



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ  
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО  
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ  
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва  
2010**

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

R. Dummer<sup>1</sup>, A. Hauschild<sup>2</sup>, M. Guggenheim<sup>3</sup>, L. Jost<sup>4</sup> & G. Pentheroudakis<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Zürich University Hospital, Zürich, Switzerland;

<sup>2</sup>Department of Dermatology, University of Kiel, Kiel, Germany;

<sup>3</sup>Department of Surgery, Zürich University Hospital, Zürich;

<sup>4</sup>Department of Oncology, Kantonsspital, Bruderholz, Switzerland;

<sup>5</sup>Department of Medical Oncology, Ioannina University Hospital, Ioannina, Greece

## Заболееваемость

- Средний показатель заболеваемости меланомой кожи варьирует от 3-5 случаев на 100 тыс. чел. в год в странах Средиземноморья до 12-20 случаев на 100 тыс. чел. в год в странах Северной Европы и продолжает расти. Показатель смертности составляет 2-3 случая на 100 тыс. чел. в год с небольшими изменениями в зависимости от географического положения, и остается относительно стабильным в последнее десятилетие. Однако, показатель смертности у мужчин, в отличие от женщин, увеличился в течение последних 25 лет. Возрастная экспозиция к ультрафиолетовому излучению генетически предрасположенной популяции, по меньшей мере, отчасти обуславливает постоянный рост заболеваемости на протяжении последних десятилетий.

## Диагноз

- Подозрительные образования характеризуются асимметричностью, нечеткостью границ, неоднородным цветом, а также изменением цвета, уровня и размеров в течение последних месяцев («правило ABCD»). В настоящее время многие первичные новообразования имеют диаметр менее 5 мм [B]. Демография, проведенная опытным врачом, повышает диагностическую достоверность [B].
- Диагноз должен быть поставлен после выполнения полной эксцизионной биопсии опухолевого образования с отступом от края опухоли с последующим морфологическим исследованием материала в специализированном онкологическом учреждении.
- Гистологическое заключение должно соответствовать классификации AJCC (Американский объединенный онкологический комитет) и включать в себя максимальную толщину опухоли в миллиметрах (по Below), уровень инвазии (по Clark I-V), наличие изъязвления, наличие и выраженность признаков регрессии, и расстояние до краев резекции. Однако в определенный момент оценка уровня инвазии по Clark была опущена и заменена определением скорости митозов в первичной опухоли.

## Стадирование

- Необходимы общий осмотр пациента и особое внимание к подозрительным пигментированным образованиям на коже, сателлитным образованиям, транзиторным метастазам, метастазам в регионарные лимфоузлы и системным метастазам [V,D].
- При меланоме с низким риском рецидива (толщина <1 мм) не требуется выполнение дополнительных исследований. При более высоких стадиях рекомендуется выполнение дополнительных исследований для исключения диссеминации процесса.

- Переработанная версия стадирования и классификации AJCC, включающая стадирование «сторожевого» узла, является единственной признанной международной классификацией (таблица №1).

**Таблица №1. Стадирование меланомы по классификации AJCC.**

<b>Стадия</b>	<b>Первичная опухоль (pT)</b>	<b>Метастазы в регионарные лимфатические узлы (N)</b>	<b>Отдаленные метастазы (M)</b>
<b>0</b>	Опухоль in situ	Нет	Нет
<b>IA</b>	≤ 1,0 мм, без изъязвления	Нет	Нет
<b>IB</b>	≤ 1,0 мм, с изъязвлением или уровнем инвазии по Clark IV или V 1,01-2,0 мм, без изъязвления	Нет	Нет
<b>IIA</b>	1,01-2,0 мм, с изъязвлением 2,01-4,0 мм, без изъязвления	Нет	Нет
<b>IIБ</b>	2,01-4,0 мм, с изъязвлением > 4,0 мм, без изъязвления	Нет	Нет
<b>IIС</b>	> 4,0 мм, с изъязвлением	Нет	Нет
<b>IIIA</b>	Любая толщина опухоли, без изъязвления	Микрометастазы	Нет
<b>IIВ</b>	Любая толщина опухоли, с изъязвлением Любая толщина опухоли, без изъязвления Любая толщина опухоли±изъязвление	Микрометастазы До трех макрометастазов Только метастазы в «сторожевой» узел и/или транзиторные метастазы	Нет
<b>IIIC</b>	Любая толщина опухоли, с изъязвлением Любая толщина опухоли±изъязвление	До трех макрометастазов	Нет
<b>IV</b>		Четыре и более макрометастазов, или поражение лимфатических узлов, выходящее за пределы капсулы, или метастазы в «сторожевой» узел и/или транзиторные метастазы с вовлечением лимфатических узлов	Отдаленные метастазы

### **Лечение локальных стадий**

- Необходимо широкое иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей с краями резекции от границы опухоли [II, B]:
  - 0,5 см для меланомы in situ;
  - 1,0 см при толщине опухоли по Breslow 1 – 2 мм;
  - 2,0 см при толщине опухоли 2 мм. Модифицированные варианты резекции возможны для сохранения функций при меланоме кожи пальцев или кожи ушной раковины.

