

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Коллектив авторов: Строяковский Д. Л., Абрамов М. Е., Демидов Л. В., Новик А. В., Орлова К. В., Проценко С. А., Самойленко И. В., Харкевич Г. Ю., Юрченков А. Н.

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3s2-190-202

Ключевые слова: меланома кожи, мутация в гене BRAF, иммунотерапия, анти-PD1, анти-CTLA4.

I. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

В настоящее время стадирование меланомы кожи (МК) проводится согласно TNM/UICC (7-е издание Классификации злокачественных опухолей 2010 г.). В соответствии с требованиями этой классификации для определения стадии заболевания должны использоваться следующие критерии: для первичной МК – толщина первичной опухоли, наличие или отсутствие ее изъязвления, митотический индекс (количество митозов на 1 мм² при толщине опухоли менее 1 мм; для метастазов в регионарных лимфоузлах – количество пораженных лимфоузлов, характер поражения (макро/микро), наличие или отсутствие изъязвления первичной опухоли; для отдаленных метастазов – их локализация и уровень ЛДГ.

I.1. Первичная опухоль (T)

Категория T	Толщина, мм	Изъязвления/митозы
TX	Оценить первичную опухоль невозможно (например, после удаления кюреткой или в случае регрессии меланомы)	
T0	Признаков первичной опухоли нет	
T1	≤ 1,0	a: без изъязвления, < 1 митоза/мм ²
		b: с изъязвлением, либо ≥ 1 митоза/мм ²
T2	1,01–2,0	a: без изъязвления
		b: с изъязвлением
T3	2,01–4,0	a: без изъязвления
		b: с изъязвлением
T4	> 4,0	a: без изъязвления
		b: с изъязвлением

Цитирование: Строяковский Д. Л., Абрамов М. Е., Демидов Л. В., Новик А. В., Орлова К. В., Проценко С. А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи // Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7). С. 190–202.

1.2. Регионарные лимфоузлы (N)

Категория (N)	Количество лимфоузлов с метастазами	Характер метастазов
NX	Оценить состояние регионарных лимфоузлов невозможно (например, вследствие их удаления по другой причине)	
N0	Метастазов в регионарных лимфоузлах нет	
N1	Метастазы в 1 лимфоузле	a: микрометастаз ¹
		b: макрометастаз ²
N2	Метастазы в 2–3 лимфоузлах	a: микрометастаз ¹
		b: макрометастаз ²
		c: транзиторный/сателлитный без поражения лимфоузлов
N3	≥ 4 метастатически измененных лимфоузлов, либо конгломерат из лимфоузлов, либо транзиторные/сателлитные метастазы в лимфоузлах	

¹Диагноз микрометастазов устанавливают после биопсии сторожевого лимфоузла и после окончательной лимфаденэктомии (если она выполнялась).

²Макрометастазами считаются клинически определяемые метастазы в лимфоузлах, подтвержденные результатами патоморфологического исследования после лимфодиссекции, выполненной с лечебной целью, либо при наличии визуально заметного экстракапсулярного распространения метастазов.

1.3. Отдаленные метастазы (M)

Категория (M)	Область	Активность ЛДГ сыворотки
M0	Отдаленных метастазов нет	
M1a	Отдаленные участки кожи, подкожной клетчатки, отдаленные лимфоузлы	В пределах нормы
M1b	Метастазы в легких	В пределах нормы
M1c	Остальные внутренние органы (любой висцеральный метастаз)	В пределах нормы или повышена

1.4. Клиническая и анатомическая классификации меланомы

Клиническая классификация ¹				Патоморфологическая классификация ²			
Стадия 0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0

Клиническая классификация ¹				Патоморфологическая классификация ²			
Стадия IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
Стадия IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
Стадия IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
Стадия III: Т любая N ≥ I M0				IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
				IIIC	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
					Любая Т	N3	M0
Стадия IV: Т любая N любая M1				IV	Любая Т	Любая N	M1

¹ Клиническая классификация включает в себя микростадии первичной меланомы и основывается на результатах клинического обследования с использованием методов визуализации. По соглашению клиническую классификацию используют после полной эксцизии первичной меланомы с клинической оценкой регионарных и отдаленных метастазов.

