

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

МЕЛАНОМА КОЖИ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1. Код(ы) МКБ – 10:

C43	Злокачественная меланома кожи
C43.1	Кожа век
C43.2	Кожа ушных раковин
C43.3	Кожа иных отделов лица
C43.4	Кожа волосистой части головы и шеи
C43.5	Кожа туловища
C43.6	Кожа верхних конечностей
C43.7	Кожа нижних конечностей
C43.8	Комбинированное поражение кожи
C43.9	Кожа, БДУ

1.2. Дата разработки/пересмотра протокола: 2018 год (пересмотр 2020 г.).

1.3. Сокращения, используемые в протоколе:

БДУ	–	без дополнительных уточнений
ОАК	–	общий анализ крови
ОАМ	–	общий анализ мочи
АЛТ	–	аланинтрансаминаза
АСТ	–	аспартаттрансаминаза
ЛДГ	–	лактатдегидрогеназа
КТ	–	компьютерно-томографическое исследование
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ПЭТ	–	позитронно-эмиссионная томография
РОД	–	разовая очаговая доза
ГР	–	грей
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
RW	–	реакция Вассермана

ВИЧ	–	вирус иммунодефицита человека
ИГХ	–	иммуногистохимия
ОГК	–	органов грудной клетки
ЗП	–	забрюшинное пространство
ЦНС	–	центральная нервная система
СРХ	–	стереотаксическая радиохирургия
СРТ	–	стереотаксическая радиотерапия

1.4. **Пользователи протокола:** онкологи, хирурги, нейрохирурги, лучевые терапевты (радиологи), химиотерапевты, врачи лучевой диагностики, врач общей практики, терапевты, врач скорой и неотложной помощи.

1.5. **Категория пациентов:** взрослые.

1.6. **Шкала уровня доказательности:**

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результатов.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с не высоким (+) риском систематической ошибки.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+).
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.

1.7. **Определение:**

Меланома кожи – злокачественная опухоль, развивающаяся из меланоцитов – пигментных клеток, продуцирующих специфический полипептид меланин. Для меланомы характерно скопление меланина в клетках опухоли, однако встречаются и беспигментные меланомы [18] (УД – А).

1.8. **Клиническая классификация:**

Классификация по системе TNM (8 ИЗДАНИЕ 2017Г) Рекомендации Американской объединенной комиссии по злокачественным новообразованиям [19] (УД – А).

T – первичная опухоль.

Степень распространения первичной опухоли классифицируется после ее удаления (см. **pT**).

N – регионарные лимфатические узлы.

NX – региональные лимфатические узлы не могут быть оценены.

N0 – нет метастазов в региональных лимфатических узлах.

N1 – метастаз в 1 региональном лимфатическом узле.

N1a – только микроскопический метастаз (клинически скрытый).

N1b – макроскопический метастаз (клинически выявляемый).

N1c – сателлитный или транзитный метастаз без метастазов в региональный лимфоузел

N2 – метастазы в 2 либо в 3 регионарных лимфатических узлах или интралимфатический региональный метастаз с поражением лимфоузла.

N2a – только микроскопические метастазы в регионарных лимфатических узлах.

N2b – макроскопические метастазы в регионарных лимфатических узлах.

N2c – сателлитный или транзитный метастаз с метастазом в 1 региональный лимфоузел

N3 – метастазы в 4 и более регионарных узлах, или связанное (единое) метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, или сателлитные, или транзитные метастазы с метастазами в регионарном лимфатическом узле (узлах).

N3a – микроскопический метастаз в лимфоузле

N3b – макроскопический метастаз в лимфоузле.

N3c – сателлитные и/или транзитные метастазы в 2 или более регионарных лимфоузлах

Примечание. Сателлитами являются скопления опухолевых клеток или узелки (макро-или микроскопические) в пределах 2 см от первичной опухоли. Транзитные метастазы поражают кожу и подкожные ткани на расстоянии более 2 см от первичной опухоли, но не дальше месторасположения регионарных лимфатических узлов.

M – отдаленные метастазы.

M0 – нет отдаленных метастазов.

M1 – есть отдаленные метастазы

M1a – кожа, подкожные ткани или лимфатические узлы (узел) дальше регионарных лимфатических узлов.

M1b – легкие.

M1c – другие метастазы без вовлечения ЦНС

M1d – метастазы в ЦНС (поражение головного мозга)

Примечание для категории M (метастазы):

(1) – уровень ЛДГ в норме

(2) – уровень ЛДГ выше нормы

Необходимо указать значение ЛДГ при наличии категории M: например, M1a (1).

pTNM патогистологическая классификация

pT – первичная опухоль;

pTx – первичная опухоль не может быть оценена.

pT0 – отсутствие данных о первичной опухоли.

pTis – меланома *in situ* (I уровень инвазии по Clark) (атипичная меланоцитарная гиперплазия, тяжелая меланоцитарная дисплазия, неинвазивное злокачественное поражение).

Примечание. pTx включает результаты shave-биопсии (с помощью дерматомы) и регресс-меланомы.

pT1 – меланома толщиной 1 мм или менее.

pT1a – меланома толщиной 0,8 мм или менее без изъязвления

pT1b – меланома толщиной 0,8 мм с изъязвлением или более 0,8 мм но не более 1 мм.

pT2 – меланома толщиной более 1 мм, но не более 2 мм.

pT2a – без изъязвления.

pT2b – с изъязвлением.

pT3 – меланома толщиной более 2 мм, но не превышающая 4 мм.

pT3a – без изъязвления.

pT3b – с изъязвлением.

pT4 – меланома толщиной более 4 мм.

pT4a – без изъязвления.

pT4b – с изъязвлением.

pN – регионарные лимфатические узлы

pN-категории соответствуют N-категориям.

PN0 – при региональной лимфаденэктомии гистологическое исследование должно включать не менее 6 лимфатических узлов.

Если в лимфатических узлах метастазы не выявлены, но исследовано меньшее количество узлов, то классифицируют как pN0. Если N-категория устанавливается на основании данных биопсии сторожевого лимфатического узла без подмышечной лимфодиссекции, это классифицируется как pN0(sn). При одиночном метастазе, который был установлен путем биопсии сторожевого узла, указывается pN1(sn).

pM– отдалённые метастазы

pM- соответствуют M-категориям.