- Не рекомендуется рутинное выполнение избирательной лимфаденэктомии или проведение лучевой терапии на регионарные лимфатические узлы [II, V].
- Биопсия «сторожевого» лимфатического узла при опухолях >1 мм необходима для точного стадирования. При поражении «сторожевого» лимфоузла возможно последующее полное удаление регионарных лимфоузлов, хотя пока не существует доказательства того, что данная процедура улучшает общую выживаемость больных [C]. Данная процедура должна выполняться только в специализированных учреждениях специалистами, хорошо владеющими подобной методикой.
- В настоящее время не существует стандартной адъювантной терапии для пациента с высоким риском рецидива заболевания после удаления первичной опухоли (стадия IIВ/С) или радикального удаления регионарных лимфоузлов (стадия III).
- В ряде проспективных рандомизированных исследований изучалось лечение низкими, средними и высокими дозами интерферона (ИФН- $\alpha$ ). Проведение данной терапии после резекции первичной опухоли улучшило показатели безрецидивной выживаемости (RFS), однако не повлияло существенно на общую выживаемость (OS).
- Первым исследованием, в котором отмечалось улучшение общей выживаемости, было исследование ECOG 1684: в него было включено 287 пациентов, 1-я группа пациентов получала терапию высокими дозами ИФН- $\alpha$ , 2-я группа была оставлена под наблюдением. Из-за тяжелых побочных эффектов лечение у 25% пациентов было отменено. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 37% против 26%, общая выживаемость была 46% против 37%. Результаты этого протокола привели к регистрации FDA данного режима терапии в качестве адъювантного лечения. Мета-анализ исследований тяжелой высокодозной терапии интерфероном не выявил статистически значимого влияния на показатель общей выживаемости. Тогда было сделано предположение, что лечение ИФН наиболее эффективно при длительной терапии.
- Предположение о целесообразности пролонгированного назначения ИНФ в высоких дозах послужило отправной точкой для проведения Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC) крупного проспективного рандомизированного исследования для изучения эффективности пегилированного интерферона- $\alpha$ 2b (ПЭГ-ИФН- $\alpha$ -2b) в адъювантном режиме у пациентов с III стадией меланомы. Всего 1256 больных только III стадией меланомы после удаления первичного образования были рандомизированы в лечебную группу или группу наблюдения. Рандомизация была стратифицирована в соответствии с микроскопическим (N1) и макроскопическим (N2) поражением лимфатических узлов, количеством вовлеченных узлов, наличием изъязвления и толщины опухоли. Безрецидивная выживаемость (первичная конечная точка), выживаемость без отдаленных метастазов и общая выживаемость были проанализированы у всех, включенных в исследование пациентов, принявших хотя бы одну дозу препарата.
- В лечебной группе интерферон назначался на этапе индукции в дозе 6 мкг/кг в неделю в течение 8 недель, с последующей поддерживающей терапией 3 мкг/кг в неделю в течение 5 лет. 4-летняя безрецидивная выживаемость составила 45,6% в группе ПЭГ-ИФН- $\alpha$ -2b в сравнении с 38,9% в группе наблюдения. Выживаемость без отдаленных метастазов была незначительно улучшена ( $P = 0,11$ ). Общая выживаемость не изменилась в обеих группах. В стадии III-N1a (микрометастазы в «сторожевом» узле) показатели безрецидивной выживаемости (относительный риск 0,72; 57,7% против 45,4%,  $P = 0,01$ ) и выживаемости без отдаленных метастазов (относительный риск 0,73; 60,5% против 52,6%,

$P = 0,01$ ) увеличились в группе ПЭГ-ИФН- $\alpha$ -2b, тогда как при стадии III-N1b (макроскопические метастазы) положительных изменений отмечено не было.