² Установление патоморфологической стадии включает определение микростадии первичной меланомы и результаты патоморфологического исследования регионарных лимфоузлов после частичной или полной лимфаденэктомии. Исключение составляют пациенты с патоморфологическими стадиями 0 и IA, при которых патоморфологическое исследование лимфоузлов не требуется.

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Диагноз МК основывается на данных осмотра, результатах инструментальных исследований и патоморфологическом заключении:

- **физикальный осмотр, тщательное исследование кожных покровов и видимых слизистых оболочек, пальпация периферических лимфатических узлов;**
- **дерматоскопия может быть использована с целью дифференциальной диагностики специалистами, имеющими соответ-**

ствующую квалификацию и опыт интерпретации полученных данных;

- **R-графия органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях (флюорография недопустима!);**
- **УЗИ периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза;**
- **определение уровня ЛДГ при метастатической меланоме;**
- КТ органов грудной полости;
- КТ/МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием;
- КТ/МРТ органов малого таза с в/в контрастированием (при локализации первичной опухоли на коже нижней половины туловища или на нижних конечностях);
- КТ/МРТ головного мозга с в/в контрастированием;
- радиоизотопное исследование костей скелета;
- ПЭТ, ПЭТ/КТ с ФДГ¹⁸ в режиме «все тело» для выявления отдаленных метастазов (начиная с III стадии).

2.2. Морфологическое подтверждение диагноза «меланома» является обязательным

2.2.1. Гистологическое исследование первичной опухоли:

- определение максимальной толщины опухоли в мм 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;
- наличие транзиторных или сателлитных метастазов;
- нейротропизм;
- десмоплазия;
- оценка краев резекции на наличие опухолевых клеток.

2.2.2. Гистологическое исследование метастазов меланомы в регионарных лимфоузлах:

- количество удаленных лимфатических узлов;
- количество пораженных лимфатических узлов;
- характер поражения лимфатических узлов:
 - частичное поражение (количество лимфатических узлов);
 - полное поражение (количество лимфатических узлов);
 - прорастание капсулы (количество лимфатических узлов)

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Лечение пациентов с локальными стадиями заболевания (I–II стадии)

Радикальное иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей является обязательным этапом лечения локальной МК. Выбор хирургического отступа формируется на основании результатов морфологического исследования, а именно – толщины опухоли. В настоящее время общепринятыми отступами для уже установленной стадии являются:

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

Модифицированные варианты резекции возможны для сохранения функции при МК пальцев или кожи ушной раковины.

Для определения толщины опухоли возможно на первом этапе использование эксцизионной биопсии пигментного образования с отступом не более 0,5 см. В случае подтверждения диагноза МК рубец после биопсии иссекается с большим отступом в сроки 4–8 нед. Если эксцизионная биопсия не проводится из-за очевидности диагноза, отступы от видимых краев опухоли никогда не следует расширять более чем на 3 см, так как без точных знаний микростадии это будет приводить к излишним манипуляциям, связанным с закрытием послеоперационной раны (например, различным видам сложной пластики).

Не рекомендуется рутинное выполнение профилактической лимфаденэктомии или предоперационной ЛТ регионарных лимфатических узлов и зоны первичной опухоли. Биопсия сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) с последующей регионарной лимфаденэктомией при его поражении при толщине опухоли $> 0,75$ мм является необходимой процедурой, которая должна выполняться в специализированных учреждениях. Особое внимание рекомендуется уделить морфологическому исследованию удаленного (ых) сторожевого (ых) лимфатического (из) узла (ов) при БСЛУ: настоятельно рекомендуется выполнить как можно больше срезов, а также, помимо окраски гематоксилином и эозином, использовать ИГХ окрашивание на меланома-специфические маркеры (Melan A, тирозиназа, S100, HMB45). ИГХ окрашивание рекомендуется рутинно выполнять в том числе и при отсутствии признаков метастатического поражения по данным окрашивания гематоксилином и эозином. При отсутствии возможности выполнения БСЛУ следует максимально тщательно исследовать регионарные лимфоузлы, используя УЗИ для навигации на подозрительный лимфатический узел с последующей тонкоигольной пункцией и цитологическим исследованием.