Клинические стадии

Стадия	T	N	M
Стадия 0	pTis	N0	M0
Стадия IA	p T1a	N0	M0
Стадия IB	p T1b	N0	M0
	p T2a	N0	M0
Стадия IIA	p T2b	N0	M0
	p T3a	N0	M0
Стадия IIB	p T3b	N0	M0
	p T4a	N0	M0
Стадия IIC	p T4b	N0	M0
Стадия III	любая pT	N1-3	M0
Стадия IV	любая pT	любая N	M1

Патоморфологические стадии

Стадия	T	N	M
Стадия 0	pTis	N0	M0
Стадия I	pT1	N0	M0
Стадия IA	p T1a	N0	M0
Стадия IB	p T1b	N0	M0
	p T2a	N0	M0
Стадия IIA	p T2b	N0	M0
	p T3a	N0	M0
Стадия IIB	p T3b	N0	M0

	р Т4а	N0	M0
Стадия IIC	р Т4б	N0	M0
Стадия III	любая рТ	N1,2,3	M0
Стадия IIIA	р Т1а, Т1б, Т2а	N1а, 2а	M0
Стадия IIIB	р Т1а, Т1б, Т2а,	N1б,N1с,N2б	M0
	р Т2б–3а	N1, N2а,N2б	M0
Стадия IIIC	р Т1а, Т1б–4б	N1б, 2б	M0
	любая рТ	N3	M0
Стадия IIID	Т4б	N3а, N3б, N3с	M0
Стадия IV	любая рТ	любая N	M1

Меланома кожи

рТ1а	≤1 мм, уровень инвазии II или III, без изъязвления
рТ1б	≤1 мм, уровень инвазии IV или V, или изъязвление
рТ2а	>1–2 мм, без изъязвления
рТ2б	>1–2 мм, с изъязвлением
рТ3а	>2–4 мм, без изъязвления
рТ3б	>2–4 мм, с изъязвлением
рТ4а	>4 мм, без изъязвления
рТ4б	>4 мм, с изъязвлением
N1	1 лимфатический узел
N1а	микроскопический метастаз
N1б	макроскопический метастаз
N2	2–3 лимфатических узла или сателлиты/транзитные метастазы, без поражения лимфатических узлов
N2а	микроскопические метастазы
N2б	макроскопические метастазы
N2с	сателлиты или транзитные метастазы без поражения лимфатических узлов

N3	≥ 4 лимфатических узлов; конгломерат; сателлиты или транзитные метастазы с поражением лимфатических узлов
----	---

Гистологическая классификация

(приведены наиболее часто встречающиеся гистологические типы)

- Меланома *in situ*.
- Злокачественная меланома без дополнительных уточнений (БДУ).
- Поверхностно-распространяющаяся меланома.
- Узловая меланома.
- Лентиго-меланома, злокачественная.
- Краевая лентигинозная меланома.
- Десмопластическая меланома.
- Эпителиоидно-клеточная меланома.
- Веретенноклеточная меланома.
- Баллоноклеточная меланома.
- Голубой невус, злокачественный.
- Злокачественная меланома в гигантском пигментном невусе.
- Беспигментная меланома.
- Злокачественная меланома регрессирующая.
- Злокачественная меланома в пограничном невусе.
- Лентигинозная меланома слизистой оболочки.
- Смешанная эпителиоидная и веретенноклеточная меланома.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

2.1 Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез [17] (УД – В):

наличие опухолевого образования кожи, изменение цвета и рост пигментного образования кожи, изменение размера, формы или цвета родинки или другого кожного нароста, увеличение периферических лимфатических узлов.

Физикальное обследование [17] (УД – В):

- Пальпация всех доступных групп лимфатических узлов (шейных, подмышечных, пахово-бедренных и др.);
- Диагностика меланомы в ранних стадиях предусматривает прежде всего внимательное исследование образования на коже, выявленного пациентом, родственниками или медицинскими работниками при профилактическом осмотре, и всей кожи рутинным физикальным методом при хорошем освещении и использовании увеличительного стекла

Необходимо использовать специальные таблицы "правил злокачественности", в частности таблицу "ABCDE", содержащую перечень наиболее показательных оценочных диагностических признаков [18] (УД – А);

- А (*asymmetry*) - асимметрия, одна сторона не похожа на другую;
- В (*boundary, border irregularity*) –неровный край;
- С (*color*) - включение участков красного, коричневого, синего или белого цвета;
- D (*diameter*) - диаметр более 6 мм;
- Е (*elevation*) - приподнятость опухоли над окружающей кожей.

Лабораторные исследования:

- ОАК;
- ОАМ;
- биохимический анализ (билирубин, общий белок, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, глюкоза, ЛДГ);
- Определение группы крови по системе АВО стандартными сывороткам;
- Коагулограмма;
- Бактериологическое исследование на микрофлору: мазок из раны, зева, с поверхности распадающейся опухоли;
- Цитологическое исследование;
- Гистологическое исследование;
- Определение типа BRAF-мутации в опухоли.

Инструментальные исследования:

- определение функциональной активности: общего состояния больного с оценкой качества жизни по Карновскому (см. приложение 1).
- определение уровня сознания по шкале Глазго (GCS) (см. приложение 2);
- дерматоскопия с использованием специальной, с наличием градуировки или обычной лупы с подсветкой с увеличением до 10 раз (см. Приложение 3)
- тонкоигольная пункционная (аспирационная) биопсия (при наличии увеличенных или измененных лимфатических узлов с целью подтверждения метастатического характера их поражения выполняется);
- МРТ головного мозга с контрастированием;
- ЭКГ;
- ПЭТ-КТ;
- КТ органов грудной клетки;
- КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием;
- КТ органов малого таза;
- Ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек);
- Сцинтиграфия костей скелета;
- УЗИ регионарных лимфоузлов;
- Биопсия сторожевого (сигнального лимфоузла) [36; А] (при регистрации оборудования и радиоизотопа в Республике Казахстан).

Показания для консультации узких специалистов:

- консультация кардиолога (пациентам 50 лет и старше, так же пациенты моложе 50 лет при наличии сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы);
- консультация невропатолога (при сосудистых мозговых нарушениях, в том числе инсультах, травмах головного и спинного мозга, эпилепсии, миастении, нейроинфекционных заболеваниях, а также во всех случаях потери сознания);
- консультация гастроэнтеролога (при наличии сопутствующей патологии органов ЖКТ в анамнезе);
- консультация нейрохирурга (при наличии метастазов в головной мозг, позвоночник);
- консультация торакального хирурга (при наличии метастазов в легких);
- консультация эндокринолога (при наличии сопутствующей патологии эндокринных органов).

2.2 Диагностический алгоритм:

2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
<p>Эпителиоидный и (или) веретенчатый невус - юношеская „меланома”. Очень часто фигурирует в литературе под названием невуса Спитца.</p>	<p>юношеская (ювенильная) меланома чаще встречается у детей в возрасте от 5 до 10 лет, однако очень редко наблюдается у взрослых. Чаще она локализуется на коже лица, причем цвет образования варьирует от красноватого до темно-коричневого, а размеры - от 0.3 до 4.0 см. Возможность рецидивирования (после иссечения), малигнизации и метастазирования юношеской меланомы крайне мала. Гораздо чаще это образование либо подтверждается спонтанной инволюции, либо трансформируется в обычный невус</p>	<p>Локальный осмотр дерматоскопия</p>	<p>Встречается в детском и юношеском возрасте</p>
<p>Голубой или синий невус</p>	<p>Голубой или синий невус является врожденным или появляется в детском возрасте. Диагностируется у детей и молодых людей. Чаще встречается у лиц женского пола. Развитие начинается с образованием пятна или уплотнения в дерме, которые трансформируется в узел или бляшку с гладкой или неровной поверхностью размерами до 2-2,5см синего цвета.</p>	<p>Дерматоскопия Локальный осмотр</p>	<p>В отличие от голубого невуса, размеры «злокачественного голубого невуса» более 2см в диаметре.</p>
<p>Галоневус - болезнь Сеттона.</p>	<p>Галоневусы имеют округлую форму диаметром 3-8 мм и возвышаются над уровнем окружающей кожи на 1-1.5 мм. Вокруг них присутствует депигментированный венчик, превышающий в 3-4 раза диаметр невусов. возможно, как спонтанное исчезновение этих образований, так и появление</p>	<p>Локальный осмотр. Чаще встречается в возрастном промежутке от 3 до 42 лет.</p>	<p>Гипопигментированный ободок также может встречаться при злокачественной опухоли кожи: базалиоме, меланоме (первичной или ее метастазов).</p>

