



Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при меланоме кожи

Заболееваемость

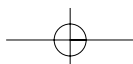
- Средний показатель заболеваемости меланомой кожи в странах Евросоюза составляет 9 случаев на 100 тыс. чел. в год. Заболеваемость возрастает с увеличением географической широты, т.е. с преобладанием населения с менее пигментированной кожей: от 3-5 случаев на 100 тыс. чел. в год в странах Средиземноморья до 12-17 случаев в северных странах. Смертность составляет 2,3 случая на 100000/год и в меньшей степени зависит от географической широты. Возросшая экспозиция к ультрафиолетовому излучению, вероятно, обуславливает рост заболеваемости на протяжении последних десятилетий.

Диагноз

- Подозрительные образования характеризуются асимметричностью, нечеткостью границ, неоднородным цветом, диаметром > 6 мм, а также изменением цвета, уровня и размеров за последние месяцы (“правило ABCDE”).
- Диагноз должен быть поставлен после выполнения полной эксцизионной биопсии опухолевого образования с отступом 2 мм от края опухоли с последующим морфологическим исследованием материала в специализированном онкологическом учреждении.
- Гистологическое заключение должно соответствовать классификации ВОЗ и включать в себя максимальную толщину опухоли в миллиметрах (по Breslow), уровень инвазии (по Clark I-V), расстояние до краев резекции, наличие изъязвления и признаков регрессии.

Стадирование и оценка прогноза

- Для исключения сателлитных образований, транзиторных метастазов, метастазов в регионарные лимфоузлы и системных метастазов необходим общий осмотр пациента [V, D].
- Для исключения диссеминации процесса рекомендуется выполнение рентгенографии грудной клетки, общего анализа крови, определение уровня ЛДГ и щелочной фосфатазы в сыворотке крови [V,D].
- Выполнение УЗИ органов брюшной полости и регионарных лимфоузлов проводится только у пациентов с толщиной опухоли >1 мм или при подозрительных клинических находках. Последующие радиологические тесты проводятся по клиническим показаниям [V, D]. ПЭТ-исследование не имеет преимуществ на этапе первичного стадирования процесса у больных с клинически локальными стадиями меланомы [III].
- Распределение больных по группам риска проводится в соответствии с новой классификацией AJCC (2002) и основано на толщине (по Breslow) первичной опухоли, наличии изъязвления, локорегионарных или системных метастазов.

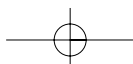




АЖС	TNM	10-летняя выживаемость	Критерии стадирования
IA	T1aN0M0	87,9%	T1a=Breslow <1мм, отсутствует ульцерация (U-) и уровень инвазии по Clark <III
IB	T1bN0M0	83,1%	T1b=Breslow <1мм с ульцерацией (U+) или уровень инвазии по Clark >IV
	T2aN0M0	79,2%	T2a=Breslow 1,01–2,0 мм, U-
IIA	T2b/T3aN0M0	64,4/63,8%	T2b=Breslow 1,01–2,0 мм, U+/ T3=2.01–4.0 мм, U-
IIB	T3b/T4aN0M0	53,9/50,8%	T3b=Breslow 2,01–4,0 мм, U+/ T4=>4.0 мм, U-
IIC	T4bN0M0	32,3%	T4b=Breslow >4,0 мм, U+
IIIA	Любая TaN1a/ N2a M0	63,0/56,9%	U-, N1a=микрометастазы в 1 л/у/ N2=2–3 л/у
IIIB	Любая TbN1a/ N2aM0	47,7/35,9%	U+, N1a=микрометастазы в 1 л/у/ N2=2–3 л/у
IIIC	Любая TbN1b/ N2bM0	24,4/15,0%	U+, N1b=макрометастаз в 1 л/у/ N2=2–3 л/у
	Любая TN3M0	18,4%	U- или U+, N3=>4 л/у, сателлитные или транзиторные метастазы
IV	Любая T любая N M1a	15,7%	M1a=кожные, подкожные метастазы при нормальном уровне ЛДГ в сыворотке крови
	Любая T любая NM1b	2,5%	M1b=метастазы в легкие при нормальном уровне ЛДГ
	Любая T любая NM1c	6,0%	M1c=повышенный уровень ЛДГ и/или внелегочные висцеральные метастазы

Лечение локальных стадий

- Необходимо широкое иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей с краями резекции от границы опухоли [II-III, A]:
 - 0,5 см для меланомы in situ;
 - 1,0 см при толщине опухоли по Breslow 1-2 мм;
 - 2,0 см при толщине опухоли > 2 мм.
- Не рекомендуется рутинное выполнение избирательной лимфаденэктомии или проведение лучевой терапии на регионарные лимфатические узлы [II, B].
- Биопсия сторожевого лимфатического узла и при его поражении последующее полное удаление регионарных лимфоузлов может являться полезной процедурой, которая должна выполняться только в специализированных учреждениях специалистами, хорошо владеющими подобной методикой.
- В настоящее время не существует стандартной адьювантной терапии для пациентов с высоким риском рецидива заболевания. Адьювантная иммуно-





терапия высокими дозами интерферона приводит только к значимому увеличению безрецидивной выживаемости, но не общей выживаемости больных. Результат подобной терапии должен быть сбалансирован с токсичностью, обусловленной данным лечением [III]. Адьювантная иммунотерапия другими цитокинами с включением интерлейкина-2, вакцинация и иммунохимиотерапия являются спорными лечебными подходами [III], которые не рекомендуется использовать вне клинических исследований.