- Это исследование показало, что пролонгированная адьювантная терапия ИФН- $\alpha$  улучшает безрецидивную выживаемость и выживаемость без отдаленных метастазов в подгруппе пациентов с небольшой массой опухоли.
- Таким образом, в данной популяции пациентов пегилированный интерферон может быть рекомендован к использованию, если пациент хорошо переносит его применение [С].
- Адьювантную терапию пациентов с резекцией пораженных макроскопических узлов предпочтительно проводить в рамках рандомизированных клинических исследований в специализированных центрах. И, тем не менее, данный диагноз является утвержденным показанием к применению высоких доз ИФН- $\alpha$ -2b.
- Адьювантная химиотерапия или гормонотерапия не улучшают результаты лечения.
- Адьювантная иммунотерапия другими цитокинами с включением интерлейкина-2, вакциноterapia и иммунохимиотерапия являются экспериментальными 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 типа злокачественного лентиго или при неадекватной резекции (R1) метастазов меланомы [B].

### **Лечение локорегионарных стадий**

- В случае изолированного поражения регионарных лимфоузлов всем пациентам должна выполняться радикальная лимфодиссекция. Удаление только пораженного лимфоузла является недостаточным объемом операции [II – III,С].
- 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,С]. 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, хотя не существует четких данных о ее положительном влиянии на результаты лечения [V,D].

**Таблица №2. Методы лечения метастатической меланомы.**

<b>Количество и локализация метастазов</b>	<b>Методы лечения</b>	<b>Градация рекомендаций</b>
Транзиторные метастазы (несколько) (pTXN2cM0)	1. Хирургический метод 2. Лучевая терапия	C C
Транзиторные метастазы (множественные, >5) (pTXN2cM0)	1. Перфузия конечности 2. Лучевая терапия (системная химиотерапия)	DD D
Локорегиональные метастазы в лимфатические узлы (pTxN1a,2a)	1. Рассматривается участие в исследованиях 2. Дополнительное лечение интерфероном- $\mu$	B
Локорегиональные метастазы в лимфатические узлы (pTxN2b,2c,3)	1. Радикальная лимфаденэктомия, в случае неполной резекции: лучевая терапия 2. Рассматривается участие в исследованиях	C C
Солитарные метастазы в ЦНС (pTxNxM3)	1. Нейрохирургическое удаление 2. Стереотаксическое облучение (в зависимости от локализации может быть методом первого выбора)	D D
Солитарные метастазы в легкие (pTxNxM1)	1. Хирургический метод 2. Рассматривается участие в исследованиях 3. Химиотерапия / иммунотерапия	D D
Множественные метастазы (pTxNxM1a-1c)	1. Рассматривается участие в исследованиях 2. Химиотерапия / иммунотерапия	
Болезненные метастазы в кости (pTxNxM1a-1c)	1. Рассматривается участие в исследованиях 2. Лучевая терапия	D C

### **Лечение диссеминированных стадий (стадия IV; классификация AJCC 2002 г.)**

- Преимущественно лечение должно проводиться в рамках клинических исследований. Однако не все пациенты с отдаленными метастазами меланомы могут в них участвовать. В этих случаях в качестве паллиативной терапии распространенного процесса с метастазами в нескольких различных анатомических областях для начала можно использовать хорошо переносимые цитостатики, такие как дакарбазин (DTIC), таксаны, фотемустин и др., а также цитокины (интерферон, интерлейкин-2) или их комбинации. Не существует стандартной терапии. Однако в таких ситуациях дакарбазин рассматривается как препарат выбора. При агрессивном метастатическом процессе многокомпонентная полихимиотерапия [C], включающая паклитаксел и карбоплатин или дисплатин, виндезин и дакарбазин дают частичный ответ и стабилизацию процесса у большого числа пациентов.
- Рандомизированных клинических исследований интерлейкина-2 в монотерапии нет.
- Некоторые центры до сих пор используют его в качестве первой линии терапии при небольшой массе опухолей. Рандомизированных исследований не выявили улучшения выживаемости при интенсивной терапии ИЛ-2. За последние десятилетия несколько клинических исследований II фазы показали возможность блокады CTLA4, а также ее применение в комбинации с вакцинами или химиотерапией. Лечение с использованием CTLA4 блокады способствовало увеличению выживаемости больных меланомой с метастатическим поражением до двух лет и больше. Однако эти перспективные результаты

должны быть подтверждены рандомизированными клиническими исследованиями III фазы (таблица №2).