	<p>новых. депигментация кожи вокруг невусов (так называемый синдром Сеттона) может иметь место при злокачественных опухолях внутренних органов, а также при меланоме кожи, что позволяет предположительно рассматривать его как паранеопластический процесс.</p> <p>Локализация любая, но чаще на спине (40-50%)</p>		
Пигментная форма базалиомы	<p>Характеризуется диффузной или неравномерной пигментацией очага поражения. Пигментная форма базалиомы в виде узла или бляшки встречается в пожилом возрасте.</p>	<p>Дерматоскопия Локальный осмотр При наличие изъязвления -соскоб с поверхности опухоли</p>	<p>Длительный анамнез, В случае быстрого роста отмечается отсутствие региональных метастазов В отличие от узловой меланомы, базалиома имеет более плотную консистенцию, чаще встречается на лице, меланомы – на любых участках кожного покрова.</p>
Дерматофибромы	<p>плотные красно-коричневого цвета папулы или узелки, состоящие из соединительной ткани. Они, как правило, возникают на бедрах или ногах, но могут возникнуть и в любом другом месте.</p>	<p>Локальный осмотр</p>	<p>1% атипичной формы меланомы может протекать под «маской» дерматофибромы, поэтому рекомендуется оперативное лечение обязательно с гистологическим исследованием</p>
Ограниченный предраковый меланоз Дюбрейля	<p>Возникает данная патология чаще у женщин пожилого возраста. Наиболее типичная локализация – открытые участки тела (лицо, грудь, конечности). Внешне меланоз Дюбрейля выглядит как пигментное пятно размерами до 3 см различного цвета (от светлокоричневого до черного) с нечеткими контурами, кожный рисунок на этом участке сохранен. Пятно может существовать в течение нескольких</p>	<p>Дерматоскопия Локальный осмотр</p>	<p>Учитывая высокую вероятность перерождения в меланому кожи, рекомендовано оперативное лечение с гистологическим исследованием</p>

	десятилетий, описаны случаи внезапного исчезновения пятна. Под действием травматизации и (или) гиперинсоляции происходит трансформация пятна (меланоза Дюбрейля) в меланому.		
--	--	--	--

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

3.1 Немедикаментозное лечение

Режим больного при проведении консервативного лечения – общий. В ранний послеоперационный период – полупостельный или общий. В послеоперационном периоде – свободный.

Диета стол – №15, после хирургического лечения – №1.

Режим общий, стол 15

3.2 Медикаментозное лечение

Первичным и обязательным этапом лечения локальной меланомы кожи является радикальное иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей. Подбор и проведение дальнейшей терапии зависит от установленной стадии.

Пациентам с установленной IA, IB или IIA стадией заболевания не рекомендуется проведение адьювантной терапии при наличии благоприятного прогноза, в связи с низким риском прогрессирования заболевания, а также в том случае, если риски, связанные с развитием нежелательных явлений на фоне применения ИФН, превышают ожидаемую пользу. Назначение ИФН-α в адьювантном режиме оправдано только для изъязвленных форм IB и IC стадии в низких дозах ИФН-α 3–5 млн. Ед. п/к × 3 раза в нед. × 12 мес. [32]

Рекомендуемые режимы адьювантной терапии меланомы кожи в зависимости от стадии заболевания и мутационного статуса:

Стадия	Мутация BRAF	Оптимальный объем лечения
IB, IC стадии (изъязвленные формы)	-	Низкие дозы ИФН-α 3–5 млн. Ед. п/к × 3 раза в нед. × 12 мес.
IIIA	BRAF V600 есть	Ингибиторы BRAF/MEK: дабрафениб 150 мг внутрь × 2 раза в сут. + траметиниб 2 мг внутрь × 1 раз в сут. × 12 мес. или анти-PD1 терапия: пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед.
IIIA	BRAF V600 нет	Анти-PD1 терапия: пембролизумаб 200 мг в/в в/в каждые 3 нед.

IIIВ, IIIС, IIIД	BRAF V600 есть	Ингибиторы BRAF/МЕК: дабрафениб 150 мг внутрь × 2 раза в сут. + траметиниб 2 мг внутрь × 1 раз в сут. × 12 мес. или анти-PD1 терапия: - пембролизумаб 200 мг/в каждые 3 нед. × 12 мес.; или - ниволумаб* 3 мг/кг (но не более 240 мг) в/в каждые 2 нед. (или ниволумаб* 480 мг в/в каждые 4 нед.) × 12 мес.
IIIВ, IIIС, IIIД	BRAF V600 нет	Анти-PD1 терапия: пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. × 12 мес.; или ниволумаб*3 мг/кг (но не более 240 мг) в/в каждые 2 нед. (или ниволумаб* 480 мг в/в каждые 4 нед.) × 12 мес.

Примечание: назначение адъювантной терапии блокаторами PD1 или ингибиторами BRAF/МЕК должно проводиться по решению врачебной комиссии.

**Незарегистрированные лекарственные средства используются в соответствии со статьей 251 Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения».*

Таргетная терапия: необходимо определение наличия мутации BRAFV600, при ее наличии назначение ингибиторов BRAF – вемурафениб, дабрафениб [9; С] в монорежиме, и/или комбинации с МЕК-ингибиторами – кобиметиниб и траметиниб [21; С]. Назначение ингибиторов BRAF показано при метастатической меланоме, а также в адъювантном режиме больным с III стадией и наличием мутации гена BRAF (V600E и V600K) [22; С].

Таргетная терапия в адъювантном режиме: рекомендуемая доза дабрафениба составляет 150 мг (2 капсулы по 75 мг) 2 раза в сутки, что соответствует суммарной суточной дозе 300 мг при назначении препарата в качестве монотерапии, так и в комбинации с траметинибом. Рекомендованная доза траметиниба при применении в комбинации с дабрафенибом составляет 2 мг один раз в сутки.