- Возможность проведения лучевой терапии должна быть рассмотрена в случае неадекватной резекции краев опухоли при невозможности выполнения повторной резекции у больных меланомой кожи головы и шеи.

Лечение локорегионарных стадий

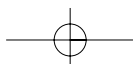
- Радикальная резекция пораженных регионарных лимфоузлов должна выполняться всем пациентам, способным перенести хирургическое вмешательство [II-III, C].
- При наличии транзиторных метастазов или неоперабельных первичных опухолей конечностей может быть применена изолированная регионарная перфузионная терапия с включением мелфалана и фактора некроза опухоли (TNF) [II-III, C]. Данная терапия требует расширенного хирургического вмешательства и должна быть использована в отдельных лечебных учреждениях, имеющих опыт проведения подобного лечения. Лучевая терапия может использоваться в качестве альтернативы [V, D].
- Данные о целесообразности адьювантной системной терапии после выполнения радикальной резекции соответствуют данным об этом подходе при локальных стадиях заболевания. Стандартной адьювантной терапии не существует.

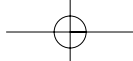
Лечение диссеминированных стадий

- Не существует доказательств, что системная терапия приводит к значительному увеличению продолжительности жизни больных. Паллиативная химиотерапия отдельными препаратами (дакарбазин, виндезин, темозоломид) может быть рекомендована пациентам с хорошим соматическим статусом [II, C]. В других случаях должно проводиться поддерживающее лечение. Не существует доказательств, что комбинированная химиотерапия или химиоиммунотерапия эффективнее терапии дакарбазином.
- Хирургическое удаление висцеральных метастазов может быть проведено в отдельных случаях у больных с хорошим соматическим статусом и изолированным опухолевым поражением.
- Возможности паллиативной лучевой терапии рассматриваются при наличии симптомов поражения головного мозга или локализованного поражения костей.

Наблюдение за больными с локальными и локорегионарными стадиями

- В настоящее время нет единого мнения в отношении необходимой частоты наблюдения за больными и рекомендуемого объема обследования. Не существует достаточных оснований для рекомендации регулярного проведения анализов крови, радиографического обследования с включением





нием УЗИ и ПЭТ исследования вне протоколов по изучению адъювантной терапии и наблюдения за больными.

- Следующие рекомендации были признаны экспертами ESMO адекватными для большинства пациентов:
- Больные с наследственным или спорадическим синдромом диспластического невуса имеют высокий риск и должны наблюдаться в течение жизни. Солнечный ожог в детском возрасте и экспозиция к ультрафиолету (солнечной или искусственные UV-B лучи) без соответствующей защиты являются дополнительными факторами риска. Наблюдение в течение 5 лет при локальных стадиях с толщиной опухоли < 1,5 мм и в течение 10 лет при других формах считается достаточным, несмотря на редкие случаи и более поздних рецидивов. Анамнез, общий осмотр, включающий в себя оценку состояния регионарных лимфоузлов, осмотр кожных покровов и пальпацию области удаленной первичной опухоли, рекомендуется проводить каждые 3 месяца в течение первых 2 лет и далее каждые 6-12 месяцев. Пациенты должны быть проинструктированы в отношении необходимости избегать солнечных ожогов, экспозиции к искусственному и естественному ультрафиолетовому излучению без соответствующих средств защиты, а также целесообразности регулярного осмотра кожи и периферических лимфоузлов.

Литература

1. National Institutes of Health Consensus Conference. Diagnosis and treatment of early melanoma. JAMA 1992; 288: 1314.
2. Wagner JD, Schauwecker DS, Davidson D et al. Prospective study of FDG-PET imaging of lymph node basins in melanoma patients undergoing sentinel node biopsy. J Clin Oncol 1999; 17: 1508.
3. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ et al. Final version of the AJCC staging system for cutaneous melanoma, J Clin Oncol 2001; 19: 3635-3648 [Upcoming 6th edition of the AJCC Cancer staging manual, 2002.]
4. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M et al. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: A randomised trial. WHO Melanoma Programme. Lancet 1998; 351: 793-796.
5. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS et al. Interferon-a-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST-1684. J Clin Oncol 1996; 14: 7-17.
6. Lienard D, Eggermont AM, Koops HS et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan with or without interferon-gamma for the treatment of in-transit melanoma metastases: a multicentre randomized phase II study. Melanoma Res 1999; 9: 491-502.
7. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N. et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol 2000; 18: 158-166.
8. Shumate CR, Urist MM, Maddoy WA. Melanoma recurrence surveillance. Patient or physician based? Ann Surg 1995; 221: 566-571.
9. Punt CJ, Eggermont AM. Adjuvant interferon-alpha for melanoma revisited: news from old and new studies. Ann Oncol 2001 Dec; 12(12): 1663-1666.

Координатор рекомендаций для группы
по подготовке рекомендаций ESMO:

Lorenz M. Jost, Oncology, Medical University Clinic, Kantonsspital,
Bruderholz, Switzerland.

*Утверждено группой
по подготовке рекомендаций ESMO:
август 2002 г.*

*Перевод с английского
к.м.н. Д.А.Носов*

