



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

## **Меланома кожи и слизистых оболочек**

МКБ 10: C43, C51, C60.9, C63.2

Год утверждения (частота пересмотра): **2018 (пересмотр каждый год)**

Версия 1.2019

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Ассоциация онкологов России**
- **Ассоциация специалистов по проблемам меланомы**
- **Российское общество клинических онкологов**

## **ОГЛАВЛЕНИЕ**

Ключевые слова .....	4
Сокращения .....	5
Термины и определения .....	7
1. Краткая информация .....	9
1.1 Определение .....	9
1.2 Этиология и патогенез.....	9
1.3 Эпидемиология.....	10
1.4 Кодирование по МКБ-10 .....	11
1.5 Классификация .....	12
1.6. Клиническая картина .....	22
2. Диагностика.....	24
2.1 Жалобы и анамнез.....	24
2.2 Физикальное обследование .....	24
2.3 Лабораторная диагностика.....	25
2.4 Инструментальная диагностика .....	25
2.5 Биопсия .....	29
2.6 Иная диагностика .....	30
3. Лечение .....	31
3.1 Лечение локальных стадий заболевания (I-II) .....	31
3.2 Лечение больных меланомой кожи резектабельной III стадии.....	34
3.3 Рекомендации по проведению адъювантной терапии меланомы кожи .....	37
3.4 Лечение больных метастатической и нерезектабельной меланомой кожи (ПНС/D нерезектабельная -IV).....	42
4. Реабилитация.....	56
5. Профилактика и диспансерное наблюдение .....	56

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания .....	57
7. Организация медицинской помощи.....	58
<i>Таблица 18. Критерии оценки качества медицинской помощи (проект) .....</i>	<i>60</i>
Список литературы .....	63
Приложение А1. Состав рабочей группы.....	81
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	82
Приложение Б. Алгоритм действий врача.....	85
Приложение В. Информация для пациента.....	89
В1. Рекомендации по самостоятельному осмотру кожи и первичной профилактике меланомы .....	89
В2. Рекомендации при осложнениях химиотерапии .....	91
В3. Информация для пациента, получающего терапию модуляторами иммунологического синапса – блокаторами CTLA4 и/или PD1.....	92
Приложение Г. Шкала оценки общего состояния пациента ВОЗ / ECOG .....	94

## **Ключевые слова**

- Меланома кожи
- Метастазы меланомы без выявленного первичного очага
- Иммуноterapia
- Таргетная терапия
- Биопсия сторожевого лимфатического узла
- Адьювантная терапия
- Системная химиотерапия
- Лучевая терапия
- Хирургическое лечение меланомы кожи
- Диагностика

## Сокращения

AJCC – American Joint Committee on Cancer

BRAF - человеческий ген (прото-онкоген), который кодирует белок серин-треониновую протеинкиназу B-Raf.

BRAF V600 – мутация в гене BRAF в 600 позиции 15 экзона с заменой нуклеотида, кодирующего валин на другую аминокислоту (чаще всего на нуклеотид, кодирующий глутаминовую кислоту V600E)

BRAF V600 mut - активирующая мутация в гене BRAF V600

BRAF V600 WT (wild type) - дикий тип (отсутствие активирующих мутаций) в гене BRAF V600

*c-Kit* - рецептор фактора роста тучных и стволовых клеток (SCFR), или белковая тирозинкиназа Kit (CD117) — рецепторная тирозинкиназа, продукт гена KIT.