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения);

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Ингибитор BRAF	Вемурафениб	960 мг 2 раза в сут., перорально, ежедневно, длительно до прогрессирования	С
Ингибитор BRAF	Дабрафениб	150 мг 2 раза в сут., перорально, ежедневно, длительно до прогрессирования	С

Ингибитор MEK	Траметиниб	2 мг перорально, ежедневно, длительно до прогрессирования	С
Ингибитор MEK	Кобиметиниб	60 мг перорально, с 1 по 21 день, далее 7 дней перерыв, длительно до прогрессирования	С
Моноклональные антитела	Пембролизумаб	200 мг в виде в/в инфузии, один раз каждые 3 недели	С
Моноклональные антитела	Ниволумаб*	Монотерапия: 240мг в/в кап, каждые 2 недели или 480мг в/в кап каждые 4 недели Комбинированная: 1мг/кг в/в кап в сочетании с ипилимумабом, каждые 3 недели, максимум 4 введения	С
Моноклональные антитела	Ипилимумаб*	Метастатическая меланома: 3мг/кг, в/в кап, каждые 3 недели, максимум 4 введения. Адьювантная терапия: 10мг/кг, в/в кап каждые 3 недели – 4 введения, далее 10мг/кг в/в кап каждые 12 недель – 3 года.	В

(*Незарегистрированные лекарственные средства используются в соответствии со статьей 251 Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения»)

Рекомендуемые режимы применения ингибиторов BRAF и MEK при метастатической меланоме кожи (только при положительной мутации BRAF):

1. Монотерапия:

- Вемурафениб 960 мг внутрь × 2 раза в сут. ежедневно, длительно, до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности. Оценка эффекта от проводимого лечения делается через 12

недель, далее каждые 8-12 недель.

- Дабрафениб 150 мг внутрь × 2 раза в сут. ежедневно, длительно, до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности. Оценка эффекта от проводимого лечения делается через 12 недель, далее каждые 8-12 недель.

2. Комбинированная терапия:

- Вемурафениб 960 мг внутрь × 2 раза в сут. ежедневно + кобиметиниб 60 мг в сутки внутрь в 1–21й дни, перерыв 7 дней, длительно, до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности. Оценка эффекта от проводимого лечения делается через 12 недель, далее каждые 8-12 недель.
- Дабрафениб 150 мг внутрь × 2 раза в сут. ежедневно + траметиниб 2 мг внутрь × 1 раз в сут. ежедневно, длительно, до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности. Оценка эффекта от проводимого лечения делается через 12 недель, далее каждые 8-12 недель.

3.3 Хирургическое вмешательство:

- широкое иссечение опухоли кожи при возможности выполнения радикальной операции.

3.4 Дальнейшее ведение:

Диспансерное наблюдение за излеченными больными:

в течение первого года после завершения лечения – 1 раз каждые 3 месяца;

в течение второго года после завершения лечения – 1 раз каждые 6 месяцев;

с третьего года после завершения лечения – 1 раз в год в течение 3 лет.

Методы обследования:

- локальный контроль – при каждом обследовании;
- пальпация регионарных лимфатических узлов – при каждом обследовании;
- рентгенографическое исследование органов грудной клетки – один раз в год;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости – один раз в 6 месяцев (при первично-распространенных и метастатических опухолях).

Наблюдение онколога по месту жительства (осмотр зоны удаленной опухоли, пальпация периферических лимфоузлов).

- КТ органов грудной клетки (1 раз в 3 месяца в течение первых 2-х лет наблюдения; 1 раз в 6 месяцев со второго по пятый годы наблюдения).
- УЗИ зон регионарного лимфооттока (1 раз в 3 месяца в течение первых 2-х лет наблюдения; 1 раз в 6 месяцев во 2-й год наблюдения и однократно в 3-й год).
- МРТ головного мозга с контрастированием (1 раз в 3 месяца в течение первых 2-х лет наблюдения; 1 раз в 6 месяцев во 2-й год наблюдения и однократно в 3-й год).
- УЗИ ОБП и ЗП (1 раз в 3 месяца в течение первых 2-х лет наблюдения; 1 раз в 6 месяцев во 2-й год наблюдения и однократно в 3-й год).
- Определение уровня ЛДГ крови (1 раз в 3 месяца в течение первых 2-х лет наблюдения; 1 раз в 6 месяцев во 2-й год наблюдения и однократно в 3-й год).
- ПЭТ-КТ (1 раз в 6 месяцев или в иные сроки при наличии строгих показаний)

3.5 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- УЗИ данные об отсутствии МТС и рецидива;
- КТ данные об отсутствии отдаленных МТС;
- МРТ данные об отсутствии отдаленных МТС;
- Удовлетворительные показатели крови, мочи, биохимических показателей крови.
- Заживление послеоперационной раны
- Относительно удовлетворительное состояние больного (-ой).

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА

ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для экстренной госпитализации: нет

4.2 Показания для плановой госпитализации:

- пациенты с выявленной меланомой или с подозрительными на меланому образованиями для гистологической верификации диагноза, определения стадии заболевания и выработки дальнейшей тактики лечения; если нет противопоказаний к проведению операции со стороны соматического статуса, для проведения самостоятельной и/или послеоперационной (адьювантной) химиотерапии, иммунотерапии с морфологически верифицированным диагнозом (после операции).

Цель лечения: удаление опухоли кожи, удаление метастазов при их резектабельности, проведение адьювантной иммунотерапии и самостоятельной химиотерапии.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 Карта наблюдения пациента и маршрутизация пациента – данная категория пациентов находится на динамическом наблюдении у районного онколога.

Общие принципы лечения

Основные методы лечения меланомы кожи – хирургический и лекарственный. При метастатических формах заболевания используются хирургические, лекарственные методы в самостоятельном виде или в форме комбинированного и комплексного лечения. Лучевая терапия применяется при метастатических поражениях головного мозга.

Лечение по стадиям

0 стадия меланомы:

Иссечение опухоли с захватом 0,5-1,0 см здоровой ткани в амбулаторных условиях.

I стадия:

Органосохраняющее повторное иссечение опухоли после биопсии в амбулаторных условиях.

Широкое удаление опухоли в условиях стационара (отступя от края на 1-2 см: pT1 – 1см, pT2 – 2см). При формировании обширного дефекта кожи применяют лоскуты и трансплантаты. Иногда иссекают прилежащие к опухоли лимфатические узлы.

II стадия:

- Широкое иссечение первичного опухолевого очага, в сочетании с исследованием регионарных лимфатических узлов на наличие метастазов.
- Широкое удаление меланомы и регионарных лимфатических узлов, как в один, так и в два этапа.
- Сочетание широкого удаления опухоли с поддерживающей терапией (химио- или иммунотерапия).

III стадия:

- Широкое хирургическое удаление опухоли (отступя от края на 2.0 см). Пластическое закрытие дефекта. Регионарная лимфодиссекция. Химио- иммунотерапия.

IV стадия (любая pT любая N M1):

- при компенсированном общем состоянии пациентов и отсутствии выраженного синдрома опухолевой интоксикации проводится комплексное лечение по индивидуальным схемам с применением таргетной терапии, химиотерапии, паллиативная лучевая терапия;
- паллиативные хирургические вмешательства выполняются по санитарным показаниям или в связи с осложненным течением болезни.

- Паллиативная лучевая терапия по индивидуальным показаниям в зависимости от тяжести состояния пациента и симптомов заболевания.

5.2 Немедикаментозное лечение

Режим больного при проведении консервативного лечения – общий. В ранний послеоперационный период – постельный или полупостельный (в зависимости от объема операции и сопутствующей патологии). В послеоперационном периоде – палатный.

