоксической химиотерапии [450-458]. Наиболее распространенные режимы химиотерапии (монотерапия или комбинации) приведены ниже ([Таблица 15](#)). Назначение других лекарственных препаратов для лечения диссеминированной формы меланомы проводится решением консилиума или врачебной комиссии.

Комментарий: данный вид лечения менее эффективен в отношении увеличения общей продолжительности жизни, времени до прогрессирования, частоты объективных ответов на лечение и в большинстве случаев сопровождается более выраженными нежелательными реакциями в сравнении с ИПК BRAF или комбинацией ИПК BRAF и MEK, или МКА-блокаторами PD1 или CTLA4. В связи с этим следует избегать применения химиотерапии в 1-й линии лечения пациентов метастатической или нерезектабельной меланомой и мутацией в гене BRAF всегда, когда это возможно.

Таблица 15. Наиболее распространенные режимы химиотерапии при метастатической меланоме кожи у взрослых.

*Кликните на изображение, чтобы увеличить.

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни, режим	Ссылка
Монотерапия	Дакарбазин**	1000 мг/м ²	в/в	1-й	21	[176,219,450-452,459,460]
Монотерапия	Дакарбазин**	250 мг/м ²	в/в	1-5-й	21	
Монотерапия	Темозоломид**	200 мг/м ²	внутрь или в/в	1-5-й	28	[453,461]
Монотерапия	Ломустин**	130 мг/м ²	внутрь	1-й	42	[462-464]
Комбинация	Цисплатин**	20 мг/м ²	в/в	1-4-й	21 (2 курса и обследование, максимально – до 6 курсов)	[457,458,465,466]
	Винбластин**	1,2 - 2 мг/м ²	в/в	1-4-й		
	Дакарбазин**	800 мг/м ²	в/в	1-й		
Комбинация	#Паклитаксел**	225 мг/м ²	в/в	1-й	21	[281][467][388]
	#Карбоплатин**	AUC 6	в/в	1-й		
Комбинация	#Паклитаксел**	175 мг/м ²	в/в	1-й	21	[455,456,468]
	#Карбоплатин**	AUC 5-6	в/в	1-й		

При проведении химиотерапии оценку эффекта лечения следует проводить после каждого 2–3-го цикла (каждые 6–12 нед). Для оценки эффекта терапии рекомендуется использовать оценку общего состояния пациента и методы лучевой диагностики (Таблица 9, раздел 2.4), а также стандартные критерии ответа на цитостатическую терапию (RECIST 1.1, [справочник](#)) [430,431].

С 5

При проведении противоопухолевого лекарственного лечения при расчете доз препаратов на поверхность или массу тела следует проводить округление фактических доз в пределах 5 % расчетных [469,470].

С 5

При прогрессировании после первой линии терапии одним из МКА-блокаторов PD1 у взрослых пациентов с меланомой кожи с мутацией в гене BRAF предпочтение следует отдавать монотерапии блокатором CTLA4 или комбинированной терапии ИПК BRAF и MEK [433,449,471-473].

Комментарий: В исследовании I.P. da Silva с соавт. показано увеличение частоты объективных ответов с 9% при монотерапии ипилимумабом** до 38% при комбинированной терапии ипилимумабом** и ниволумабом** у пациентов с без мутации в гене BRAF. При наличии мутации частота ответов была похожей (24% и 19% соответственно) [449].

У взрослых пациентов с BRAF мутированной меланомой (III неоперабельной – IV стадии) в 3 линии терапии, после проведения иммунотерапии и терапии ИПК (iBRAF +/- MEK), а так же у пациентов без мутации в гене BRAF (III неоперабельной – IV стадии) во 2 линии после применения иммунотерапии (МКА-блокаторов PD-1 +/- анти CTLA4) при зарегистрированной приобретенной резистентности к aPD1 (стабилизация или ответ на aPD1 $\geq$ 6 мес.) показано применение терапии по схеме #ленватиниб** + пембролизумаб** [474-476]. Режим применения приводится ниже ([Таблица 16](#)).

Таблица 16. Комбинированная терапия МКА- блокаторами - блокаторами PD1 и ИТК #ленвантинибом** у взрослых.

*Кликните на изображение, чтобы увеличить.

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим
Комбинированная терапия МКА- блокаторами - блокаторами PD1 и ИТК #ленвантинибом [474]	Пембролизумаб**	200 мг	в/в капельно 30 мин	1 раз в 21 день	длительно
	#Ленватиниб** 20 мг внутрь	20 мг	внутрь	1 раз /сут ежедневно	длительно

Показано повторное назначение комбинированной терапии ИПК BRAF и MEK у взрослых пациентов, которые ранее длительно (более 6 мес.) получали терапию ИПК BRAF и MEK и у которых был отмечен объективный ответ на лечение, в случае прогрессирования или непереносимости МКА-блокаторами PD1 или комбинации МКА-блокаторов PD1 и CTLA4, назначенных во второй линии [225,477].

Следует продолжить комбинированную терапию ИПК BRAF и MEK или монотерапию МКА-блокаторами PD1 у пациентов, при изолированном прогрессировании единичных метастазов с возможностью их хирургического удаления или проведения стереотаксической радиохирургии

на прогрессирующие очаги («олигопрогрессирование») [220,478-485].

Взрослым пациентам с мутацией в гене BRAF при отсутствии противопоказаний следует проводить комбинированную иммунную и таргетную терапию МКА-блокаторами PD1 (пембролизумаб**) и ингибиторами протеинкиназы дабрафенибом** и траметинибом** [486].

Режимы применения приведены ниже ([Таблица 17](#)).

Комментарий: комбинация пембролизумаба**, дабрафениба** и траметиниба** изучалась у больных с BRAF-мутированной меланомой в первой линии терапии и оказалась лучше, чем комбинированная таргетная терапия дабрафенибом** и траметинибом* в отношении времени без прогрессирования, однако это улучшение не достигло статистической значимости. (При периоде наблюдения 36,6 месяцев медиана ВБП составила 16,9 мес. в группе тройной комбинации и 10,7 мес. в группе таргетной терапии (ОР 0,53; 95% ДИ от 0,34 до 0,83). Общая выживаемость также имела тенденцию к улучшению в группе тройной комбинации (не значимо). Мы полагаем, что тройная комбинация может быть предпочтительнее, чем терапия дабрафенибом** и траметинибом** у определенной части пациентов с мутацией в гене BRAF, тем не менее, к настоящему времени нет достаточных научных данных эту часть пациентов определить точнее. Врачу-онкологу при назначении этого режима лечения следует взвесить все потенциальные риски и ожидаемую пользу.

Таблица 17. Режимы применения МКА-блокатора aPD1 пембролизумаба** и ИПК дабрафениба** и траметиниба** у взрослых.

*Кликните на изображение, чтобы увеличить.

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 р/ сут	Внутрь	Ежедневно	Длительно
	Пембролизумаб**	200 мг	Внутривенно	День 1, 22	Каждые 21 день

Выбор терапии у пациентов метастатической или неоперабельной меланомой кожи с мутацией в гене KIT

У взрослых пациентов с мутацией в гене KIT и ожидаемой продолжительностью жизни более 3 месяцев в качестве терапии 1-й или последующих линий показана монотерапия МКА-блокаторами PD1 или комбинацией МКА-блокаторов CTLA4 и PD1[410,414,416,417,420,487]. Стандартные режимы применения приведены выше (Таблица 13).

Комментарий: популяция пациентов с мутацией в гене KIT в опухоли не изучалась отдельно в рандомизированных исследованиях, однако ее следует рассматривать как популяцию больных без мутации в гене BRAF.

У взрослых пациентов с мутацией в гене KIT и ожидаемой продолжительности жизни более 3 месяцев в качестве терапии 2-й или последующих линий показана терапия ИПК KIT #иматинибом**. Лечение #иматинибом** проводится до прогрессирования заболевания или развития выраженных, не купируемых редукцией дозы токсических явлений. Режим применения приведен ниже (Таблица 18) [199,200].

Таблица 18. Режим применения #иматиниба** при меланоме кожи.

*Кликните на изображение, чтобы увеличить.

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим
Монотерапия	#Иматиниб**	400 мг 2 р/сут	Внутрь	Ежедневно	Длительно, прогрессирования до

Оценку эффекта терапии ИПКИПКИнгибиторы протеинкиназы #иматинибом** следует проводить не реже 1 раза через каждые 6–8 нед. терапии, не допуская перерывов в приеме препарата на период оценки эффекта. Для оценки эффекта терапии рекомендуется использовать оценку общего состояния пациента и методы лучевой диагностики (Таблица 9), а также стандартные критерии ответа на цитостатическую терапию (RECIST 1.1) [191,199,430,431].

Не рекомендуется проводить терапию #иматинибом** пациентам с неизвестным статусом опухоли в отношении мутации в гене KIT, так как сведения о клинической пользе от применения #иматиниба** у пациентов без активирующей мутации в гене KIT отсутствуют [200,203,488,489].

При наличии признаков прогрессирования заболевания на фоне применения #иматиниба** при

сохранении удовлетворительного общего состояния взрослого пациента (ECOG 0–2) и ожидаемой продолжительности жизни более 3 месяцев следует проводить терапию МКА-блокаторами PD1 и/или CTLA4 (в случае, если она не проводилась ранее) [490,491].

Режимы применения приведены выше (Таблица 13,Таблица 14).

При невозможности проведения терапии (или сроке ожидания начала такой терапии более 1 месяца) #иматинибом** или МКА-блокаторами PD1 и/или CTLA4 в 1-й или во 2-й линии у взрослых пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой с мутацией в гене KIT в опухоли при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0–2) и при ожидаемой продолжительности жизни более 3 месяцев показано проведение цитотоксической химиотерапии [415,450-458,466]. Наиболее распространенные режимы химиотерапии (монотерапия или комбинации) приведены в выше (Таблица 15). Назначение других лекарственных препаратов для лечения диссеминированной формы меланомы проводится решением консилиума или врачебной комиссии.

A 1

Комментарий: данный вид лечения менее эффективен в отношении увеличения общей продолжительности жизни, времени до прогрессирования, частоты объективных ответов на лечение и в большинстве случаев сопровождается более выраженными нежелательными реакциями в сравнении с ИПК KIT или МКА-блокаторами PD1 или CTLA4. В этой связи следует избегать применения химиотерапии в 1-й линии лечения пациентов метастатической или нерезектабельной меланомой и мутацией в гене KIT или NRAS всегда, когда это возможно.

У взрослых пациентов без мутаций в генах BRAF, KIT при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0–2) и при ожидаемой продолжительности жизни более 3 месяцев показана терапия комбинацией МКА-блокаторов PD1 и CTLA4 или монотерапия МКА-блокаторами PD1 [410,414,416,417,420,487]. Стандартные режимы применения приведены выше (Таблица 13).

A 1

При очевидном прогрессировании болезни на фоне терапии одним из МКА-блокаторов PD1 следует рассмотреть возможность проведения терапии комбинацией МКА-блокаторов PD1 и CTLA4 [492] или монотерапию МКА-блокатором CTLA4 [442,493] .

B 3

Режимы применения приведены выше (Таблица 13,Таблица 14).