CTLA4 – антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4 типа (также известен как CD152) (выполняет функции рецептора, лигандом служит молекула B7.1 или B7.2)

ECOG – Восточная объединенная группа онкологов

iBRAF – ингибитор мутантного белка BRAF (малая молекула, блокирующая тирозинкиназу BRAF)

iMEK – ингибитор немутантного белка MEK (малая молекула, блокирующая тирозинкиназу MEK)

MEK – внутриклеточная сигнальная молекула (протеинкиназа, также известная как MAPK/ERK киназа)

PD-L1,2 – лиганд рецептора программируемой смерти 1 или 2

PD1 – рецептор программируемой смерти 1

UICC – Union International Contre le Cancer (Union International for Cancer Control)

Анти-CTLA4 – моноклональное антитело, блокирующее антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4 типа

Анти-PD-L - моноклональное антитело, блокирующее лиганд(ы) рецептора программируемой смерти 1

Анти-PD1 – моноклональное антитело, блокирующее рецептор программируемой смерти 1

БДУ – без дополнительного уточнения

БСЛУ - биопсия сторожевого лимфатического узла

в/в – внутривенный

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения  
КТ – компьютерная томография  
ИФН- $\alpha$  - интерферон- $\alpha$   
ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
МК – меланома кожи  
МКА – моноклональные антитела  
МКБ-10 – международная классификация болезней, 10 пересмотр  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография  
ПЭТ-КТ - позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией  
СППД – сумма произведений поперечных диаметров  
УЗДГ - ультразвуковая доплерография  
УЗИ - ультразвуковое исследование  
ФДГ - фтордезоксиглюкоза  
ЭКГ – электрокардиография

### **Условные обозначения**

\*\* Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.

# Препарат, применяющийся вне показаний (офф-лейбл).

## **Термины и определения**

**Эпилюминесцентная микроскопия (дерматоскопия)** — это неинвазивная техника исследования кожи при помощи дерматоскопа, который обычно состоит из лупы ( $\times 10$ ), неполяризованного источника света, прозрачной пластины и жидкой среды между инструментом и кожей. Современные дерматоскопы могут работать с использованием жидкой среды или вместо этого применяют поляризованный свет, чтобы компенсировать отражения поверхности кожи. Когда получаемые изображения или видеоклипы записываются или обрабатываются цифровым способом, прибор можно называть цифровым эпилюминесцентным дерматоскопом.

**Оптическая когерентная томография (ОКТ)** — диагностический метод неинвазивного прижизненного исследования биологических тканей. Он основан на комплексном анализе отражения низкокогерентного излучения исследуемой тканью. Разрешающая способность современных приборов для ОКТ составляет менее 10 микрон и позволяет получить изображение слоев кожи.

**Эксцизионная биопсия новообразования кожи** — метод получения образца тканей кожи, при котором новообразование удаляется тотально (целиком) с небольшим (1–3 мм) захватом прилежащих здоровых тканей. Такой способ получения морфологического материала является предпочтительным при подозрении на меланому кожи.

**Инцизионная панч-биопсия** — метод получения образца тканей кожи на всю его толщину, при этом латеральные края резекции могут содержать элементы опухоли (или невуса). Выполняется при помощи специальной панч-иглы (диаметром от 1 до 5 мм). Применяется в исключительных случаях, когда эксцизионная биопсия не может быть применена.

**Плоскостная (бритвенная) резекция новообразований кожи** — способ удаления экзофитных и плоских новообразований кожи в плоскости кожи при помощи бритвенного лезвия или скальпеля. В случае подозрений на меланому кожи является субоптимальным методом диагностики, т. к. не позволяет гарантированно определить толщину новообразования и тем самым правильно стадировать пациента.

**Резектабельная меланома кожи и/или резектабельные метастазы меланомы кожи** — меланома кожи (как правило, метастазы меланомы кожи в регионарные лимфоузлы), которые могут быть подвергнуты радикальному хирургическому удалению R0. На оценку

резектабельности могут влиять такие факторы, как объем (количество и размеры) метастатического поражения лимфатических узлов, соотношение с магистральными сосудами, наличие сателлитов и транзитных метастазов, лимфангоита и др. Оценка резектабельности процесса весьма субъективна и может варьировать от учреждения к учреждению и от хирурга к хирургу.