В настоящее время разработаны подходы к адьювантной терапии больных МК высокого риска метастазирования (табл. 1). В рутинной практике не рекомендуется использовать с профилактической целью ХТ.

Таблица 1. Рекомендуемые режимы адьювантной терапии меланомы кожи в зависимости от степени риска рецидива

Риск	Стадия	TNM	Рекомендуемое адьювантное лечение ^{1,2}
Низкий	IA-IIA	T1aN0M0	Адьювантное лечение не показано
		T1bN0M0	
		T2aN0M0	
		T2bN0M0	
		T3aN0M0	
Промежуточный	IIB	T3bN0M0	А) ИФН- α 3–5 млн. Ед. п/к \times 3 р/нед. \times 12 мес. Б) ИФН- α 20 млн. Ед./м ² в/в в дни 1–5 \times 4 нед., далее – 10 млн. Ед./м ² п/к 3 р/нед. \times 11 мес.
		T4aN0M0	
	IIIA	T1-4aN1a-2aM0	
Высокий	IIC	T4bN0M0	А) ИФН- α 20 млн. Ед./м ² в/в в дни 1–5 \times 4 нед., далее – 10 млн. Ед./м ² п/к 3 р/нед. \times 11 мес. Б) ИФН- α 3–5 млн. Ед. п/к \times 3 р/нед. \times 12 мес.
	IIIB	T1-4bN1a-2aM0	
		T1-4aN1b-2bM0	
		T1-4aN2cM0	
	IIIC	T1-4bN1b-2bM0	
		T1-4bN3M0	
Очень высокий	IV	T любая N любая M1a-c	Эффективность адьювантного лечения не доказана

¹ Порядок расположения режимов (А, В) приведен в соответствии с уровнем клинической значимости для данной группы пациентов: всегда следует выбирать режим А; при невозможности проведения режима А допускается его замена режимом В.

² Пациентам всех групп следует предлагать участие в клинических исследованиях при наличии такой возможности.

3.2. Лечение пациентов с метастазами меланомы кожи в регионарных лимфатических узлах (III стадия)

Меланома кожи III стадии представляет собой неоднородную группу и подразделяется на резектабельный и нерезектабельный местнораспространенный процесс (включая конгломераты лимфоузлов и/или транзиторные или сателлитные метастазы, т.е. клинические стадии IIIB или IIIC стадии). Обязательное лечение при резектабельном процессе включает:

- адекватное иссечение первичной опухоли (если не было выполнено ранее);
- регионарную лимфаденэктомию (у всех пациентов);
- адьювантную иммунотерапию при отсутствии противопоказаний (табл. 1, рис. 1 и 2);
- приоритетным является участие пациентов в клинических исследованиях;
- адьювантная ХТ не рекомендуется.

С целью снижения частоты локальных рецидивов (без влияния на общую выживаемость) возможно проведение профилактической послеоперационной ЛТ с воздействием на зону удаленных регионарных лимфоузлов при их массивном поражении, которое характеризуется:

- вовлечением в опухолевый процесс ≥ 4 лимфатических узлов;
- прорастанием метастаза за пределы капсулы лимфатического узла.

Рекомендации по лечению больных нерезектабельной меланомой кожи IIIВ-С будут рассмотрены в разделе 3.4.

Рекомендуемый алгоритм первичного обследования и лечения при меланоме представлен на рис. 1.

3.3. Лечение рецидивов заболевания

После оценки распространения опухолевого процесса проводится соответствующее лечение (рис. 2).