При невозможности проведения терапии (или сроке ожидания начала такой терапии более 1 мес.) МКА-блокаторами PD1 и CTLA4 в 1-й или во 2-й линии у взрослых пациентов с

B 1

метастатической или нерезектабельной меланомой без мутаций в генах BRAF, и KIT в опухоли при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0–2) и при ожидаемой продолжительности жизни более 3 мес. показано проведение цитотоксической химиотерапии [450–458]. Наиболее распространенные режимы химиотерапии (монотерапия или комбинации) приведены выше (Таблица 15). Назначение других лекарственных препаратов для лечения диссеминированной формы меланомы проводится решением консилиума или врачебной комиссии.

Комментарий: данный вид лечения менее эффективен в отношении увеличения общей продолжительности жизни, времени до прогрессирования, частоты объективных ответов на лечение и в большинстве случаев сопровождается более выраженными нежелательными реакциями в сравнении с МКА-блокаторами PD1 или CTLA4. В связи с этим следует избегать применения химиотерапии в 1-й линии лечения пациентов метастатической или нерезектабельной меланомой без мутаций в генах BRAF и KIT всегда, когда это возможно.

При прогрессировании после адъювантной терапии одним из МКА-блокаторов PD1 у взрослых пациентов предпочтение следует отдавать комбинации МКА-блокаторов PD1 и блокаторов CTLA4 [449].

C 4

Комментарий: В исследовании I.P. da Silva с соавт. показано увеличение частоты объективных ответов с 13% при монотерапии ипилимумабом** до 36% при комбинированной терапии ипилимумабом** и ниволумабом** [449].

При прогрессировании после первой линии терапии у больных без мутации в гене BRAFBRAFОнкоген, который кодирует серин-треониновую протеинкиназу B-Raf одним из МКА-блокаторов PD1 предпочтение следует отдавать комбинации МКА-блокаторов PD1 и блокаторов CTLA4) [449].

C 4

Комментарий: В исследовании I.P. da Silva с соавт. показано увеличение частоты объективных ответов с 9% при монотерапии ипилимумабом** до 38% при комбинированной терапии ипилимумабом** и ниволумабом** у пациентов с без мутации в гене BRAF. При наличии мутации частота ответов была похожей (24% и 19% соответственно [449].

При прогрессировании на фоне терапии одним из МКА-блокаторов PD1 у взрослых больных с

C 4

1. контроль над заболеванием (объективный ответ или стабилизация) при первом назначении МКА-блокаторов PD1 составил 6 мес. и более;
2. лечение 2-й (или последующих линий) более не приносит пользы (отмечается прогрессирование заболевания или непереносимость лечения);
3. состояние пациента по шкале ECOG ≤ 2 или ожидаемая продолжительность жизни более

3 мес.;

4. имевшиеся ранее нежелательные явления при применении МКА-блокаторов PD1 разрешились (≤ 1 степ. по СТСАЕ v 5.0) И никогда не достигали 4 степ. по СТСАЕ v 5.0 [494].

У взрослых пациентов без мутации в гене BRAF (III неоперабельной – IV стадии) во 2 линии после применения иммунотерапии (МКА-блокаторов PD-1+/- анти CTLA4), учитывая малую эффективность химиотерапии, показано применение терапии по схеме #ленватиниб** + пембролизумаб** [474-476]. Режим применения приводится выше (Таблица 16).

С 4

Особенности оценки ответа на лечение МКА-блокаторами PD1 или CTLA4

МКА-блокаторы PD1 или CTLA4 представляют собой принципиально новый класс лекарственных препаратов, эффект которых развивается в результате воздействия на элементы иммунной системы пациента. Сами лекарственные средства не обладают противоопухолевым эффектом, а элиминация опухолевых клеток достигается за счет активации клеток иммунной системы пациента. Это обуславливает особенности развития клинического и радиологического ответа на лечение.

Всем пациентам с меланомой на фоне лечения МКА-блокаторами PD1 или CTLA4 следует проводить первоначальную радиологическую оценку ответа на лечение не ранее 12 недель от начала терапии (при отсутствии клинического ухудшения состояния пациента). Повторные исследования проводятся через 8–12 недель (при отсутствии клинического ухудшения состояния пациента) [414,416,417,487,495].

С 4

Следует для оценки ответа на лечение МКА-блокаторами PD1 или CTLA4 использовать модифицированные критерии ответа на лечение, которые допускают появление новых очагов (при отсутствии клинического ухудшения состояния пациента) [495] ([Таблица 19](#)).

С 5

Таблица 19 Сравнение традиционных критериев (на примере RECIST) и критериев оценки ответа на МКА-блокаторы PD1 или CTLA4 (mRECIST или irRC) [495-497] .

*Кликните на изображение, чтобы увеличить.

Опухолевый ответ	RECIST	irRC
Полный ответ	Исчезновение всех очагов	Исчезновение всех очагов, в том числе новых
Частичный ответ	Уменьшение суммы максимальных диаметров таргетных очагов более чем на 30 % при отсутствии прогрессирования со стороны других очагов поражения либо появления новых	Уменьшение суммы произведений поперечных диаметров таргетных и новых очагов более чем на 30 %. Допускается появление новых очагов
Стабилизация	Уменьшение опухолевых образований менее чем на 30 % или увеличение не более чем на 20 % при отсутствии новых поражений	Уменьшение опухолевых образований менее чем на 30 % при отсутствии новых поражений или увеличение не более чем на 20 %. Допускается появление новых очагов
Прогрессирование	Увеличение суммы максимальных диаметров таргетных очагов более чем на 20 % и/или появление новых очагов	Увеличение суммы произведений поперечных диаметров таргетных и новых очагов более чем на 20 %

Длительность лечения МКА-блокаторами PD1 или CTLA4

Следует у взрослых применять МКА-блокатор CTLA4 (ипилиумаб**) в режиме ограниченного количества введений – не более 4. В некоторых случаях (при стабилизации заболевания или объективном ответе на лечение более 6 мес, сменившимися прогрессированием заболевания) допускается повторное применение курса лечения ипилиумабом** (также не более 4 введений) [443]. **С 2**

Следует МКА-блокаторы PD1 у взрослых назначать в постоянном режиме до наступления прогрессирования или непереносимости или истечения 2 лет с момента первого цикла терапии с интервалом введения в 2 недели или 4 недели для ниволумаба** в зависимости от режима дозирования, в 3 или 6 недель - для пембролизумаба** и 1 раз в 14 дней для пролголимаба** Продолжение терапии более 2 лет возможно в отдельных клинических ситуациях по решению врачебной комиссии. (см. также раздел 3.4.5 и Таблица 13) [414,416,417,435,436,448,487]. **В 2**

Комментарий: в исследовании KEYNOTE-006 длительность режимов иммунотерапии у пациентов с метастатической меланомой и сохранением пользы от терапии не превышала 24 мес., что может свидетельствовать о том, что возможно безопасно завершить терапию у пациентов с ответом на лечение после 24 мес. терапии.

Лечение пациентов с особыми формами метастатической меланомы: олигометастатической, местно-распространенной, с метастазами в костях

Пациентов с солитарными отдаленными метастазами меланомы (в мягкие ткани, легкие, головной мозг и др.) и хорошим соматическим статусом следует рассматривать в качестве кандидатов для радикального хирургического лечения, которое может обеспечить длительный безрецидивный период [498-500].

A 2

Комментарии: Роль хирургии возрастает в связи с появлением для этой группы пациентов эффективной адъювантной терапии МКА--блокатором PD1 – препаратом ниволумаб**, который в рандомизированном исследовании продемонстрировал увеличение безрецидивной выживаемости в сравнении с наблюдением [352].

При достижении эффекта от проводимой системной терапии может рассматриваться проведение полных циторедуктивных вмешательств. Проведение неполной циторедукции **не рекомендовано** [501,502].

C 5

Пациентов с местно-распространенной нерезектабельной формой меланомы кожи и изолированным поражением конечности, не ответившим на стандартную терапию (ингибиторы BRAF или MEK, МКА-блокаторы PD1 или CTLA4), следует рассматривать в качестве кандидатов для проведения изолированной гипертермической перфузии конечности с мелфаланом** [503-506].

B 2

Комментарий: данная процедура проводится в отдельных специализированных центрах.

При обширных по площади поражениях кожи лица (меланома по типу злокачественного лентиго) для взрослых пациентов, не желающих быть подвергнутыми реконструктивно-пластической операции на лице, показано использование крема #имихимод в качестве средства для уменьшения площади злокачественного лентиго в предоперационном периоде (5 раз в неделю в течение 3 месяцев с использованием 5% крема #имихимод перед иссечением) [507-509].

B 2

При меланоме по типу злокачественного лентиго 0 стадии для взрослых пациентов, не желающих быть подвергнутыми реконструктивно-пластической операции на лице, показано использование крема #имихимод в качестве самостоятельного метода лечения (ежедневно в течение 3 месяцев с использованием 5% крема #имихимод) [507-509].

B 2

При метастазах в регионарных лимфатических узлах и невозможности их хирургического удаления следует рассмотреть возможность проведения дистанционной лучевой терапии в различных режимах: 50 Гр за 20 фракций в течение 4 недель; 32 Гр за 4 фракции в течение 4 недель [258].

C 2

Комментарий: Также может применяться режим лучевой терапии 30 Гр за 10 фракций в течение 2 нед [510].

При симптомных метастазах в костях с обезболивающей целью показано проведение паллиативной лучевой терапии в одном из следующих режимов: 30 Гр за 10 фракций в течение 2 недель; 20 Гр за 5 фракций за 5-7 дней, 24 Гр за 6 фракций в течение 3 нед. [258,510-512].

A 1

Лечение пациентов с метастазами в головном мозге

Введение: Частота развития метастазов в головном мозге у пациентов с генерализованной меланомой достигает 28% и превышает аналогичный показатель у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (26,8%) и Her2- позитивным раком молочной железы (11,5%). С учетом особенного течения болезни при поражении ЦНС в клинической рекомендации выделен отдельный раздел по тактике ведения пациентов с метастазами в ЦНС.

Показано строить алгоритм выбора тактики лечения у пациентов с метастазами в головном мозге в ходе мультидисциплинарного консилиума с участием врача-нейрохирурга, врача-радиотерапевта и врача-онколога на основании следующих критериев [134-136,513-515]:

C 5

- экстракраниальное распространение заболевания и его контроль;
- наличие резервов противоопухолевой лекарственной терапии;
- размер метастазов в головном мозге (более или менее 2 см);
- количество метастазов в головном мозге (солитарный метастаз, олигометастатическое поражение (2-4 метастаза), множественные метастазы (5 и более));
- общее состояние по шкале Карновского (более 70 %, менее 70 %) ([справочник](#));
- прогноз общей выживаемости (больше или меньше 6 мес. по шкале GPA (он-лайн калькулятор на сайте <https://brainmetgpa.com/>), [справочник](#));
- расположение метастазов в функционально значимых частях мозга;
- наличие или отсутствие неврологической симптоматики, обусловленной метастатическим поражением головного мозга.

Комментарий: Радиотерапевтическое лечение следует рассматривать у пациентов с первично выявленными метастазами меланомы в головном мозге в самостоятельном варианте лечения или как компонент комбинированного варианта лечения (с нейрохирургическим этапом), а также у пациентов с интракраниальной прогрессией (локальные рецидивы или развитие новых дистантных метастазов) после ранее проведенного лечения. Вариантами радиотерапии в лечении пациентов с метастазами меланомы в головном мозге являются: стереотаксическая радиотерапия (СРТ) и облучение всего головного мозга (ОВГМ). СРТ может быть реализована в

режиме радиохирургии (1 фракция) или гипофракционирования (от 3 до 7 фракций) и используется в самостоятельном варианте лечения или в комбинации с ОБГМ или нейрохирургией [1,2].