Диета стол - №15, после хирургического лечения – №1.

Лучевая терапия.

Показания к лучевой терапии:

Проведение лучевой терапии при метастатических поражениях головного мозга с паллиативной целью. Паллиативная ЛТ может быть назначена также при множественном поражении головного мозга или при «симптомном» поражении костей, мягких тканей и лимфоузлов.

Виды лучевой терапии:

- дистанционная лучевая терапия;
- 3D-конформное облучение;
- модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT).
- томотерапия на томоаппаратах; упор при томотерапии делается на гипофракционирование при РОД < 2,5 Гр.
- проведение СРТ при единичном метастазе в головной мозг размером до 3 см. Открытая хирургическая операция имеет преимущества перед СРТ у пациентов с очагами > 3 см, расположенными в функционально не значимых отделах мозга, при ожидаемой продолжительности жизни (без учета влияния метастатического поражения головного мозга) > 3 мес. После хирургического лечения дополнительно возможно проведение сеанса стереотаксической ЛТ на операционную полость для улучшения локального контроля. При поражении функционально значимых отделов головного мозга предпочтение может быть отдано СРТ. При олигометастатическом поражении головного мозга (3–10 очагов размерами до 3 см каждый) стереотаксическая ЛТ может иметь преимущества в сравнении с лекарственным лечением или с облучением всего головного мозга. Сообщения о роли ЛТ при множественном поражении головного мозга или его оболочек противоречивы. Эта процедура может быть предложена пациенту для облегчения неврологических симптомов при множественных метастазах в головном мозге.

Паллиативная ЛТ для региональных метастазов. Показанием может быть: нерезектабельные узлы, сателлиты, остаточная опухоль.

Дозовые режимы. Оптимальная доза не установлена, но имеются потенциально правильные дозы:

- 24-27 Гр в 3 фракции в течение 1-1,5 недель
- 32 Гр в 4 фракции в течение 4 недель
- 40 Гр в 8 фракции в течение 4 недель
- 50 Гр в 20 фракции в течение 4 недель
- 30 Гр в 10 фракции в течение 2 недель
- 30 Гр в 5 фракции в течение 2 недель
- 20 Гр в 5 фракции в течение 1 недели
- 8 Гр в 1 фракции в течение 1 дня.

Паллиативная ЛТ для «симптомных» экстракраниальных метастазов. Выбор режима зависит от локализации или клинических симптомов. Высокие дозы и/или гипофракционированные режимы могут быть использованы для облегчения симптоматики. Дозовые режимы:

- 24-27 Гр фракции в течение 1-1,5 недель
- 32 Гр 4 фракции в течение 4 недель
- 40 Гр в 8 фракции в течение 4 недель

- 50 Гр в 20 фракции в течение 4 недель
- 30 Гр в 10 фракции в течение 2 недель
- 30 Гр в 5 фракции в течение 2 недель
- 8 Гр в 1 фракции в течение 1 дня.

ЛТ метастазов головного мозга

СРХ и СРТ используется для подведения высоких доз радиации к мишени с минимальной нагрузкой на окружающие ткани для метастазов в головном и спинном мозге:

- очаг с максимальным диаметром до 20мм до 24 Гр
- очаг с максимальным диаметром 21-30мм до 18 Гр
- очаг с максимальным диаметром 31-40мм до 15 Гр.

Крупные очаги могут быть лечены фракционированной СРТ:

- 24-27 Гр в 3 фракции
- 25-26 Гр в 5 фракции.

5.3 Медикаментозное лечение:

Полихимиотерапия

Схемы лекарственной терапии генерализованных форм меланом:

1. СVD:

цисплатин 20 мг/м² в/в 2-5 дни

винбластин 1,6 мг/м² инфузия 1-5 день

дакарбазин 800 мг/м² в/в 2-х часовая инфузия 1 день (при диссеминированном процессе паллиативная химиотерапия может быть рекомендована). Интервалом 3-4 недели.

2. Дакарбазин 1000 мг/м², интервал 3-4 нед

3. Темозоломид 150-200мг/м² 1-5 дни каждые 28 дней

4. Паклитаксел 175-225мг/м² в/в 1й день каждые 3 недели после 4 курсов дозу уменьшить до 175мг/м². КарбоплатинAUC 6 в/в 1й день каждые 3 недели, после 4х курсов дозу уменьшить до AUC 4.

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения);

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Моноклональные антитела	Пембролизумаб	200 мг в виде в/в инфузии, один раз каждые 3 недели	C
Моноклональные антитела	Ниволумаб*	Монотерапия: 240мг в/в кап, каждые 2 недели или 480мг в/в кап каждые 4 недели Комбинированная: 1мг/кг в/в кап в сочетании с ипилимумабом, каждые 3 недели, максимум 4 введения	C

Моноклональные антитела	Ипилимумаб*	Метастатическая меланома: 3мг/кг, в/в кап, каждые 3 недели, максимум 4 введения. Адьювантная терапия: 10мг/кг, в/в кап каждые 3 недели – 4 введения, далее 10м/кг в/в кап каждые 12 недель – 3 года.	В
-------------------------	-------------	---	---

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения);

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Препараты платины	Цисплатин	20 мг/м ² в/в 2-5 дни, каждые 3 нед	С
Алкилирующие препараты	Дакарбазин	1000мг/м ² , в/в каждые 3-4 нед	В
Алкилирующие препараты	Темозоломид	150-200мг/м ² 1-5 дни, перорально, каждые 28 дней	С
Противоопухолевые средства растительного происхождения	Паклитаксел	175-225мг/м ² , в/в кап, каждые 3 нед	С
Препараты платины	Карбоплатин	AUC4-6 в/в кап, каждые 3 недели	С
Алкалоид растительного происхождения	Винкристин	2мг в/в кап, каждые 3 нед	С

Иммунотерапия метастатической или неоперабельной меланомы

Для лечения метастатической неоперабельной меланомы назначаются препараты пембролизумаб, ниволумаб*, ипилимумаб* (*Незарегистрированные лекарственные средства используются в соответствии со статьей 251 Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения») [1-7; С]

Для назначения пембролизумаба нет необходимости определения экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками. [8; С]

Рекомендуемые режимы иммунотерапии метастатической меланомы кожи:

1. Комбинированная иммунотерапия (анти-PD1 + анти-CTLA-4):

- Ниволумаб* 1 мг/кг в/в капельно + ипилимуаб* 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед. (максимум 4 введения, или менее при развитии неприемлемой токсичности), затем ниволумаб* 3 мг/кг (или 240 мг, но не более) в/в капельно 1 раз в 2 нед. (или в дозе 480 мг каждые 4 недели), длительно, до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности. Оценка эффекта от проводимого лечения делается через 12 недель, далее каждые 8-12 недель.

*Примечание: * Незарегистрированные лекарственные средства используются в соответствии со статьей 251 Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения».*

2. Анти-PD1 терапия:

- Ниволумаб* 3 мг/кг (или 240 мг, но не более) в/в капельно 1 раз в 2 нед., длительно (или ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед.) до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности. Оценка эффекта от проводимого лечения делается через 12 недель, далее каждые 8-12 недель.