3.4. Лечение нерезектабельной меланомы кожи III стадии и метастатической меланомы (IV стадии)

Приоритетным является участие пациентов в клинических исследованиях. При выборе тактики лечения метастатической МК рекомендуется молекулярно-генетическое исследование опухоли с целью выявления BRAF-мутации. При отсутствии BRAF-мутации (в меланоме кожи и слизистых оболочек) возможно проведение молекулярно-генетического исследования опухоли на наличие мутации с-KIT. Определение мутаций в опухолевой ткани должно проводиться только в сертифицированных лабораториях. Для анализа предпочтительно использование метастатической опухоли.

3.4.1. Иммунотерапия

Вне зависимости от наличия мутации BRAF V600 (и других мутаций) приоритетным лечением I и последующих линий терапии в отсутствие висцерального криза является назначение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа:

- анти-PD1 терапия: блокаторы рецептора PD1 ниволумаб и пембролизумаб (по данным рандомизированных исследований у пациентов с III нерезектабельной стадией и IV стадией болезни применение иммунотерапии обеспечивало увеличение общей и безрецидивной выживаемости независимо от уровня экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках и наличия мутации в гене BRAF) (табл. 2);
- анти-CTLA4 терапия: при медленно прогрессирующей метастатической и/или местнораспространенной МК (III неоперабельная – IV стадии), ожидаемой продолжительности жизни не менее 12–24 нед., отсутствии противопоказаний в I и последующих линиях терапии возможно использование ипилимумаба независимо от мутации BRAF (в том числе, после прогрессирования на фоне блокаторов рецептора PD1) (табл. 2).

Таблица 2. Рекомендуемые режимы иммунотерапии распространенной меланомы кожи

Схема лечения	Оценка эффекта
Анти-PD1 терапия	
Ниволумаб 3 мг/кг (но не более 240 мг) в/в капельно 1 раз в 2 нед., длительно ¹	На 12-й неделе, далее – каждые 8–12 нед.
Пембролизумаб 2 мг/кг (но не более 200 мг) в/в капельно 1 раз в 3 нед., длительно ^{1,2}	На 12-й неделе, далее – каждые 8–12 нед.
Анти-CTLA-4	
Ипилимумаб 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед., 4 введения	На 12-й неделе, далее – каждые 8–12 нед.

¹Терапию ниволумабом или пембролизумабом прекращают при наступлении одного из следующих событий:

- доказанное прогрессирование заболевания (исключить явления псевдопрогрессии);
- развитие тяжёлых нежелательных явлений (в том числе иммуноопосредованных, т.е., связанных с применением препарата);
- достижение полной регрессии опухоли, подтверждённой двумя последовательными инструментальными исследованиями (МСКТ, МРТ или ПЭТ/КТ с ФДГ18 в режиме «все тело»), выполненными с интервалом не менее 3 мес.;
- длительно существующая частичная регрессия, при которой терапию рекомендуется проводить в общей сложности в течение 1 года.

²В исследованиях III фазы медиана длительности терапии пембролизумабом составила 24–28 нед. (от 0.1 до III.1 нед.).

Необходимо своевременное выявление и лечение в соответствии с общепринятыми алгоритмами аутоиммунных нежелательных явлений (диарея, колит, гепатит, эндокринопатии, дерматит и др.).

3.4.2. Ингибиторы BRAF/MEK

При наличии в опухоли мутации в гене BRAF V600 в I или последующих линиях рекомендуется назначение комбинации ингибитора BRAF (вемурафениба или дабрафениба) с ингибитором MEK (кобиметинибом или траметинибом). Одновременное назначение ингибитора BRAF и ингибитора MEK обладает большей эффективностью по сравнению с монорежимами этих препаратов, однако при невозможности комбинированной терапии «ингибитор BRAF + ингибитор MEK» возможно проведение монотерапии ингибитором BRAF. Траметиниб, относящийся к группе ингибиторов MEK, обладает большей эффективностью по сравнению со стандартной ХТ (см. раздел 3.4.4) при мутации гена BRAF, однако его использование в монорежиме не рекомендуется в связи с меньшей эффективностью по сравнению с ингибиторами BRAF. Не рекомендуется также добавлять ингибиторы MEK при прогрессировании на фоне BRAF ингибиторов. Рекомендуемые режимы применения ингибиторов BRAF и MEK представлены в табл. 3.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы применения ингибиторов BRAF и MEK при распространенной меланоме