Проведение радиотерапии не рекомендуется у пациентов с бессимптомными метастазами в головной мозг с низким функциональным статусом (индекс Карновского 50% и ниже) или у пациентов с индексом Карновского <70%, экстракраниальной прогрессией болезни и отсутствием резервов лекарственной противоопухолевой терапии. Выбор режима фракционирования СРТ зависит от дозовой нагрузки на нормальную ткань мозга, которая определяется количеством и размерами метастазов меланомы в головном мозге. СРТ в режиме радиохирургии может быть реализована при условии, что при подведении очаговой дозы 20-24 Гр объем нормальной ткани мозга, облученной дозой 12 Гр не превышает 10 см³ ($V_{12Гр} \leq 10$ см³). Для любых метастазов меланомы в головном мозге, при которых $V_{12Гр} > 10$ см³ показано проведение СРТ в режиме гипофракционирования [134-136].

Показана открытая нейрохирургическая операция пациентам с первично выявленными или рецидивирующими краниальными метастазами меланомы при наличии:



- метастатического очага с максимальным диаметром 2 см и более;
- метастатического очага любого размера, определяющего клиническую картину внутричерепной гипертензии, дислокации срединных структур мозга, обширного перифокального отека, а также при наличии угрозы блокирования ликворных путей;
- клинических ситуаций, контроль которых невозможен с помощью других лечебных мероприятий (радиорезистентный локальный рецидив после стереотаксической радиотерапии, симптоматический радионекроз, резистентный к проводимой терапии) [134].

Комментарий: Необходимым условием проведения нейрохирургического лечения является локализация метастатического очага в зонах мозга, где его удаление не сопровождается развитием/нарастанием неврологического дефицита. Лучшие показатели общей выживаемости достигаются у пациентов с высоким функциональным статусом (индекс Карновского ≥ 80) и контролем экстракраниального опухолевого процесса. При наличии первично выявленных или рецидивирующих метастазов меланомы в головном мозге целесообразно проводить нейрохирургическое лечение в комбинации со стереотаксической радиотерапией (предоперационная радиохирургия или послеоперационная стереотаксическая радиотерапия ложа удаленного метастатического очага) для снижения риска локального рецидива. Целесообразно проведение КТ головного мозга с/без контрастирования в течение 24-48 часов после проведения нейрохирургической резекции для диагностики послеоперационного кровоизлияния.

У пациентов с наличием от 1 до 4 метастазов в головном мозге и благоприятным прогнозом общей выживаемости по шкале GPA показано: проведение СРТ в режиме радиохирургии при наличии метастатических очагов в головном мозге с максимальным диаметром 2,0 см и меньше без клинических проявлений масс-эффекта [135,136].

С 5

Комментарий: благоприятный прогноз общей выживаемости определяется наличием у пациентов высокого функционального статуса (индекс Карновского ≥ 80 , или ECOG 0–1), выживаемость по шкале GPA 6 и более мес., стабилизацией экстракраниальных метастазов и/или наличием резервов системного противоопухолевого лечения. СРТ в режиме радиохирургии является оптимальной лечебной опцией у пациентов с очагами < 2 см. в максимальном измерении и реализуемой очаговой дозой радиации 20–24 Гр. У пациентов с очагами ≥ 2 см в максимальном измерении СРТ в режиме радиохирургии может быть реализована при условии, что при очаговой дозе радиации не ниже 20 Гр, объем нормальной ткани мозга, облученной дозой 12 Гр не превышает 10 см³ ($V_{12\text{Гр}} \leq 10 \text{ см}^3$).

Показано проведение СРТ в режиме гипофракционирования при наличии метастатических очагов в головном мозге с максимальным диаметром 2,0 см и больше, без клинических проявлений масс-эффекта и наличии противопоказаний к проведению нейрохирургии [135,136,513].

С 4

Комментарий: СРТ в режиме гипофракционирования является оптимальной опцией у пациентов с наличием очагов ≥ 2 см в максимальном измерении, либо при наличии очагов, локализованных в критических структурах мозга (зрительные тракты, ствол головного мозга и пр.). Рекомендуемыми режимами гипофракционирования являются: 3 фракции разовой дозой 8 Гр/9 Гр, 5 фракций разовой дозой 6 Гр и 7 фракций разовой дозой 5 Гр. При проведении гипофракционирования необходимо соблюдать дозовые ограничения: объем 10 см³ нормальной ткани мозга не должен быть облучен дозой выше 19,2 Гр (за 3 фракции), 23,4 Гр (за 5 фракций) и 26,5 Гр (за 7 фракций).

У пациентов с наличием от 5 и более метастазов меланомы в головном мозге и благоприятным прогнозом общей выживаемости показано проведение СРТ/СРТ-стереотаксическая радиотерапия в режиме радиохирургии или гипофракционирования или облучение всего головного мозга [135,136].

Комментарий: у пациентов с множественными метастазами меланомы в головном мозге, благоприятным прогнозом общей выживаемости (изолированная интракраниальная прогрессия, отсутствие или стабилизация экстракраниальных метастазов, наличие резервов лекарственной противоопухолевой терапии), проведение СРТ в режиме радиохирургии или радиотерапии в самостоятельном варианте лечения является предпочтительной лечебной опцией. Необходимо регулярное проведение МРТ головного мозга для раннего выявления интракраниальной прогрессии и проведения повторного локального лечения (нейрохирургия и/или радиотерапия). Проведение ОВГМ в самостоятельном варианте лечения следует рассматривать у пациентов с прогрессирующим множественным, диссеминированным или лептоменингеальными поражением головного мозга, при котором невозможно проведение стереотаксической радиотерапии и нейрохирургии, а также в случае неэффективности противоопухолевой лекарственной терапии и отсутствии резервов системного лечения. Стандартные суммарные дозы ОВГМ - 20 Гр (за 5 фракций), 30Гр (за 10 фракций), 37,5 Гр (за 15 фракций). Применение ОВГМ, как компонента комбинированного со СРТ варианта лечения, снижает риск и откладывает время развития новых (дистантных) метастазов в головном мозге, но не обеспечивает увеличение общей выживаемости и увеличивает риск развития когнитивных расстройств. В случае комбинации стереотаксической радиотерапии с последующим проведением ОВГМ целесообразно редуцировать дозы стереотаксической радиотерапии на 20–25% от первоначальной дозы радиации с целью уменьшения риска развития постлучевых изменений [135,136].

У пациентов с благоприятным прогнозом общей выживаемости после нейрохирургической резекции метастазов в головном мозге показано проведение послеоперационной СРТ/СРТ-стереотаксическая радиотерапия ложа удаленных очагов в режиме радиохирургии или гипофракционирования [135,136].

Комментарий: СРТ в режиме радиохирургии или гипофракционирования после нейрохирургии проводится в интервале от 4 до 6 недель после нейрохирургической резекции. Перед радиотерапией выполняется МРТ головного мозга с оценкой размера послеоперационного ложа, наличия дислокации структур мозга, появления новых или рост имевшихся не резецированных метастазов меланомы в головном мозге. Обязательно совмещение с дооперационной МРТ, после чего определяется объем облучения: послеоперационное ложе + 2 мм краевой отступ (+ 5 мм по твердой мозговой оболочке) и очаги контрастирования не резецированных метастатических очагов без краевого отступа. Для пациентов, которым планируется нейрохирургическая резекция метастазов в головном мозге, предоперационная радиохирургия может быть альтернативой послеоперационной СРТ в режиме радиохирургии или гипофракционирования.

У пациентов с неблагоприятным прогнозом общей выживаемости показано проведение

симптоматического лечения [135,136].

Комментарий: неблагоприятный прогноз общей выживаемости определяется наличием у пациентов низкого функционального статуса (индекс Карновского ≤ 70 , или ECOG 3–4), прогноз выживаемости по шкале GPA- меньше 6 мес., наличием экстракраниальной прогрессии и отсутствием резервов системного противоопухолевого лечения. В отдельных клинических ситуациях возможно проведение локального лечения (нейрохирургия и/или радиотерапия) с целью коррекции неврологических расстройств. Решение о проведении локального лечения должно приниматься на мультидисциплинарном консилиуме с учетом потенциальной клинической эффективности и возможных лечебных рисков для пациента.

У пациентов с крупными метастазами меланомы в головном мозге (или очагами любого размера с перифокальным отеком), которые являются кандидатами для проведения противоопухолевой лекарственной терапии с установленной эффективностью в ЦНС, показано проведение предварительной локальной терапии (нейрохирургия или стереотаксическая радиотерапия) [134]. С 5

Комментарий: у отдельных пациентов с крупными метастазами в головной мозг BRAF позитивной меланомы (или метастазами в головном мозге любого размера с перифокальным отеком), требующих назначения стероидной терапии, при отсутствии угрожающих жизни неврологических расстройств и невозможности проведения локального лечения (нейрохирургия, СРТСРТ, стереотаксическая радиотерапия в режиме радиохирургии или гипофракционирования), возможно проведение комбинированной таргетной терапии BRAF и MEK ингибиторами на первом этапе лечения [435].

Лекарственная терапия пациентов с метастатическим поражением головного мозга проводится по тем же принципам, что и для пациентов с метастазами других локализаций.

У взрослых пациентов со стабильными метастазами меланомы, в головном мозге следует отдавать предпочтение комбинированной иммунотерапии (МКА-блокаторы CTLA4 и PD1) по сравнению с монотерапией МКА-блокаторами PD1 или CTLA4 [409,411]. А 2

При наличии мутации V600 в гене BRAF у взрослых пациентов с меланомой и с метастазами в головном мозге следует отдавать предпочтение комбинированной таргетной терапии ИПК BRAF и MEK по сравнению с применением монотерапии ИПК BRAF [222,516] (Таблица 12). С 3

Взрослым пациентам с мутацией в гене BRAF (с эквивалентом IV M1d стадии и наличии неврологических симптомов) при отсутствии противопоказаний следует проводить комбинированную иммунную и таргетную терапию МКА-блокаторами PDL1 (атезолизумаб**) и ингибиторами протеинкиназы вемурафенибом** и кобиметинибом** [218]. Режимы применения приведены ниже ([Таблица 20](#)).

Комментарий: комбинация атезолизумаба**, вемурафениба** и кобиметиниба** изучалась у больных с BRAF-мутированной меланомой в первой линии терапии и оказалась лучше, чем комбинированная таргетная терапия вемурафенибом** и кобиметинибом** в отношении времени без прогрессирования с пограничной значимостью. Мы полагаем, что тройная комбинация может быть предпочтительнее, чем терапия вемурафенибом** и кобиметинибом** у определенной части пациентов с мутацией в гене BRAF, тем не менее, к настоящему времени нет достаточных научных данных эту часть пациентов определить точнее. Врачу-онкологу при назначении этого режима лечения следует взвесить все потенциальные риски и ожидаемую пользу.

Таблица 20. Режимы применения МКА-блокатора PDL1 атезолизумаба** и ИПК вемурафениба** и кобиметиниба** у взрослых.

*Кликните на изображение, чтобы увеличить.

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим
Атезолизумаб** + вемурафениб** + кобиметиниб** [217, 218, 423, 517]	Вемурафениб**	960 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно дни 1-21	День 1-21 (вводный период комбинированной таргетной терапии)
	Кобиметиниб**	60 мг 1 р/сут	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** или (!)	840 мг	В/в кап	День 1 (29), 15 (44)	Начиная с 29-го дня цикла каждый 1 и 15 день
	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 комбинацией)
	Кобиметиниб**	60 мг 1 р/сут	Внутрь	Ежедневно дни 1-21	День 1-21 (период лечения 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.					