- Пембролизумаб 200 мг в/в капельно 1 раз в 3 нед., длительно, до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности. Оценка эффекта от проводимого лечения делается через 12 недель, далее каждые 8-12 недель.

3. Анти-CTLA-4:

- Ипилимуаб* 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед., 4 введения в составе комбинированной терапии метастатической меланомы, или 10 мг/кг, в/в кап каждые 3 недели – 4 введения, далее 10 мг/кг в/в кап каждые 12 недель – 3 года, в качестве адъювантной терапии

*Примечание: * Незарегистрированные лекарственные средства используются в соответствии со статьей 251 Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения».*

Другие виды лечения:

Электрохимиотерапия.

Показания. Возможно применение данного метода лечения при локальном поражении кожи и мягких тканей и поверхностном залегании метастатических узлов (внутрикожных и подкожных) [20; В]

5.4 Хирургическое вмешательство:

Стандартные хирургические вмешательства при лечении меланомы кожи

- При экономном иссечении опухоль иссекают эллипсоидным разрезом, отстоящим на 0,5-1,0 см от краев образования под наркозом.
- При меланоме *in situ*, лентиго-меланоме с толщиной до 1,5 мм и I-II уровне инвазии, при поверхностно распространяющейся меланоме толщиной до 0,76 мм и I уровне инвазии кожу рассекают на расстоянии 1–2 см от края опухоли. Опухоль удаляют единым блоком с окружающей кожей и подкожной клетчаткой.
- При локализации меланомы на пальцах кисти и стопы выполняется ампутация, экзартикуляция пальцев.
- При расположении опухоли на коже ушной раковины в верхней или центральной части удаляется вся ушная раковина.

Лимфодиссекция выполняется при наличии метастазов в лимфатических узлах и производится одновременно с удалением первичного опухолевого очага.

Профилактическая лимфодиссекция не выполняется.

Стандартные хирургические вмешательства на регионарном лимфатическом аппарате при меланоме кожи:

Стандартными хирургическими вмешательствами на лимфатическом аппарате являются: подключично-подмышечно-подлопаточная, подвздошно-пахово-бедренная, классическая радикальная шейная (операция Крайла), модифицированная радикальная шейная лимфодиссекция III типа (футлярно-фасциальная шейная). Пахово-бедренная лимфодиссекция, при подвздошно-пахово-бедренной лимфодиссекции лимфатические узлы удаляются до уровня бифуркации аорты.

5.5 Дальнейшее ведение:

Динамическое наблюдение за излеченными больными:

в течение первого года после завершения лечения – 1 раз каждые 3 месяца;

в течение второго года после завершения лечения – 1 раз каждые 6 месяцев;

с третьего года после завершения лечения – 1 раз в год в течение 3 лет.

Методы обследования:

- локальный контроль – при каждом обследовании;
- пальпация регионарных лимфатических узлов – при каждом обследовании;
- рентгенографическое исследование органов грудной клетки – один раз в год;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости – один раз в 6 месяцев (при первично-распространенных и метастатических опухолях).

Наблюдение онколога по месту жительства (осмотр зоны удаленной опухоли, пальпация периферических лимфоузлов).

- КТ органов грудной клетки (1 раз в 3 месяца в течение первых 2-х лет наблюдения; 1 раз в 6 месяцев со второго по пятый годы наблюдения).
- УЗИ зон регионарного лимфооттока (1 раз в 3 месяца в течение первых 2-х лет наблюдения; 1 раз в 6 месяцев во 2-й год наблюдения и однократно в 3-й год).
- МРТ головного мозга с контрастированием (1 раз в 3 месяца в течение первых 2-х лет наблюдения; 1 раз в 6 месяцев во 2-й год наблюдения и однократно в 3-й год).
- УЗИ ОБП и ЗП (1 раз в 3 месяца в течение первых 2-х лет наблюдения; 1 раз в 6 месяцев во 2-й год наблюдения и однократно в 3-й год).
- Определение уровня ЛДГ крови (1 раз в 3 месяца в течение первых 2-х лет наблюдения; 1 раз в 6 месяцев во 2-й год наблюдения и однократно в 3-й год).
- ПЭТ-КТ (1 раз в 6 месяцев или в иные сроки при наличии строгих показаний)

5.6 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- Объективные признаки регрессии опухоли, МТС;
- УЗИ данные об отсутствии МТС и рецидива;
- КТ данные об отсутствии отдаленных МТС;
- МРТ данные об отсутствии отдаленных МТС;
- Удовлетворительные показатели крови, мочи, биохимических показателей крови.
- Заживление послеоперационной раны
- Относительно удовлетворительное состояние больного (-ой).

Критерии эффективности лечения по шкале ВОЗ при солидных опухолях

Традиционно в течение долгого времени для оценки объективного эффекта химиотерапии использовались критерии комитета экспертов ВОЗ. При этом применялась оценка размеров опухоли и метастазов как производное двух наибольших перпендикулярных диаметров.

Эффект	Признаки
Полный эффект	Исчезновение всех очагов поражений на срок не менее 4 недель

Частичный эффект	Уменьшение всех или отдельных опухолей на $\geq 50\%$ при отсутствии прогрессирования других очагов
Стабилизация (без изменений)	Уменьшение $< 50\%$ или увеличение $< 25\%$ при отсутствии новых очагов поражения
Прогрессирование	Увеличение $> 25\%$ одной или более опухолей либо появление новых очагов поражения

Критерии эффективности лечения по шкале RECIST

С 2000 года в международных клинических исследованиях используется новая методика оценки эффективности терапии солидных опухолей по шкале RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) 2000, которая была пересмотрена в 2009 году (RECIST 1.1).

По этой шкале опухоли оцениваются как измеряемые (20 мм в диаметре или более при стандартном исследовании, 10 мм - при использовании спиральной компьютерной томографии) или неизмеряемые (меньше размеров, указанных выше). Определяют наибольший диаметр 5 очагов поражения (до 2-х в одном органе или до 5-ти в различных органах). Сумма диаметров до лечения рассматривается как базовый показатель и сравнивается с таковой после лечения.

Эффект	Признаки
Полный эффект	Исчезновение всех очагов поражений на срок не менее 4 недель
Частичный эффект	Уменьшение измеряемых очагов на 30% или более
Стабилизация	Нет уменьшения, достаточного для оценки как частичный эффект, или увеличения, которое можно оценить как прогрессирование
Прогрессирование	Увеличение на 20% наименьшей суммы очагов поражения, зарегистрированной за время наблюдения, или появление новых очагов

Критерии эффективности лечения метастазов в костях по шкале RECIST

Для оценки эффективности при лечении метастазов в костях существуют отдельные критерии эффективности.