Схема лечения	Оценка эффекта
Монотерапия	
Вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в сут. ежедневно, длительно ¹	На неделе 8–10, далее каждые 8–12 недель
Дабрафениб 150 мг 2 раза в сут. ежедневно, длительно ¹	
Комбинированная терапия	
Вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в сут. ежедневно + кобиметиниб 60 мг внутрь в 1–21-й дни, перерыв 7 дней, длительно ¹	На неделе 8–10, далее каждые 8–12 недель
Дабрафениб 150 мг 2 раза в сут. ежедневно + траметиниб 2 мг внутрь 1 раз в сут. ежедневно, длительно ¹	

¹Лечение проводится до прогрессирования заболевания или развития выраженных токсических явлений.

Учитывая особый профиль дерматологических нежелательных явлений, в частности риск развития плоскоклеточного рака и других опухолей кожи (включая новую МК), в процессе лечения необходимо регулярно проводить осмотр кожных покровов. При подозрении на развитие плоскоклеточного рака или кератоакантомы необходимо их хирургическое удаление с последующим гистологическим исследованием, при этом терапия ингибиторами BRAF может быть продолжена без перерыва в лечении и/или редукции дозы. Следует отметить, что комбинированные режимы обладают меньшей кожной токсичностью и способностью индуцировать развитие лечения плоскоклеточного рака.

3.4.3. Ингибиторы KIT

При мутации в гене KIT по решению врачебной комиссии возможно назначение иматиниба 800 мг/сут. (по 400 мг 2 раза в день). Лечение проводят до прогрессирования заболевания или признаков непереносимости терапии.

3.4.4. Химиотерапия

При недоступности ингибиторов BRAF, MEK (в виде комбинированных режимов и монотерапии) и ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (длительность ожидания начала терапии более 28 дней), а также после доказанного прогрессирования на фоне их применения или при наличии противопоказаний к их использованию для лечения диссеминированной МК могут быть использованы стандартные режимы ХТ (табл. 4).

Таблица 4. Рекомендуемые режимы химиотерапии диссеминированной меланомы

Дакарбазин 1000 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3–4 нед.
Дакарбазин 250 мг/м ² в/в в день 1–5-й дни, каждые 3–4 нед.
Темозоломид 200 мг/м ² внутрь или в/в в 1–5-й дни, каждые 3–4 нед.
Ломустин 80 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. I

Вне зависимости от эффекта ХТ пациента следует перевести на терапию ингибиторами BRAF и MEK, монотерапию ингибиторами BRAF или терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (если не получал их ранее) при первой возможности, поскольку все вышеперечисленные препараты обладают большей непосредственной эффективностью и обеспечивают более высокие показатели общей выживаемости.

3.5. Лечение больных с метастазами меланомы в головном мозге

Алгоритм тактики лечения больных с метастазами МК в головном мозге должен опираться на следующие критерии:

- экстракраниальное распространение заболевания и возможность его контроля;
- размер метастазов в головном мозге (больше или меньше 3 см);
- количество метастазов в головном мозге (солитарный метастаз, олигометастатическое поражение, множественные метастазы);
- общее состояние по шкале Карновского (более 70%, менее 70%);
- расположение метастазов в функционально значимых частях мозга;
- наличие или отсутствие неврологических симптомов.

Открытая хирургическая операция имеет преимущества перед стереотаксической ЛТ 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 стереотаксической ЛТ. 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. Для лекарственного лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга могут использоваться те же режимы и комбинации, которые применяются для лечения больных с экстракраниальными метастазами. При метастазах в головном мозге ХТ менее эффективна, чем ингибиторы BRAF ± ингибиторы MEK, а также ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. Среди химиопрепаратов целесообразно отдать предпочтение липофильным: темозоломиду и производным нитрозомочевины (ломустин).