При наличии мутации V600 в гене BRAFBRAFОнкоген, который кодирует серин-треониновую протеинкиназу B-Raf у пациентов с метастазами меланомы в головном мозге и наличии неврологических симптомов следует отдавать предпочтение комбинированной иммуно-таргетной терапии ИПК BRAF и MEK и PDL1 [217,518] (см. также таблицу 13).

Не рекомендуется проведение стероидной терапии у пациентов с метастазами меланомы в головном мозге без клинических симптомов и проявлений масс-эффекта [57,519-523].

Комментарий: у пациентов с метастазами меланомы в головном мозге и наличием неврологических симптомов, связанными с масс-эффектом, рекомендуется проведение стероидной терапии (дексаметазон**) для ликвидации или временного облегчения симптомов, связанных с повышением внутричерепного давления и вторичным отеком мозга. Доза стероидной терапии должна быть минимально достаточной для купирования симптомов и обычно составляет 4–8-12 мг / сут.

При проведении иммунотерапии (блокаторы CTLA4, PD1 и PD-L1) не рекомендуется превышать дозу дексаметазона** более 4 мг в сутки. Альтернативным вариантом противоотечной терапии в этой клинической ситуации является назначение #бевацизумаба** (см. Таблица 21).

Следует назначать проведение терапии #бевацизумабом** при наличии симптоматического перифокального отека метастатических очагов или радионекроза, резистентных к проводимой стероидной терапии или при наличии противопоказаний к проведению стероидной терапии (например, при необходимости проводить конкурентную терапию МКА-блокаторами PD1 / PD11, или МКА-блокаторами CTLA4) (см. также [Таблица 21](#)) [57,519-522,524].

Таблица 21 Рекомендуемые режимы применения #бевацизумаба** при симптоматическом перифокальном отеке или радионекрозе в головном мозге.

*Кликните на изображение, чтобы увеличить.

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим
Монотерапия [520]	#Бевацизумаб **	5 мг/кг массы тела	В/в капельно	1 раз в 14 дней	Длительно (от 4 введений до до регресса неврологических симптомов или улучшения рентгенологической картины или явлений непереносимости)
Монотерапия [520]	#Бевацизумаб **	7,5 мг/кг массы тела	В/в капельно	1 раз в 21 дней	Длительно (от 4 введений до до регресса неврологических симптомов или улучшения рентгенологической картины или явлений непереносимости)

Конкурентное применение лучевой терапии и системного противоопухолевого лечения

Поскольку имеются сведения о радиосенсибилизирующем эффекте ИПКИПКИнгибиторы протеинкиназы BRAF и MEK в случаях выраженной висцеральной токсичности при их одновременном применении с лучевой терапией, следует всем пациентам с меланомой прервать прием ИПК BRAF или MEK:

C 5

- не менее чем за 3 дня до начала лучевой терапии и возобновить не ранее чем через 3 дня после окончания фракционированной лучевой терапии;
- как минимум за 1 день до начала стереотаксической радиохирургии (или радиотерапии) и возобновить через 1 день после ее завершения [525-528].

В настоящее время не существует убедительных данных, свидетельствующих об ухудшении переносимости лечения при одновременном проведении лучевой терапии и терапии МКА-блокаторами PD1 или CTLA4. Анализ результатов представленных исследований показал, лучевая терапия показана совместно с терапией МКА-блокаторами PD1 или CTLA4 без потери эффективности и повышения частоты нежелательных реакций [525,528-530].

C 3

Подходы к лечению пациентов после полного удаления всех метастатических очагов (эквивалент стадии IV, без признаков заболевания)

Следует взрослым пациентам после полного (R0) удаления отдаленных метастазов меланомы кожи или метастазов меланомы без выявленного первичного очага (в мягкие ткани, легкие, головной мозг и др.) в течение 3 мес. после хирургического лечения при отсутствии противопоказаний проводить адъювантную терапию ниволумабом** по схеме ниволумаб** 3 мг/кг каждые 2 нед в/в капельно 12 месяцев) (УУР А, УДД 2) или ниволумаб** 240 мг каждые 2 нед в/в капельно 12 месяцев, или ниволумаб** 480 мг в/в каждые 4 нед 12 месяцев (УУР С УДД 5) [352,368,369,434,531,532].

A 2

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2) – для 3 мг/кг каждые 2 нед в/в капельно 12 месяцев.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5) – для 240 мг каждые 2 нед в/в капельно 12 месяцев и 480 мг в/в каждые 4 нед. 12 месяцев.

Показано взрослым пациентам с метастатической меланомой (эквивалент стадии M1) после хирургического удаления всех метастатических узлов, без признаков заболевания) проведение адъювантной комбинированной терапия МКА-блокаторами CTLA4 и МКА-блокаторами PD1 [533,534]. Режим применения приведен ниже ([Таблица 22](#)).

A 2

Таблица 22. Режим применения комбинированной иммунотерапии у больных после полного (R0) удаления отдаленных метастазов меланомы.

*Кликните на изображение, чтобы увеличить.

Ниволумаб** (в один день с ипилимумабом**)	1 мг/кг	в/в капельно 30 мин	1 раз в 21 день	суммарно не более 4 введений
Ипилимумаб** (в один день с ниволумабом**)	3 мг/кг	в/в капельно 30 минут	1 раз в 21 день	суммарно не более 4 введений
После окончания терапии комбинацией, ниволумабом** монотерапия	3 мг/кг (но не более 240 мг) или 240 мг	в/в капельно 30 минут	1 раз в 14 дней	до 12 месяцев с момента начала адъювантной терапии
	480 мг	в/в капельно 30 минут	1 раз в 21 день	до 12 месяцев с момента начала адъювантной терапии

Подходы к лечению метастатической и нерезектабельной меланомой кожи (ПНС/D нерезектабельная – IV) у лиц моложе 18 лет

Введение: терапия метастатической и нерезектабельной меланомы кожи пациентов детского возраста изучена недостаточно: в виду редкости данной болезни у детей крупных рандомизированных исследований современных противоопухолевых препаратов у этой категории пациентов не проводилось. Рабочая группа по разработке и пересмотру клинических рекомендаций рекомендует участие пациентов моложе 18 лет в клинических исследованиях. Ряд лекарственных препаратов изучалась в небольших не рандомизированных исследованиях или имеются отдельные клинические наблюдения их применения, что стало основой для их включения в клинические рекомендации (см. Таблица 23) . При наличии противопоказаний к применению данных лекарственных препаратов или их неэффективности, возможно назначение иной противоопухолевой терапии (в соответствии с рекомендациями для взрослых пациентов) консилиумом врачей по жизненным показаниям.

С 4

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни, режим	Особые условия	Минимальный возраст, в котором есть опыт применения	ссылка	УДД / УУР
МКА-блокаторы PD1 или CTLA4	#Пембролизумаб**	2 мг/кг массы тела	в/в <u>капельно</u>	День 1, <u>инфузия</u> 30 мин	цикл 21 день	Вне зависимости от мутации в гене <i>BRAF</i>	С 6 месяцев	[536]	4/С
	#Ипилимумаб**	3 мг/кг массы тела	в/в <u>капельно</u>	День 1, <u>инфузия</u> 90 мин	цикл 21 день, максимум 4 цикла	Вне зависимости от мутации в гене <i>BRAF</i>	С 2 лет	[535, 537]	4/С
	#Ниволумаб**	3 мг/кг массы тела	в/в <u>капельно</u>	День 1, <u>инфузия</u> 60 мин	Цикл 14 дней	Вне зависимости от мутации в гене <i>BRAF</i>	Менее 6 мес.	[538]	4/С
ИПК <i>BRAF</i>	#Вемурафениб**	375 мг/м ² - 960 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно	Длительно	Только у пациентов с активирующей мутацией в гене <i>BRAF</i>	С 3 лет	[214, 539, 540]	4/С
Химиотерапия	#Лаксарбазин**	250 мг/м ²	в/в	День 1-5	Цикл 21 день	Вне зависимости от мутации в гене <i>BRAF</i>	С 5 мес.	[541]	4/С

Комментарий: #Пембролизумаб** (анти-PD1) был изучен в рамках II фазы (исследование

KEYNOTE 051) [536]. В исследование было включено 155 пациентов в возрасте от 6 мес. до 17 лет с меланомой или PDL+ солидными опухолями и лимфомой, среди которых было 8 пациентов (5%) с меланомой. Не было зарегистрировано ни одного объективного ответа среди 8 пациентов, которые были включены. Возможно, это обусловлено тем, что 4 пациента были в возрасте 3 лет или младше, что еще раз подчеркивает различия меланомы в этой возрастной группе от меланомы подростков, которая по своим биологическим характеристикам близка к меланоме кожи взрослых.

#Ипилимумаб** (анти - CTLA4) был исследован у детей в возрасте 2 - 18 лет и 12 – 18 лет, с метастатической или неоперабельной формой, было включено 12 пациентов, #ипилимумаб** 3мг/кг (n=4) и ипилимумаб 10мг/кг (n=8). При сроке наблюдения более года #ипилимумаб** демонстрировал результаты схожие с результатами терапии у взрослых. Частота нежелательных явлений 3 и 4 степени – 1 случай при дозе 3мг/ кг и 5 случаев при дозе 10 мг/кг, соответственно [535,537].

Ингибиторы BRAF также не были хорошо изучены у детей. Исследование I фазы (BRIM-P) включало 6 пациентов в возрасте 12-17 лет с метастатической меланомой с мутацией в гене BRAF. Сравнивалось два дозовых режима #вемурафениб ** 720 мг x 2 раза в день внутрь vs 960 мг x 2 раза в сутки внутрь [214]. Исследователи заключили, что эффективная и переносимая доза не определена в виду малой выборки пациентов, объективных ответов зарегистрировано не было [214]. Однако, положительные результаты использования комбинированной таргетной терапии при лечении детей с глиомой с мутацией в гене BRAF [542,543] позволяют высказаться в пользу назначения комбинированной таргетной терапии у детей с меланомой кожи и с мутацией в гене BRAF. Особенно это касается меланомы кожи подростков, которая наиболее близка к меланоме кожи взрослых, хотя в исследованиях ранних фаз была показана переносимость #дабрафениба** у детей младше 12 лет в дозе 3,75 - 5,25 мг/кг/сут [543].

Любые другие препараты, положительно зарекомендовавшие себя при лечении взрослых больных меланомой, могут быть использованы в детской практике только после проведения консилиума в федеральном центре и по решению врачебной комиссии.

Обезболивание

Принципы обезболивания и оптимального выбора противоболевой терапии у пациентов меланомой с хроническим болевым синдромом соответствуют принципам обезболивания, изложенным в клинических рекомендациях «Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» [544].

Сопутствующая терапия у больных меланомой кожи

Принципы профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты при лекарственном лечении

меланомы кожи изложены в методических рекомендациях «ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТОШНОТЫ И РВОТЫ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ» [545].

Принципы лечения и профилактики костных осложнений

у пациентов с меланомой кожи изложены в методических рекомендациях «ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОСТЕОМОДИФИЦИРУЮЩИХ АГЕНТОВ (ОМА) ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ» [546].