Эффект	Признаки
Полный эффект	Полное исчезновение всех поражений на рентгенограммах или сканограммах
Частичный эффект	Частичное уменьшение остеолитических метастазов, их рекальцификация или уменьшение плотности остеобластных поражений
Стабилизация	Отсутствие изменений в течение 8 недель от начала лечения
Прогрессирование	Увеличение существующих или появление новых очагов поражения

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Курманалиев Аль-Фараби Канатович – АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», врач онколог/химиотерапевт Центра опухолей костей, мягких тканей и меланом.
- 2) Тулеуова Дина Абдурасуловна – кандидат медицинских наук, АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», врач Центра опухолей костей, мягких тканей и меланом.
- 3) Савхатова Акмарал Доспуловна – кандидат медицинских наук, АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», заведующая отделением дневного стационара лучевой терапии.
- 4) Абдрахманов Рамиль Зуфарович – кандидат медицинских наук, АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», заведующий отделением химиотерапии опухолей.
- 5) Каримбаева Еркеш Мухтаровна – руководитель отдела клинической фармации ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр акимата города Нур-Султан»

6.2 Указание конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты:

Чингисова Жанна Казбековна - доктор медицинских наук, заведующая кафедрой «Онкология с курсом гематологии» Казахский медицинский университет непрерывного образования

6.4 Указание условий пересмотра клинического протокола:

Пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

1. Злокачественные опухоли мягких тканей и меланома кожи: И. А. Гилязутдинов, Р. Ш. Хасанов, И. Р. Сафин, В. Н. Моисеев — Москва, Практическая Медицина, 2010 г.- 204 с.
2. Меланома: — Санкт-Петербург, Гранат, 2015 г.- 252 с.
3. Фрадкин С.З. Залуцкий И.В. Меланома кожи: Практическое руководство для врачей. – Минск, Беларусь, 2000. – 221с.
4. Переводчикова Н.И. Справочник химиотерапевта
5. Клинические рекомендации ESMO 2010
6. Клинические рекомендации ASKO 2006
7. Онкология. Клинические рекомендации. 2-е исправленное издание. Под редакцией В.И. Чиссова, проф. С.Л. Дарьялова. Москва. 2009.
8. TNM классификация злокачественных опухолей, 8-ой пересмотр.
9. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRA
10. F-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3
11. Randomised controlled trial. Lancet 2012;380:358-365.
12. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated,
13. Activated BRAF in metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363:809-819.
14. Payne MJ, Argyropoulou K, Lorigan P, et al. Phase II Pilot Study of Intravenous High-Dose Interferon With or Without Maintenance Treatment in Melanoma at High Risk of Recurrence. J Clin Oncol 2014;32:185-190.
15. "Медицинский справочник" (Alexander D. Belyaev) 2008г.
16. В.И.Чиссов, С.Л.Дарьялова «Онкология. 2-е издание, исправленное и дополненное»
17. В. O’Sullivan MDM. Mason MDH. Asamura MDA. Lee MDE. Van Eycken MDL. Denny MB, Ch VM. В. Amin MDS. Gupta MD. 8й пересмотр TNM, 2017. Справочник по классификации злокачественных опухолей, официальные рекомендации международной объединенной комиссии по злокачественным новообразованиям.

18. Sersa G¹, Miklavcic D, Cemazar M, Rudolf Z, Pucihar G, Snoj M. Electrochemotherapy in treatment of tumours. *Eur J Surg Oncol*. 2008 Feb;34(2):232-40.
19. Robert, C., Karaszewska, B., Schachter, J., Rutkowski, P., Mackiewicz, A., Stroiakovski, D., ... & Chiarion-Sileni, V. (2015). Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *New England Journal of Medicine*, 372(1), 30-39.
20. Long GV, Hauschild A, Santinami, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *NEJM*, published online September 10, 2017
21. Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ, et al. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1-receptor antagonist. *New Engl J Med*. 1999;340(3):190-195.
22. Griffin AM, Butow PN, Coates AS, et al. On the receiving end V: patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann Oncol*. 1996;7(2):189-195.
23. Osaba D, Zee B, Warr D, Kaizer L, Latreille J, Pater J. Quality of life studies in chemotherapy-induced emesis. *Oncology*. 1996;53(suppl 1):92-95.
24. Morrow GR, Roscoe JA, Kirshner JJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ. Anticipatory nausea and vomiting in the era of 5-HT₃ antiemetics. *Support Care Cancer*. 1998;6:244-247.
25. Bilgrami S, Fallon BG. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Postgrad Med*. 1993;94(5):55-58, 62-64.
26. Адаптировано из 1 - Berger AM, Clark-Snow RA. In *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:2515–2523; Antiemetic Subcommittee *Ann Oncol* 1998;9:811–819.
27. J.D. Hainsworth “Nausea and vomiting”, *Abeloff’s Clinical Oncology (Fifth Edition)*, 2014, 626-634 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455728657000424>
28. Roila F et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy and radiotherapy induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Clinical practice guidelines*. *Annals of Oncology* 27: v 119-133, 2016.
29. Antiemetic guidelines: MASCC/ESMO 2016 http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_2016_v.1.2.pdf
30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 2.2017 – March 2018, 2017 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
31. P. Hesketh, M. G. Kris, et al. “Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update”. *Journal of Clinical Oncology*. Volume 35 (28), October 1, 2017 <http://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2017.74.4789>
32. Российское общество клинической онкологии RUSSCO, «Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи», 2019 год
33. Лучевая терапия в онкологии: Эрик К. Хансен, Мэкроач III — США, 2014г. - 34-44 с.
34. Ang K.K., Byers R.M., Peters L.J. Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. 1994. Vol 30. – P.169-172
35. Ang K.K., Peters L.J., Weber R.S. Regional radiotherapy as adjuvant treatment for head and neck malignant melanoma. 1990. Vol 116. – P.795-798
36. Atkins M.B., Hsu J., Lee S., et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): A trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* -- 2008. -- Vol. 26. -P. 5748-5754.
37. Chang D.T., Amdur R.J., Morris C.G. et al. Adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma: comparing hypofractionation to conventional fractionation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006. - Vol. 66. -- Suppl. 4. - P. 1051-1055.
38. Burmeister B.H., Mark Smithers B., Burmeister E. et al. A prospective phase II study of adjuvant postoperative radiation therapy following nodal surgery in malignant melanoma -Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) Study 96,06 // *Radiether Oncol.* - 2006. - Vol. 81. - P. 136-42.

Оценка общего состояния больного с использованием индекса Карновского

Нормальная физическая активность, больной не нуждается в специальном уходе	100 баллов	Состояние нормальное, нет жалоб и симптомов заболевания
	90 баллов	Нормальная активность сохранена, но имеются незначительные симптомы заболевания.
	80 баллов	Нормальная активность возможна при дополнительных усилиях, при умеренно выраженных симптомах заболевания.
Ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости больного	70 баллов	Больной обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или работе
	60 баллов	Больной иногда нуждается в помощи, но в основном обслуживает себя сам.
	50 баллов	Больному часто требуется помощь и медицинское обслуживание.
Больной не может обслуживать себя самостоятельно, необходим уход или госпитализация	40 баллов	Большую часть времени больной проводит в постели, необходим специальный уход и посторонняя помощь.
	30 баллов	Больной прикован к постели, показана госпитализация, хотя терминальное состояние не обязательно.
	20 баллов	Сильные проявления болезни, необходима госпитализация и поддерживающая терапия.
	10 баллов	Умиравший больной, быстрое прогрессирование заболевания.
	0 баллов	Смерть.