Сведения о целесообразности назначения лекарственного лечения после хирургического или лучевого воздействия на солитарный метастаз в головном

мозге противоречивы. Тщательный контроль и начало терапии в случае появления признаков прогрессирования заболевания может быть более оправданным, чем назначение терапии в «условно адьювантном» режиме.

3.6. Лечение отдельных категорий больных метастатической и нерезектабельной меланомой

- Хирургическое удаление или стереотаксическая ЛТ метастазов могут быть проведены в отдельных случаях у больных в удовлетворительном общем состоянии с изолированным опухолевым поражением. Возможно также удаление оставшихся опухолевых очагов после эффективной системной терапии.
- Паллиативная ЛТ может быть назначена при множественном поражении головного мозга или при симптомном поражении костей, мягких тканей и лимфоузлов.
- Для пациентов с особым типом изолированного метастазирования в виде поражения кожи и/или мягких тканей конечности может быть рекомендован метод изолированной перфузии конечности, который выполняется в специализированных центрах (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России).
- Использование режимов полихимиотерапии может увеличить частоту объективных ответов, но не приводит к увеличению безрецидивной и общей выживаемости. Такой вариант лечения рекомендуется при наличии симптомов, обусловленных опухолевым ростом, у отдельных больных в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG ≤ 2 балла). Рекомендуемые режимы полихимиотерапии представлены в табл. 5. Одновременное использование ХТ (дакарбазина, цисплатина, винкаалкалоидов, препаратов нитрозомочевины) и иммунотерапии (ИФН- α , ИЛ-2) обеспечивает бóльшую частоту объективных эффектов и увеличивает время до прогрессирования, но не влияет на продолжительность жизни. Ввиду сравнительно высокой токсичности подобное лечение должно проводиться в специализированных центрах у отдельных больных.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы комбинированной химиотерапии меланомы

Дакарбазин 800 мг/м ² в/в в 1-й день + винбластин 2 мг/м ² в/в в 1–4-й дни + цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–4-й дни, каждые 3–4 нед.
Паклитаксел 175–225 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC 5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
Темозоломид 150 мг/м ² внутрь или в/в в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни, каждые 4 нед.

4. НАБЛЮДЕНИЕ

В настоящее время нет единого мнения относительно оптимального графика наблюдения за больными МК. Всем больным рекомендуется избегать солнечных ожогов, проводить регулярное самообследование и своевременно обращаться

к врачу при выявлении каких-либо изменений. График и объем обследования зависит от стадии заболевания и степени риска рецидива:

- стадия 0: ежегодный физикальный осмотр с тщательной оценкой состояния кожных покровов;
- стадии I–IIA: физикальный осмотр с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов каждые 6 мес. в течение 5 лет, затем – ежегодно; инструментальное обследование – только по показаниям;
- стадии IIB – III и IV (после удаления солитарных метастазов): обследование при отсутствии признаков заболевания – не реже 1 раза в 3 мес. в течение 2 лет, затем – каждые 6 мес. в течение 3 лет, затем – ежегодно; обследование включает в себя:
 - **физикальный осмотр с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов;**
 - **R-графия органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, периферических и отдаленных лимфоузлов;** по показаниям – КТ органов грудной клетки, КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием, ПЭТ/КТ с ФДГ¹⁸ в режиме «все тело» для выявления отдаленных метастазов (начиная с III стадии), оценки ответа на лечение (подтверждения полного ответа);
 - КТ или МРТ головного мозга с в/в контрастированием у пациентов с впервые выявленными отдаленными метастазами для исключения метастатического поражения головного мозга; скрининг метастазов в головном мозге у пациентов с отдалёнными экстракраниальными метастазами без неврологических симптомов следует проводить каждые 6–12 мес.
 - ПЭТ/КТ с ФДГ¹⁸ в режиме «все тело» для выявления отдаленных метастазов и оценки ответа на лечение (подтверждения полного ответа).



Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм первичного обследования и лечения при меланоме



Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм диагностики и лечения рецидивов меланомы