Принципы профилактики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений

у пациентов с меланомой кожи соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО УПРАВЛЕНИЮ ИММУНООПОСРЕДОВАННЫМИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ ЯВЛЕНИЯМИ» [547].

Принципы профилактики и лечения инфекционных осложнений и фебрильной нейтропении

у пациентов с меланомой кожи соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ» [548].

Принципы профилактики и лечения гепатотоксичности

у пациентов с меланомой кожи соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ» [549].

Принципы профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений

у пациентов с меланомой кожи соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ» [550].

Принципы профилактики и лечения кожных осложнений

у пациентов с меланомой кожи соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ЛЕКАРСТВЕННУЮ ТЕРАПИЮ» [551].

Принципы нутритивной поддержки

у пациентов с меланомой кожи соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ» [552].

Принципы профилактики и лечения тромбозмболических осложнений

у пациентов с меланомой кожи соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ» [553].

Принципы профилактики и лечения нефротоксичности

у пациентов с меланомой кожи соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ» [554].

Принципы профилактики и лечения последствий экстравазации лекарственных препаратов

у пациентов с меланомой кожи соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПОСЛЕДСТВИЙ ЭКСТРАВАЗАЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ» [555].

Диетотерапия

К настоящему моменту не получены сколько-нибудь надежные сведения о влиянии пищевого поведения на риск заболеть меланомой кожи, меланомой иных локализаций или на риск рецидива или прогрессирования этого заболевания у лиц с уже установленным диагнозом. Имеются противоречивые сведения о том, что диета, состоящая из продуктов, богатых витамином D и каротиноидами, а также снижение потребления алкоголя, могут быть связаны со снижением риска развития меланомы. В этой связи **не рекомендованы** какие-либо изменения в привычном рационе пациентов, если только они не продиктованы необходимостью коррекции ко-морбидных состояний или купирования или профилактики осложнений проводимого лечения (хирургического, лекарственного или лучевого) [556].

С 4

Реабилитация

В настоящее время для большинства видов медицинской реабилитации отсутствуют клинические исследования с участием пациентов с меланомой. Данные рекомендации сделаны на основании того, что во многих исследованиях, в том числе мета-анализах (Steffens, D et al 2018 и др.) и систематических обзорах (Nicole L. Stout et al, 2017 и R. Segal et al, 2017 и др.) доказано, что различные виды медицинской реабилитации значительно ускоряют функциональное восстановление, сокращают сроки пребывания в стационаре после операции и снижают частоту развития осложнений и летальных исходов у пациентов с другими злокачественными новообразованиями.

Предреабилитация

Показано проведение предреабилитации всем пациентам с меланомой кожи в целях ускорения функционального восстановления, сокращения сроков пребывания в стационаре после операции, снижения частоты развития осложнений и летальных исходов на фоне лечения меланомы. Предреабилитация включает физическую подготовку (ЛФК), психологическую и нутритивную поддержку, информирование пациентов [557].

С 5

Комментарий: Рекомендуется советовать пациенту увеличить физическую активность за 2 недели до операции в целях снижения сроков пребывания в стационаре и риска развития послеоперационных осложнений, а также повышения качества жизни в послеоперационном периоде [558].

Реабилитация при хирургическом лечении

Первый этап реабилитации

Показан мультидисциплинарный подход при проведении реабилитации взрослых пациентов в онкодерматологии с включением двигательной реабилитации, психологической поддержки, работы со специалистами по трудотерапии (инструкторами по трудовой терапии) [559].

С 4

Показано раннее начало восстановительного лечения у взрослых пациентов, поскольку оно улучшает функциональные результаты после операций в онкодерматологии [560].

С 5

Показан комплекс ЛФК в каждом конкретном случае разрабатывать индивидуально, исходя из особенностей и объема операции у детей [561].

С 5

Показано назначение всем пациентам медицинского массажа (исключая оперированную анатомическую зону) в раннем послеоперационном периоде, поскольку медицинский массаж повышает тонус мышц, улучшает заживление послеоперационной раны, уменьшает болевой синдром и отек, способствует профилактике тромботических осложнений [562].

С 5

Следует назначать взрослым пациентам применение пневмокомпрессии для профилактики послеоперационных отеков [563].

С 5

Показано применение взрослым пациентам кинезиологического тейпирования для лечения и профилактики послеоперационных отеков, что сопоставимо по эффекту с применением прессотерапии [563].

С 5

Следует у взрослых пациентов сочетать лечение положением, ЛФК, криотерапию на область операции, медицинский массаж, электротерапию в целях обезболивания [564].

С 5

Следует у взрослых пациентов постепенно расширять объем ЛФК. При появлении возможности

С 5

активного отведения разрешается полная нагрузка на оперированную конечность [560].

Второй этап реабилитации

Следует у взрослых пациентов использовать методики, направленные на мобилизацию рубцов для профилактики формирования грубых рубцовых изменений, в том числе в глубоких слоях мягких тканей: глубокий медицинский массаж, упражнения на растяжку, ультразвуковую терапию с целью размягчения рубцовых изменений [565].

С 5

Следует у взрослых пациентов при возникновении лимфедемы проводить полную противоотечную терапию, включающую мануальный лимфодренаж (медицинский массаж нижней или верхней конечности), ношение компрессионного трикотажа, выполнение комплекса ЛФК, уход за кожей [566].

С 5

Показано взрослым пациентам в сочетании с полной противоотечной терапией применение перемежающей пневмокомпрессии, длящейся не менее 1 ч с давлением в камерах 30–60 мм рт. ст. [566].

С 5

Показано взрослым пациентам в сочетании с полной противоотечной терапией применение низкоинтенсивной лазеротерапии [567].

С 5

Третий этап реабилитации

Показано взрослым пациентам выполнение и постепенное расширение комплекса ЛФК с включением аэробной нагрузки, что улучшает результаты комбинированного лечения злокачественных новообразований и качество жизни [568].

С 5

Показан взрослым пациентам медицинский массаж для улучшения качества жизни, уменьшения болевого синдрома, слабости [569].

С 5

Реабилитация при химиотерапии

Показано взрослым пациентам раннее начало физических нагрузок на фоне химиотерапии, что помогает профилактике мышечной слабости, гипотрофии, снижения толерантности к физической нагрузке [570].

C 5

Показано взрослым пациентам применение аэробной нагрузки на фоне химиотерапии, что повышает уровень гемоглобина, эритроцитов и снижает длительность лейко- и тромбоцитопении, а также повышает вероятность завершить запланированный курс химиотерапии [571,572].

C 5

Показано взрослым пациентам проведение ЛФК на фоне химиотерапии, что позволяет уменьшать слабость и депрессию. Сочетание ЛФК с психологической поддержкой в лечении слабости и депрессии на фоне химиотерапии более эффективно, чем только медикаментозная коррекция [573].

A 1

Следует взрослым пациентам индивидуально подбирать объем и интенсивность ЛФК на фоне химиотерапии, исходя из степени слабости (легкая, средняя, тяжелая), и увеличивать интенсивность ЛФК при улучшении общего состояния [570].

C 5

Показано взрослым пациентам сочетание аэробной нагрузки и силовой для управления побочными эффектами лечения, повышения толерантности к лечению [570].

C 5

Показано взрослым пациентам проведение курса медицинского массажа в течение 6 недель после начала химиотерапии, что уменьшает слабость на фоне комбинированного лечения [574].

C 5

Следует взрослым пациентам проводить упражнения на тренировку баланса, что более эффективно для коррекции полинейропатии, чем сочетание упражнений на выносливость и силовых упражнений [575].

С 5

Следует взрослым пациентам назначать 6-недельный курс ходьбы (теренного лечения) пациентам с меланомой кожи или слизистых и полинейропатией, вызванной токсическим воздействием химиотерапии, как часть общего комплекса реабилитации с целью контроля клинических проявлений полинейропатии [576].

В 2

Показана взрослым пациентам низкочастотная магнитотерапия в лечении периферической полинейропатии на фоне химиотерапии [577].

В 2

Показана взрослым пациентам чрескожная короткоимпульсная электростимуляция в течение 20 минут в день 4 недель для лечения полинейропатии на фоне химиотерапии [578].

С 3

Показана взрослым пациентам низкоинтенсивная лазеротерапия в профилактике мукозитов полости рта на фоне химиотерапии [579].

А 1

Показано взрослым пациентам использование систем охлаждения кожи головы (аппарата для профилактики алопеции при химиотерапии), что обеспечивает профилактику алопеции на фоне химиотерапии [580].

С 5

Реабилитация при лучевой терапии

Показано взрослым пациентам выполнение комплекса ЛФК (аэробной нагрузки в сочетании с силовой) на фоне лучевой терапии, что позволяет проводить профилактику слабости и улучшает качество жизни у на фоне лучевой терапии [581].

С 5

Показано взрослым пациентам проведение комплекса ЛФК, что увеличивает плотность костной ткани и выносимость пациента на фоне лучевой терапии в первую очередь у пациентов с костными метастазами [582]. **В 2**

Следует взрослым пациентам через 3 дня после начала лучевой терапии подключить низкоинтенсивную лазеротерапию на 3 дня в неделю для профилактики лучевого дерматита [583]. **С 5**

Принципы психологической реабилитации пациентов со злокачественными новообразованиями кожи

Следует выполнять информирование взрослых пациентов о заболевании, психических реакциях; зоне ответственности в процессе лечения; способах коммуникации с родственниками, медицинским персоналом; способах получения дополнительной информации о своем заболевании или состоянии; способах получения социальной поддержки, что приводит к улучшению качества жизни и исхода заболевания [584-586]. **С 5**

Следует у взрослых пациентов добиваться комбинированного эффекта совладающего поведения и воспринимаемой социальной поддержки, что приводит к меньшему количеству навязчивых и избегающих мыслей до лечения и обеспечивает лучшую психологическую адаптацию пациента через 1 месяц после лечения [587,588]. **В 3**

Рекомендуются взрослым пациентам психообразовательные мероприятия и психологическая поддержка (самодиагностика патологических психических реакций; способы совладания со стрессом; отслеживание взаимовлияния психических реакций и физического состояния), что может рассматриваться как основной механизм трансформации стрессовых событий в личный опыт, способствующий социальной и психической адаптации в условиях заболевания и лечения [589,590]. **С 5**

Комментарий: чаще всего в научных исследованиях в рамках онкопсихологии встречаются 3 стиля совладания среди пациентов с меланомами:

1. активное поведенческое преодоление эмоциональных, физических и социальных трудностей, ассоциированных с заболеванием и лечением;
2. активно-познавательное преодоление, включающее в себя отношение, убеждения и размышления о заболевании;
3. преодоление избегания, включающее попытки активного избегания проблем или косвенного снижения эмоционального напряжения с помощью отвлечения внимания.

В целом, исследования показывают, что пациенты, которые используют активные (проблемно-ориентированные) стратегии выживания, демонстрируют лучшую адаптацию к заболеванию, чем те, кто использует пассивные или избегающие стили выживания [591-594].

Пациенты, которые использовали активно-поведенческие методы преодоления трудностей, сообщали о более высоком уровне самооценки и энергии, меньшем количестве физических симптомов и снижении раздражительности и астенизации [595,596].

В противоположность этому, у пациентов с меланомой на ранних стадиях была продемонстрирована положительная корреляция между методами преодоления избегания и тревожностью, депрессией, растерянностью и нестабильным фоном настроения [591,595-597].