- 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**

- Пациенты и члены их семей (особенно маленькие дети) должны быть предупреждены о необходимости регулярного осмотра кожи и лимфоузлов, а также о необходимости избегать появления солнечных ожогов или продолжительного воздействия искусственного UV-излучения без защитных средств. Пациенты должны быть предупреждены о повышенном риске развития заболевания у членов их семей [В].
- Повторное заболевание развивается у 8% пациентов в течение 2-х лет после выявления первичной меланомы. Пациенты с меланомой кожи имеют повышенный риск развития других опухолей кожи. У пациентов со злокачественным лентиго вероятность развития других опухолей кожи в течение 5 лет достигает 35%.
- Больные меланомой после первичного лечения активно мониторируются с целью более раннего выявления рецидива или повторной опухоли.
- 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 УЗИ, КТ и ПЭТ исследования вне протоколов по изучению адъювантной терапии и наблюдения за больными.
- Больные с наследственным или спорадическим синдромом диспластического невуса имеют высокий риск и должны наблюдаться в течение жизни.
- Рекомендации по наблюдению за пациентами строятся в зависимости от риска рецидива заболевания.
- Клинический осмотр рекомендуется проводить каждые 3 месяца в течение первых 3 лет и далее каждые 6-12 месяцев. Поскольку пациенты с первичной опухолью <2 мм имеют очень низкий риск развития рецидива болезни, в отношении данной группы можно ограничиться общим клиническим осмотром в процессе динамического наблюдения. В отношении больных с высоким риском целесообразно рассмотреть возможность выполнения УЗИ лимфоузлов, КТ или ПЭТ/ПЭТ-КТ исследование в процессе динамического наблюдения. [D]. В настоящее время не достигнут консенсус в отношении оптимального использования дополнительных методов исследования или специфических анализов крови при наблюдении за больными.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. MacKie RM, Bray C, Vestey J et al. Melanoma incidence and mortality in Scotland 1979–2003. *Br J Cancer* 2007; 96: 1772–1777.
2. de Vries E, Bray FI, Coebergh JW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953–1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer* 2003; 107: 119–126.
3. Dummer R, Panizzon R, Bloch PH, Burg G. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Dermatology* 2005; 210: 39–44.
4. Bono A, Tolomio E, Trincone S et al. Micro-melanoma detection: a clinical study on 206 consecutive cases of pigmented skin lesions with a diameter < or = 3 mm. *Br J Dermatol* 2006; 155: 570–573.

5. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ et al. Final version of the american joint committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3635–3648.
6. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M et al. [Brief guidelines: malignant melanoma of the skin]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 344–349.
7. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2005; 365: 687–701.
8. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 1307–1317.
9. Dummer R, Mangana J. Long-term pegylated interferon-alpha and its potential in the treatment of melanoma. *Biologics* 2009; 3: 169–182.
10. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK et al. High- and low-dose interferon alfa- 2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2444–2458.
11. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1670–1677.
12. Eggermont AM, Suci S, MacKie R et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1189–1196.
13. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14: 7–17.
14. Eggermont AM, Suci S, Santinami M et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 117–126.
15. Kleeberg UR, Suci S, Broecker EB et al. Final results of the EORTC 18871/DKG 80–1 randomised phase III trial: rIFN-alpha 2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness > 3mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer* 2004; 40: 390–402.
16. Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol* 2002; 146: 1042–1046.
17. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M et al. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: surgical treatment and radiotherapy of melanoma. *Melanoma Res* 2008; 18: 61–67.
18. Huncharek M, Caubet JF, McGarry R. Single-agent DTIC versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: a metaanalysis of 3273 patients from 20 randomized trials. *Melanoma Res* 2001; 11: 75–81.
19. Kaufmann R, Spieth K, Leiter U et al. Temozolomide in combination with interferon-alfa versus temozolomide alone in patients with advanced metastatic melanoma: a randomized, phase III, multicenter study from the Dermatologic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9001–9007.
20. Petrella T, Quirt I, Verma S et al. Single-agent interleukin-2 in the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 484–496.
21. Hamm C, Verma S, Petrella T et al. Biochemotherapy for the treatment of metastatic malignant melanoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 145–156.
22. Sarnaik AA, Weber JS. Recent advances using anti-CTLA-4 for the treatment of melanoma. *Cancer J* 2009; 15: 169–173.
23. Titus-Ernstoff L, Perry AE, Spencer SK et al. Multiple primary melanoma: two-year results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2006; 142: 433–438.
24. Bastiaannet E, Wobbles T, Hoekstra OS et al. Prospective comparison of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in patients with melanoma with palpable lymph node metastases: diagnostic accuracy and impact on treatment. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4774–4780.
25. Nieweg OE, Kroon BB. The conundrum of follow-up: should it be abandoned? *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15: 319–330.
26. Beyeler M, Waldispuhl S, Strobel K, Joller-Jemelka HI, Burg G, Dummer R. Detection of Melanoma Relapse: First Comparative Analysis on Imaging Techniques versus S100 Protein. *Dermatology* 2006; 213: 187–191.
27. Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer* 2000; 88: 1484–1491.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2008 г.

Обновленная версия: декабрь 2009 г.

Перевод с английского: П. А. Евстратова