Шкала Глазго(Glasgow coma scale или GCS).

Признак	Баллы
Открывание глаз:	
• спонтанное	4
• как реакция на голос	3
• как реакция на боль	2
• отсутствует	1
Речевая реакция:	
• больной ориентирован, дает быстрый и правильный ответ на заданный вопрос	5

• больной дезориентирован, спутанная речь	4
• словесная окрошка, ответ по смыслу не соответствует вопросу	3
• нечленораздельные звуки в ответ на заданный вопрос	2
• отсутствие речи	1
Двигательная реакция:	
• выполнение движений по команде	6
• целесообразное движение в ответ на болевое раздражение (отталкивание)	5
• отдергивание конечности в ответ на болевое раздражение	4
• патологическое сгибание в ответ на болевое раздражение	3
• патологическое разгибание в ответ на болевое раздражение	2
• отсутствие движений	1
Состояние больного, согласно шкале комы Глазго, оценивается по трем признакам, каждый из которых оценивается в баллах. Баллы суммируются. Интерпретация полученных результатов по шкале комы Глазго:	
<ul style="list-style-type: none"> • 15 баллов - сознание ясное • 13-14 баллов - оглушение • 9-12 баллов - сопор • 4-8 баллов - кома • 3 балла - гибель коры 	

Приложение 3.

Цель дерматоскопии - постановка предварительного диагноза, согласно правилу «АВСДЕ».

Показания для дерматоскопии:

Наличие большого количества пигментных образований на коже, т.е меланоме на фоне диспластического невусного синдрома(ДНС), для исключения метахромного, одномоментного множественного поражения.(Рекомендации Сиднейского Центра по диагностике Меланомы кожи; Melanoma Australian Institut, Anderson.P, Австралия ,г.Сидней 2013 г. Уровень доказательности «В».)

Трудности в дифференциальной диагностике, при не больших по размеру пигментных образованиях. (Рекомендации Международной конференции ЕАФО по диагностике и лечению меланомы, 22 июня 2011года, г.Москва. УД «А»)

Приложение 4.

Рекомендуется проведение генетических исследований удаленной опухоли на наличие мутаций, позволяющих определить прогноз, персонализировать лечение, и показания к иммунотерапии, химио-и таргетной терапии включая V600E, с- KIT.(J. Longetal. JClinOncol 29:1239-1246, Проценко С.А., Современные возможности персонализированной терапии метастатической меланомы//

Терапия при диссеминированной меланоме – перечень основных лекарственных средств

Название препарата/комбинации	Показания
Дабрафениб	1я линия терапии при нерезектабельной меланоме при наличии мутации BRAFV600
Вемурафениб	1я линия терапии при нерезектабельной меланоме при наличии мутации BRAFV600
Дабрафениб + траметиниб	1я линия терапии при нерезектабельной меланоме при наличии мутации BRAFV600
Вемурафениб+кобиметиниб	1я линия терапии при нерезектабельной меланоме при наличии мутации BRAFV600
Пембролизумаб	1я линия терапии при нерезектабельной меланоме или при мутации BRAFV600 WT, и при прогрессировании после лечения BRAF/BRAF+МЕК ингибиторами
Дакарбазин 800мг/м ² в/в в 1й день	2я линия терапии при прогрессировании на фоне лечения BRAF/BRAF+МЕК / PD-1/ PD – L1 ингибиторами
Цисплатин 25 мг/м ² в/в в 1-5 дни, интервал 3-4 недели	2я линия терапии при прогрессировании на фоне лечения BRAF/BRAF+МЕК / PD-1/ PD – L1 ингибиторами
Паклитаксел 225мг/м ² в/в в 1й день каждые 3 недели, после 4х курсов дозу уменьшить до 175 мг/м ² + Карбоплатина АUC 6 в/в 1й день каждые 3 недели, после 4х курсов дозу уменьшить до АUC	2я линия терапии при прогрессировании на фоне лечения BRAF/BRAF+МЕК / PD-1/ PD – L1 ингибиторами
Темозоламид 200-250мг/м ² – 1-5й дни.	2я линия терапии при прогрессировании на фоне лечения BRAF/BRAF+МЕК / PD-1/ PD – L1 ингибиторами. Предпочтительнее при мтс в головном мозге.
Ниволумаб*	1я линия терапии при нерезектабельной меланоме или при мутации BRAFV600 WT, и при прогрессировании после лечения BRAF/BRAF+МЕК ингибиторами (*Незарегистрированные лекарственные средства используются в соответствии со статьей 251 Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения».)
Ипилимумаб*	1я линия терапии при нерезектабельной меланоме или при мутации BRAFV600 WT, и при прогрессировании после лечения BRAF/BRAF+МЕК ингибиторами (*Незарегистрированные лекарственные средства используются в соответствии со статьей 251 Кодекса

Тактика и лечение меланомы у беременных.

Рекомендовано широкое иссечение первичной опухоли для гистологической верификации заболевания. При подтверждении диагноза меланомы, рекомендовано прерывание беременности вне зависимости от стадии заболевания. Возможно сохранение беременности при меланоме 0, I, Ia стадиях при отказе пациентки от прерывания беременности, однако в данных ситуациях также необходимо предупредить пациентку и ближайших родственников о высоком риске прогрессирования и возможном летальном исходе как для матери, так и для ребенка.

При II-IV стадиях меланомы рекомендовано прерывание беременности при сроках беременности до 28 недель. При сроке более 28 недель рекомендовано решение вопроса о досрочном родоразрешении пациентки.

Причинами для прерывания являются:

- невозможность полного тщательного дообследования пациентки ввиду тератогенного воздействия на плод методов инструментальных исследований, необходимых для установки правильной стадии (ПЭТ-КТ, КТ, рентгенография, сцинтиграфия).
- невозможность проведения лекарственной терапии ввиду тератогенного воздействия на плод и риск развития осложнений от лечения на фоне беременности (кровотечения из половых путей, самопроизвольный выкидыш, антенальная гибель плода, ДВС-синдром у беременной).
- невозможность проведения или высокий риск проведения объемных операции под наркозом у беременных: лимфодиссекции, удаление множественных метастазов кожи и мягких тканей, резекции костей, удаление метастазов головного мозга.
- невозможность проведения лучевой терапии ввиду тератогенного воздействия на плод.
- высокий риск прогрессирования заболевания на фоне продолжающейся беременности в связи с резким изменением гормонального статуса пациентки.

При отказе от прерывания беременности необходимо проведение разъяснительной беседы пациентке и ближайшим родственникам о причинах прерывания беременности и высоком риске прогрессирования, и возможном летальном исходе как для матери, так и для ребенка.

Каждый случай меланомы у беременных необходимо обсуждать на расширенном консилиуме с участием специалистов профильного центра по лечению меланомы, акушер-гинекологов, специалистов лучевой диагностики, для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения, диагностики и лечения пациентки.