Boesen et al. продемонстрировали, что структурированные вмешательства, предлагающие психологическую поддержку, способствуют снижению дистресса и расстройств настроения, приводят к более активному использованию стратегий выживания среди пациентов с меланомой [598,599].

Следует проводить взрослым пациентам прицельные психокоррекционные мероприятия психических реакций, ассоциированных с меланомой (реакции по астено-тревно-депрессивному типу, нарциссические реакции, реакции в рамках ПТС, социальная изоляция), что приводит к уменьшению тревожности, расстройств, связанных со здоровьем, а также с положительным изменениям в борьбе с болезнью [600].

В 3

Комментарий: Результаты психокоррекционных мероприятий демонстрируют низкий уровень депрессии, спутанности сознания, астенизации, апатии и общего снижения фона настроения среди пациентов с меланомой [591]. Также многие исследования демонстрируют положительное влияние вмешательства на функции иммунной системы, в том числе увеличение некоторых типов естественных киллеров (NK) и увеличение потенциала NK-клеток в борьбе с опухолями [596]. За 5 лет наблюдения данные исследователи смогли показать, что психологические и биологические изменения, в свою очередь, были связаны с показателями рецидивов и выживаемости [595].

Профилактика

Профилактика

Всем людям в целях снижения риска возникновения как первичной меланомы, так и с целью профилактики возникновения новых меланом или иных злокачественных новообразований кожи следует избегать солнечных ожогов или действия искусственного ультрафиолета [601-605].

В 2

Диспансерное наблюдение

Диспансерному наблюдению подлежат взрослые с онкологическими заболеваниями, включенными в рубрики C00-D09 МКБ-10.

Диспансерное наблюдение организуется в центре амбулаторной онкологической помощи, либо в первичном онкологическом кабинете медицинской организации, онкологическом диспансере (онкологической больнице) или иных медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями.

Комментарии: на сегодняшний день нет единого мнения относительно частоты и интенсивности наблюдения за пациентами с меланомой кожи. Целями наблюдения за пациентами следует считать раннее выявление рецидива заболевания (в особенности отдаленных метастазов), раннее выявление 2-х опухолей (в частности, новых меланом), а также психосоциальную поддержку пациентов.

В целях снижения риска возникновения как первичной меланомы, так и с целью профилактики возникновения новых меланом или иных злокачественных новообразований кожи следует избегать солнечных ожогов или действия искусственного ультрафиолета [601-605]. **В 2**

Всем пациентам с ранее установленным диагнозом «меланома кожи» следует проводить регулярное самообследование кожных покровов и периферических лимфатических узлов и своевременно обращаться к врачу при выявлении каких-либо отклонений [606-608]. **В 3**

В [таблице 21](#) 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 21. График обследований пациентов с меланомой кожи.

*Кликните на изображение, чтобы увеличить.

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	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес	Каждые 12 мес	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям
IB-IIIB	Каждые 3 мес	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес	Каждые 6 мес	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям
IIIC-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

1. Наблюдение за пациентами с очень низким риском прогрессирования заболевания (стадия 0–IA)

Следует назначать физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов каждые 6 месяцев в течение 3 лет, затем ежегодно 10 лет наблюдения. Проведение инструментального обследования рекомендуется только по показаниям – в соответствии с рекомендациями, данными в подразделе «Инструментальные диагностические исследования» [54,609].

C 5

2. Пациенты с низким риском прогрессирования (IB–IIIB стадии)

Следует назначать физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов каждые 6 месяцев в течение 5 лет, затем ежегодно 10 лет наблюдения, УЗИ регионарных лимфатических узлов в течение 3 лет [54,609].

C 5

3. Пациенты с высоким риском прогрессирования заболевания (IIIC–III стадии и IV стадия после удаления солитарных метастазов).

Следует назначать физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов каждые 3 месяца в течение 3 лет, затем каждые 6 месяцев до 10 лет наблюдения, УЗИ регионарных лимфатических узлов каждые 3 месяца в течение 3 лет, затем каждые 6 месяцев до 10 лет наблюдения, лучевая диагностика (КТ органов грудной клетки, КТ или МРТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием или ПЭТ/КТ в режиме всего тела с фтордезоксиглюкозой) каждые 6 месяцев до 5 лет наблюдения [126,127,610].

B 3

Пациентам с впервые выявленными отдаленными метастазами показано выполнение МРТ головного мозга с в/в контрастированием для исключения метастатического поражения головного мозга [128,136-138,140].

A 2

Следует назначать семейное генетическое консультирование при FAMMM-синдроме (синдром семейных множественных атипичных невусов и меланомы), пигментной ксеродерме, нейрокожном меланозе [611-617].

Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», организуется и оказывается:

1. в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти;
2. в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, утверждаемыми уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями
3. на основе настоящих клинических рекомендаций;
4. с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-онкологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной онкологической помощи, а при его отсутствии в первичном онкологическом кабинете, поликлиническом отделении онкологического диспансера (онкологической больницы).

При подозрении или выявлении у пациента онкологического заболевания врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной онкологической помощи, а при отсутствии в первичный онкологический кабинет, поликлиническое отделение онкологического диспансера (онкологической больницы) для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, поликлиническом отделении онкологического диспансера (онкологической больницы) должна быть проведена не позднее 3 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи врач-онколог первичного онкологического кабинета или

поликлинического отделения онкологического диспансера (онкологической больницы организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания).

В случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онкологической помощи (первичный онкологический кабинет) биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований пациент направляется врачом-онкологом в онкологический диспансер (онкологическую больницу) или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями.

Срок выполнения патологоанатомических исследований, необходимых для гистологической верификации злокачественных новообразований не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления биопсийного (операционного) материала в патологоанатомическое бюро (отделение).

Сроки проведения диагностических инструментальных и лабораторных исследований в случае подозрения на онкологическое заболевание не должны превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации, 7 рабочих дней со дня назначения исследований.

Диагноз онкологического заболевания устанавливается врачом-специалистом на основе результатов диагностических исследований, включающих в том числе проведение цитологической и (или) гистологической верификации диагноза, за исключением случаев, когда взятие биопсийного и (или) пункционного материала не представляется возможным.

Врач-онколог (врач-детский онколог) центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета) направляет пациента в онкологический диспансер (онкологическую больницу) или иную медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, в том числе подведомственную федеральному органу исполнительной власти (далее – федеральная медицинская организация), для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания), определения тактики лечения, а также в случае наличия медицинских показаний для оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

В сложных клинических случаях для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания) в целях

проведения оценки, интерпретации и описания результатов врач-онколог (врач-детский онколог) организует направление:

- цифровых изображений, полученных по результатам патоморфологических исследований, в патолого-анатомическое бюро (отделение) четвертой группы (референс-центр) путем информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;
- цифровых изображений, полученных по результатам лучевых методов исследований, в дистанционный консультативный центр лучевой диагностики, путем информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;
- биопсийного (операционного) материала для повторного проведения патоморфологических, иммуногистохимических, и молекулярно-генетических исследований: в патолого-анатомическое бюро (отделение) четвертой группы (референс-центр), а также в молекулярно-генетические лаборатории для проведения молекулярно-генетических исследований.

Тактика лечения устанавливается консилиумом врачей, включающим врачей-онкологов, врачей-детских онкологов (в случае пациента моложе 18 лет), врача-радиотерапевта, врача-нейрохирурга (при опухолях нервной системы) медицинской организации, в составе которой имеются отделения хирургических методов лечения злокачественных новообразований, противоопухолевой лекарственной терапии, радиотерапии (далее – онкологический консилиум), в том числе онкологическим консилиумом, проведенным с применением телемедицинских технологий, с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Диспансерное наблюдение врача-онколога (врача-детского онколога в случае пациента моложе 18 лет) за пациентом с выявленным онкологическим заболеванием устанавливается и осуществляется в соответствии с порядком диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями.

С целью учета информация о впервые выявленном случае онкологического заболевания направляется в течение 3 рабочих дней врачом-онкологом медицинской организации, в которой установлен соответствующий диагноз, в онкологический диспансер или организацию субъекта Российской Федерации, исполняющую функцию регистрации пациентов с впервые выявленным злокачественным новообразованием, в том числе с применением единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения. В случае подтверждения у пациента наличия онкологического заболевания информация об уточненном диагнозе направляется из онкологического диспансера или организации субъекта Российской Федерации, исполняющей функции регистрации пациентов с впервые выявленным злокачественным новообразованием, в медицинскую организацию, осуществляющую диспансерное наблюдение пациента

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь в медицинских

организациях, оказывающих медицинскую помощь взрослому населению при онкологических заболеваниях, оказывается по медицинским показаниям, предусмотренным положением об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Специализированная, за исключением высокотехнологичной, медицинская помощь в медицинских организациях, подведомственных федеральным органам исполнительной власти, оказывается по медицинским показаниям, предусмотренным пунктом 5 порядка направления пациентов в медицинские организации и иные организации, подведомственные федеральным органам исполнительной власти, для оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи, предусмотренного в приложении к положению об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. (Пункт 5: для получения специализированной медицинской помощи в плановой форме выбор федеральной медицинской организации осуществляется по направлению лечащего врача.) В случае если в реализации Программы принимают участие несколько федеральных медицинских организаций, оказывающих специализированную медицинскую помощь при заболеваниях, состояниях (группе заболеваний, состояний), соответствующих заболеваниям, состояниям (группе заболеваний, состояний) пациента, лечащий врач обязан проинформировать пациента (законного представителя пациента) о возможности выбора федеральной медицинской организации, в том числе о возможных сроках ожидания специализированной медицинской помощи, которые могут превышать сроки ожидания, установленные программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Сроки ожидания оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи не должны превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации, 7 рабочих дней.

При наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний для проведения медицинской реабилитации врач-онколог организует ее проведение в соответствии с порядком организации медицинской реабилитации взрослых.

При наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний к санаторно-курортному лечению врач-онколог организует его в соответствии с порядком организации санаторно-курортного лечения.

Паллиативная медицинская помощь пациенту с онкологическими заболеваниями оказывается в соответствии с положением об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и

общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья.

При подозрении и (или) выявлении у пациента онкологического заболевания в ходе оказания ему скорой медицинской помощи его переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме являются:

1. наличие осложнений онкологического заболевания, требующих оказания ему специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;
2. наличие осложнений лечения онкологического заболевания (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, лекарственная терапия и т.д.), требующих оказания ему специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме.

Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме являются:

1. необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, а также проведение эндоскопических исследований при невозможности выполнить их амбулаторно, требуют последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;
2. наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, в том числе контактная, дистанционная и другие виды лучевой терапии, лекарственная терапия и др.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показаниями к выписке пациента из медицинской организации являются:

1. завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
2. отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую помощь;
3. в случаях несоблюдения пациентом предписаний или правил внутреннего распорядка лечебно-профилактического учреждения, если это не угрожает жизни пациента и здоровью

окружающих;

4. необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами-специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

Показания для направления пациента в другую медицинскую организацию:

- исполнение клинических рекомендаций призвано максимально повысить качество оказываемой медицинской помощи пациентам в различных клинических ситуациях. Если в медицинской организации отсутствует возможность проводить рекомендуемый объем медицинской помощи (например, отсутствует возможность проведения процедуры биопсии сторожевого лимфатического узла), рекомендуется воспользоваться системой маршрутизации в федеральные центры, имеющие соответствующую оснащенность и кадры;
- с учетом редкости данной патологии, все случаи меланомы кожи у детей в возрасте 17 лет и моложе рекомендуется направлять на консультацию очно или посредством телемедицинских технологий для получения второго мнения относительно прижизненного патологоанатомического диагноза в референсный центр;
- всех пациентов с врожденными крупными и гигантскими невусами кожи в возрасте 17 лет и моложе рекомендуется направлять на консультацию очно или посредством телемедицинских технологий в федеральный центр для принятия решения об индивидуальной тактике дальнейшего лечения или наблюдения;
- клинические рекомендации не позволяют описать все многообразие реальной клинической практики и охватывают лишь наиболее частые и типовые клинические ситуации. Если практикующий врач или медицинская организация сталкивается с клинической ситуацией, не имеющей соответствующего отражения в настоящей клинической рекомендации (нетипичное течение болезни, необходимость начала противоопухолевой терапии при выявлении противопоказаний к ней, прогрессирование на фоне применения рекомендуемых видов лечения и т. д.), рекомендуется воспользоваться системой телемедицинских консультаций или маршрутизации в национальные медицинские исследовательские центры для уточнения тактики лечения;
- выявление или обострение сопутствующей патологии, не относящейся к профилю онкологического учреждения, которая препятствует проведению данного этапа лечения требует маршрутизации в профильные медицинские организации.

Дополнительная информация

Известные прогностические факторы при меланоме кожи, которые рекомендуется регистрировать, приведены в [табл. 22](#).

Таблица 22. Прогностические факторы при меланоме кожи (по классификации TNM 8-го пересмотра) [359].

*Кликните на изображение, чтобы увеличить.

Категория факторов	Прогностические факторы		
	Ассоциированные с опухолью	Ассоциированные с пациентом	Ассоциированные с окружающей средой
Необходимые для оценки	Толщина опухоли, митотический индекс, изъязвление, распространенность метастатической болезни	Лимфоцитарный инфильтрат, регрессия	Прием лекарственных препаратов, особенно иммуносупрессоров
Дополнительные	Лимфоваскулярная инвазия, периневральное распространение	Локализация первичной опухоли, семейная история, иммунодефицит, пол, возраст (у женщин и пациентов молодого возраста более благоприятный прогноз)	Солнечные ожоги в анамнезе, посещение соляриев
Новые и перспективные	Молекулярные: мутации, экспрессия генов, протеомика, микроРНК	Иммуногенетика, другие характеристики иммунного ответа пациента	

[Список литературы](#)

© Материал из Справочной системы «Консилиум»

<https://1crs.ru>

Дата копирования: 27.10.2025

Диагнозы МКБ-10

- C00-D48 Новообразования
- C00-C14 Злокачественные новообразования губы, полости рта и глотки
- C00 Злокачественное новообразование губы
- C00.0 Злокачественное новообразование наружной поверхности верхней губы
- C00.1 Злокачественное новообразование наружной поверхности нижней губы
- C00.2 Злокачественное новообразование наружной поверхности губы неуточненной
- C00.3 Злокачественное новообразование внутренней поверхности верхней губы
- C00.4 Злокачественное новообразование внутренней поверхности нижней губы
- C00.5 Злокачественное новообразование внутренней поверхности губы неуточненной
- C00.6 Злокачественное новообразование спайки губы
- C00.8 Злокачественное новообразование губы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C00.9 Злокачественное новообразование губы неуточненной части
- C15-C26 Злокачественные новообразования органов пищеварения
- C15 Злокачественное новообразование пищевода
- C15.0 Злокачественное новообразование шейного отдела пищевода
- C15.1 Злокачественное новообразование грудного отдела пищевода
- C15.2 Злокачественное новообразование абдоминального отдела пищевода
- C15.3 Злокачественное новообразование верхней трети пищевода
- C15.4 Злокачественное новообразование средней трети пищевода
- C15.5 Злокачественное новообразование нижней трети пищевода
- C15.8 Злокачественное новообразование пищевода, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C15.9 Злокачественное новообразование пищевода неуточненное
- C20 Злокачественное новообразование прямой кишки
- C21 Злокачественное новообразование заднего прохода [ануса] и анального канала
- C21.0 Злокачественное новообразование заднего прохода неуточненной локализации
- C21.1 Злокачественное новообразование анального канала
- C21.2 Злокачественное новообразование клоакогенной зоны
- C21.8 Злокачественное новообразование прямой кишки, заднего прохода [ануса] и анального канала, выходящее за пределы вышеуказанных локализаций

- C22.3 [Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков](#)
- C22.0 [Печеночноклеточный рак](#)
- C22.1 [Рак внутрипеченочного желчного протока](#)
- C22.2 [Гепатобластома](#)
- C22.3 [Ангиосаркома печени](#)
- C22.4 [Другие саркомы печени](#)
- C22.7 [Другие уточненные раки печени](#)
- C22.9 [Злокачественное новообразование печени неуточненное](#)
- C23 [Злокачественное новообразование желчного пузыря](#)
- C24 [Злокачественное новообразование других и неуточненных частей желчевыводящих путей](#)
- C24.0 [Злокачественное новообразование внепеченочного желчного протока](#)
- C24.1 [Злокачественное новообразование ампулы фатерова сосочка](#)
- C24.8 [Злокачественное новообразование желчных путей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций](#)
- C24.9 [Злокачественное новообразование желчных путей неуточненное](#)
- C25 [Злокачественное новообразование поджелудочной железы](#)
- C25.0 [Злокачественное новообразование головки поджелудочной железы](#)
- C25.1 [Злокачественное новообразование тела поджелудочной железы](#)
- C25.2 [Злокачественное новообразование хвоста поджелудочной железы](#)
- C25.3 [Злокачественное новообразование протока поджелудочной железы](#)
- C25.4 [Злокачественное новообразование островковых клеток поджелудочной железы](#)
- C25.7 [Злокачественное новообразование других частей поджелудочной железы](#)
- C25.8 [Злокачественное новообразование поджелудочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций](#)
- C25.9 [Злокачественное новообразование поджелудочной железы неуточненное](#)
- C26 [Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных органов пищеварения](#)
- C26.0 [Злокачественное новообразование кишечного тракта неуточненной части](#)
- C26.1 [Злокачественное новообразование селезенки](#)
- C26.8 [Злокачественное новообразование органов пищеварения, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций](#)
- C26.9 [Злокачественное новообразование неточно обозначенных локализаций в пределах пищеварительной системы](#)
- C30-C39 [Злокачественные новообразования органов дыхания и грудной клетки](#)
- C30 [Злокачественное новообразование полости носа и среднего уха](#)
- C30.0 [Злокачественное новообразование полости носа](#)
- C30.1 [Злокачественное новообразование среднего уха](#)

- C31.3 [Злокачественное новообразование придаточных пазух](#)
- C31.0 [Злокачественное новообразование верхнечелюстной пазухи](#)
- C31.1 [Злокачественное новообразование решетчатой пазухи](#)
- C31.2 [Злокачественное новообразование лобной пазухи](#)
- C31.3 [Злокачественное новообразование клиновидной пазухи](#)
- C31.8 [Злокачественное новообразование придаточных пазух, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций](#)
- C31.9 [Злокачественное новообразование придаточной пазухи неуточненное](#)
- C32 [Злокачественное новообразование гортани](#)
- C32.0 [Злокачественное новообразование собственно голосового аппарата](#)
- C32.1 [Злокачественное новообразование над собственно голосовым аппаратом](#)
- C32.2 [Злокачественное новообразование под собственно голосовым аппаратом](#)
- C32.3 [Злокачественное новообразование хрящей гортани](#)
- C32.8 [Злокачественное новообразование гортани, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций](#)
- C32.9 [Злокачественное новообразование гортани неуточненное](#)
- C43-C44 [Меланома и другие злокачественные новообразования кожи](#)
- C43 [Злокачественная меланома кожи](#)
- C43.0 [Злокачественная меланома губы](#)
- C43.1 [Злокачественная меланома века, включая спайку век](#)
- C43.2 [Злокачественная меланома уха и наружного слухового прохода](#)
- C43.3 [Злокачественная меланома других и неуточненных частей лица](#)
- C43.4 [Злокачественная меланома волосистой части головы и шеи](#)
- C43.5 [Злокачественная меланома туловища](#)
- C43.6 [Злокачественная меланома верхней конечности, включая область плечевого сустава](#)
- C43.7 [Злокачественная меланома нижней конечности, включая область тазобедренного сустава](#)
- C43.8 [Злокачественная меланома кожи, выходящая за пределы одной и более вышеуказанных локализаций](#)
- C43.9 [Злокачественная меланома кожи неуточненная](#)
- C51-C58 [Злокачественные новообразования женских половых органов](#)
- C51 [Злокачественное новообразование вульвы](#)
- C51.0 [Злокачественное новообразование большой срамной губы](#)
- C51.1 [Злокачественное новообразование малой срамной губы](#)
- C51.2 [Злокачественное новообразование клитора](#)
- C51.8 [Злокачественное новообразование вульвы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций](#)

- C51.9 [Злокачественное новообразование вульвы неуточненной части](#)
- C52 [Злокачественное новообразование влагалища](#)
- C53 [Злокачественное новообразование шейки матки](#)
- C53.0 [Злокачественное новообразование внутренней части шейки матки](#)
- C53.1 [Злокачественное новообразование наружной части шейки матки](#)
- C53.8 [Злокачественное новообразование шейки матки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций](#)
- C53.9 [Злокачественное новообразование шейки матки неуточненной части](#)
- C60-C63 [Злокачественные новообразования мужских половых органов](#)
- C60 [Злокачественное новообразование полового члена](#)
- C60.9 [Злокачественное новообразование полового члена неуточненной локализации](#)
- C63 [Злокачественное новообразование других и неуточненных мужских половых органов](#)
- C63.2 [Злокачественное новообразование мошонки](#)
- C69-C72 [Злокачественные новообразования глаза, головного мозга и других отделов центральной нервной системы](#)
- C69 [Злокачественное новообразование глаза и его придаточного аппарата](#)
- C69.0 [Злокачественное новообразование конъюнктивы](#)
- C76-C80 [Злокачественные новообразования неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций](#)
- C77 [Вторичное и неуточненное злокачественное новообразование лимфатических узлов](#)
- C77.0 [Вторичное и неуточненное злокачественное новообразование лимфатических узлов головы, лица и шеи](#)
- C77.1 [Вторичное и неуточненное злокачественное новообразование внутригрудных лимфатических узлов](#)
- C77.2 [Вторичное и неуточненное злокачественное новообразование внутрибрюшных лимфатических узлов](#)
- C77.3 [Вторичное и неуточненное злокачественное новообразование лимфатических узлов подмышечной впадины и верхней конечности](#)
- C77.4 [Вторичное и неуточненное злокачественное новообразование лимфатических узлов паховой области и нижней конечности](#)
- C77.5 [Вторичное и неуточненное злокачественное новообразование внутритазовых лимфатических узлов](#)
- C77.8 [Вторичное и неуточненное злокачественное новообразование лимфатических узлов множественных локализаций](#)
- C77.9 [Вторичное и неуточненное злокачественное новообразование лимфатических узлов неуточненной локализации](#)
- C78 [Вторичное злокачественное новообразование органов дыхания и пищеварения](#)
- C78.0 [Вторичное злокачественное новообразование легкого](#)

- C78.1 [Вторичное злокачественное новообразование средостения](#)
- C78.2 [Вторичное злокачественное новообразование плевры](#)
- C78.3 [Вторичное злокачественное новообразование других и неуточненных органов дыхания](#)
- C78.4 [Вторичное злокачественное новообразование тонкого кишечника](#)
- C78.5 [Вторичное злокачественное новообразование толстого кишечника и прямой кишки](#)
- C78.6 [Вторичное злокачественное новообразование забрюшинного пространства и брюшины](#)
- C78.7 [Вторичное злокачественное новообразование печени](#)
- C78.8 [Вторичное злокачественное новообразование других и неуточненных органов пищеварения](#)
- C79 [Вторичное злокачественное новообразование других локализаций](#)
- C79.0 [Вторичное злокачественное новообразование почки и почечных лоханок](#)
- C79.1 [Вторичное злокачественное новообразование мочевого пузыря, других и неуточненных мочевых органов](#)
- C79.2 [Вторичное злокачественное новообразование кожи](#)
- C79.3 [Вторичное злокачественное новообразование головного мозга и мозговых оболочек](#)
- C79.4 [Вторичное злокачественное новообразование других и неуточненных отделов нервной системы](#)
- C79.5 [Вторичное злокачественное новообразование костей и костного мозга](#)
- C79.6 [Вторичное злокачественное новообразование яичника](#)
- C79.7 [Вторичное злокачественное новообразование надпочечника](#)
- C79.8 [Вторичное злокачественное новообразование других уточненных локализаций](#)
- D00-D09 [Новообразования in situ](#)
- D03 [Меланома in situ](#)
- D03.0 [Меланома in situ губы](#)
- D03.1 [Меланома in situ века, включая спайку век](#)
- D03.2 [Меланома in situ уха и наружного слухового прохода](#)
- D03.3 [Меланома in situ других и неуточненных частей лица](#)
- D03.4 [Меланома in situ волосистой части головы и шеи](#)
- D03.5 [Меланома in situ туловища](#)
- D03.6 [Меланома in situ верхней конечности, включая область плечевого пояса](#)
- D03.7 [Меланома in situ нижней конечности, включая тазобедренную область](#)
- D03.8 [Меланома in situ других локализаций](#)
- D03.9 [Меланома in situ неуточненной локализации](#)
- C79.9 [Вторичное злокачественное новообразование неуточненной локализации](#)
- C00-C97 [Злокачественные новообразования](#)
- C00-C75 [Злокачественные новообразования уточненных локализаций, которые обозначены как](#)

первичные или предположительно первичные, кроме новообразований лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей

Диагнозы МКБ-11

- 2A00-2F9Z [Neoplasms](#)
- 2B5 [Malignant neoplasms, except primary neoplasms of lymphoid, haematopoietic, central nervous system or related tissues](#)
- 2B5 [Malignant neoplasms, stated or presumed to be primary, of specified sites, except of lymphoid, haematopoietic, central nervous system or related tissues](#)
- 2B5 [Malignant mesenchymal neoplasms](#)
- 2B56 [Angiosarcoma, primary site](#)
- 2B56.3 [Angiosarcoma of liver](#)
- 2B5F [Sarcoma, not elsewhere classified, primary site](#)
- 2B5F.2 [Sarcoma, not elsewhere classified of other specified sites](#)
- 2B6 [Malignant neoplasms of lip, oral cavity or pharynx](#)
- 2B60 [Malignant neoplasms of lip](#)
- 2B60.Z [Malignant neoplasms of lip, unspecified](#)
- 2B6E [Malignant neoplasms of other or ill-defined sites in the lip, oral cavity or pharynx](#)
- 2B6E.Z [Malignant neoplasms of other or ill-defined sites in the lip, oral cavity or pharynx, unspecified](#)
- 2B7 [Malignant neoplasms of digestive organs](#)
- 2B70 [Malignant neoplasms of oesophagus](#)
- 2B70.Z [Malignant neoplasms of oesophagus, unspecified](#)
- 2B8 [Malignant neoplasms of intestine](#)
- 2B9 [Malignant neoplasms of large intestine](#)
- 2B92 [Malignant neoplasms of rectum](#)
- 2B92.Z [Malignant neoplasms of rectum, unspecified](#)
- 2C00 [Malignant neoplasms of anus or anal canal](#)
- 2C00.Z [Malignant neoplasms of anus or anal canal, unspecified](#)
- 2C10 [Malignant neoplasm of pancreas](#)
- 2C10.1 [Neuroendocrine neoplasms of pancreas](#)
- 2C10.Z [Malignant neoplasm of pancreas, unspecified](#)
- 2C11 [Malignant neoplasms of other or ill-defined digestive organs](#)
- 2C11.Z [Malignant neoplasms of other or ill-defined digestive organs, unspecified](#)
- 2C12 [Malignant neoplasms of liver or intrahepatic bile ducts](#)

- 2C12.0[Malignant neoplasm of liver](#)
- 2C12.01[Hepatoblastoma](#)
- 2C12.02[Hepatocellular carcinoma of liver](#)
- 2C12.1[Malignant neoplasm of intrahepatic bile ducts](#)
- 2C12.10[Intrahepatic cholangiocarcinoma](#)
- 2C13[Malignant neoplasms of gallbladder](#)
- 2C13.Z[Malignant neoplasms of gallbladder, unspecified](#)
- 2C14[Malignant neoplasms of proximal biliary tract, cystic duct](#)
- 2C14.Z[Malignant neoplasms of proximal biliary tract, cystic duct, unspecified](#)
- 2C15[Malignant neoplasms of biliary tract, distal bile duct](#)
- 2C15.Z[Malignant neoplasms of biliary tract, distal bile duct, unspecified](#)
- 2C16[Malignant neoplasms of ampulla of Vater](#)
- 2C16.Z[Malignant neoplasms of ampulla of Vater, unspecified](#)
- 2C17[Malignant neoplasms of other or unspecified parts of biliary tract](#)
- 2C17.Z[Malignant neoplasms of other or unspecified parts of biliary tract, unspecified](#)
- 2C2[Malignant neoplasms of middle ear, respiratory or intrathoracic organs](#)
- 2C20[Malignant neoplasms of nasal cavity](#)
- 2C20.Z[Malignant neoplasms of nasal cavity, unspecified](#)
- 2C21[Malignant neoplasms of middle ear](#)
- 2C21.Z[Malignant neoplasms of middle ear, unspecified](#)
- 2C22[Malignant neoplasms of accessory sinuses](#)
- 2C22.Z[Malignant neoplasms of accessory sinuses, unspecified](#)
- 2C23[Malignant neoplasms of larynx](#)
- 2C23.1[Malignant neoplasms of glottis of larynx](#)
- 2C23.10[Squamous cell carcinoma of larynx, glottis](#)
- 2C23.1Y[Other specified malignant neoplasms of larynx, glottis](#)
- 2C23.2[Malignant neoplasms of supraglottis of larynx](#)
- 2C23.20[Squamous cell carcinoma of larynx, supraglottis](#)
- 2C23.2Y[Other specified malignant neoplasms of larynx, supraglottis](#)
- 2C23.3[Malignant neoplasms of subglottis of larynx](#)
- 2C23.30[Squamous cell carcinoma of larynx, subglottis](#)
- 2C23.31[Adenocarcinoma of larynx, subglottis](#)
- 2C23.3Y[Other specified malignant neoplasms of larynx, subglottis](#)
- 2C23.4[Malignant neoplasm of laryngeal cartilage](#)
- 2C23.5[Malignant neoplasm of overlapping lesion of larynx](#)

- 2C23.Z[Malignant neoplasms of larynx, unspecified](#)
- 2C3[Malignant neoplasms of skin](#)
- 2C30[Melanoma of skin](#)
- 2C30.Z[Melanoma of skin, unspecified](#)
- 2C7[Malignant neoplasms of female genital organs](#)
- 2C70[Malignant neoplasms of vulva](#)
- 2C70.Z[Malignant neoplasms of vulva, unspecified](#)
- 2C71[Malignant neoplasms of vagina](#)
- 2C71.Z[Malignant neoplasms of vagina, unspecified](#)
- 2C77[Malignant neoplasms of cervix uteri](#)
- 2C77.Z[Malignant neoplasms of cervix uteri, unspecified](#)
- 2C8[Malignant neoplasms of male genital organs](#)
- 2C81[Malignant neoplasms of penis](#)
- 2C81.Z[Malignant neoplasms of penis, unspecified](#)
- 2C83[Malignant neoplasms of scrotum](#)
- 2C83.Z[Malignant neoplasms of scrotum, unspecified](#)
- 2D0[Malignant neoplasms of eye or ocular adnexa](#)
- 2D00[Malignant neoplasm of conjunctiva](#)
- 2D00.Z[Malignant neoplasm of conjunctiva, unspecified](#)
- 2D5[Malignant neoplasm metastases](#)
- 2D50[Malignant neoplasm metastasis in brain](#)
- 2D51[Malignant neoplasm metastasis in meninges](#)
- 2D52[Malignant neoplasm metastasis in spinal cord, cranial nerves or remaining parts of central nervous system](#)
- 2D6[Malignant neoplasm metastasis in lymph nodes](#)
- 2D60[Malignant neoplasm metastasis in lymph node of a single region](#)
- 2D60.0[Malignant neoplasm metastasis in lymph nodes of head, face or neck](#)
- 2D60.1[Malignant neoplasm metastasis in intrathoracic lymph nodes](#)
- 2D60.2[Malignant neoplasm metastasis in intra-abdominal lymph nodes](#)
- 2D60.3[Malignant neoplasm metastasis in axillary lymph nodes](#)
- 2D60.4[Malignant neoplasm metastasis in inguinal lymph nodes](#)
- 2D60.5[Malignant neoplasm metastasis in intrapelvic lymph nodes](#)
- 2D61[Malignant neoplasm metastases in lymph nodes of multiple regions](#)
- 2D6Z[Metastatic malignant neoplasm to unspecified lymph node](#)
- 2D7[Malignant neoplasm metastasis in thoracic or respiratory organs](#)

- 2D70 [Malignant neoplasm metastasis in lung](#)
- 2D71 [Malignant neoplasm metastasis in mediastinum](#)
- 2D72 [Malignant neoplasm metastasis in pleura](#)
- 2D73 [Malignant neoplasm metastasis in upper respiratory tract organs](#)
- 2D8 [Malignant neoplasm metastasis in digestive system](#)
- 2D80 [Malignant neoplasm metastasis in liver or intrahepatic bile duct](#)
- 2D80.Z [Malignant neoplasm metastasis in liver or intrahepatic bile duct, unspecified](#)
- 2D84 [Malignant neoplasm metastasis in the small intestine](#)
- 2D85 [Malignant neoplasm metastasis in large intestine](#)
- 2D8Z [Malignant neoplasm metastasis in unspecified digestive system organ](#)
- 2E0 [Malignant neoplasm metastasis in other sites](#)
- 200000 [Malignant neoplasm metastasis in female reproductive system](#)
- 2E05.0 [Malignant neoplasm metastasis in ovary](#)
- 2E2Z [Malignant neoplasm metastasis, unspecified](#)
- 2E6 [In situ neoplasms, except of lymphoid, haematopoietic, central nervous system or related tissues](#)
- 2E63 [Melanoma in situ neoplasms](#)
- 2E63.0 [Melanoma in situ of skin](#)
- 2E63.0Z [Melanoma in situ of skin, unspecified](#)
- 2E63.Z [Melanoma in situ neoplasms, unspecified](#)