## 1. Краткая информация

### 1.1 Определение

**Меланома кожи** – злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, исходящая из меланоцитов (пигментных клеток) кожи[1]. В некоторых случаях при наличии отдаленных метастазов первичный очаг на коже (или в других органах) не может быть обнаружен (например, вследствие т.н. спонтанной регрессии первичной опухоли, или вследствие удаления очага во время медицинской или косметологической манипуляции без морфологического исследования) – такую болезнь следует называть **метастазами меланомы без выявленного первичного очага**.

С учетом того, что меланоциты в норме представлены в различных органах (включая слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, половых путей, мозговые оболочки, сосудистую оболочку глаза и др.), [2] первичная опухоль (меланома) может возникнуть в любом из этих органов. В этом случае опухоль следует называть меланомой соответствующего органа, например, **меланомой подвздошной кишки** или **меланомой сосудистой оболочки глаза**. По МКБ-10 такие опухоли классифицируются в соответствии с органом первичного происхождения, например, меланома подвздошной кишки будет иметь код С17.2, а меланома сосудистой оболочки глаза – С69.3

### 1.2 Этиология и патогенез

Не существует единого этиологического фактора для развития меланомы. Самым значимым фактором риска спорадических (ненаследственных) форм меланомы кожи следует считать воздействие на кожу ультрафиолетового излучения типа В (длина волны 290 - 320 нм) и типа А (длина волны 320-400 нм). При этом чувствительность кожи к ультрафиолетовому воздействию различается у людей и может быть классифицирована на 6 типов, где 1 и 2 отличаются наибольшей чувствительностью (и, соответственно, вероятностью возникновения солнечного ожога), а 5 и 6 – наименьшей [3]. Другими факторами риска также считают наличие более 10 диспластических невусов, наличие более 100 обычных приобретенных невусов, рыжие волосы (как правило сопряжено с 1 фототипом кожи), интенсивное периодически повторяющееся воздействие солнечного ультрафиолета (солнечные ожоги) в детстве [4-6]. Эпидемиологические данные показывают, что риск меланомы, связанный с ультрафиолетовым облучением, самый высокий у людей с прерывистым воздействием солнца и солнечными ожогами в детстве [7]. Также следует отметить такие факторы риска, как наличие гигантского или купного

врожденного невуса (площадь более 5% от площади тела), семейный анамнез меланомы кожи, личный анамнез меланомы кожи, синдром диспластических невусов, использование PUVA-терапии (по поводу псориаза), пигментная ксеродерма, врожденный или приобретенный иммунодефицит (например, после трансплантации органов или других заболеваниях, связанных с необходимостью принимать иммуносупрессанты) [8]. Факторы риска меланомы других локализаций (например, меланомы слизистых оболочек, меланомы акральных локализаций, увеальной меланомы) изучены недостаточно [9-12].

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

### **1.3 Эпидемиология**

В 2017 г. в Российской Федерации меланомой кожи заболело 11 057 человек [13]. В 2016 г. грубый показатель заболеваемости (оба пола) составил 7,13 на 100 000 населения, стандартизованный — 4,45 на 100 000 населения (4,7 и 4,3 у женщин и мужчин соответственно) [14]. В структуре заболеваемости меланома кожи в 2016 г. составила 1,5 % у мужчин и 2 % у женщин. Среднегодовой темп прироста заболеваемости за 10 лет составил 3,07 % у мужчин и 3,54 % у женщин. Средний возраст заболевших оказался равным 61,0 года (оба пола), 60,5 (мужчины), 61,4 (женщины). Кумулятивный риск развития меланомы кожи (период: 2006–2016 гг., возраст 0–74 года) составил 0,5 % [14].

В 2016 году от меланомы кожи в России умерло 1710 мужчин и 1991 женщина, грубый показатель смертности (оба пола) - 2,5 на 100000 населения, стандартизованный - 1,5 на 100000 населения (1,3 женщин и 1,8 у мужчин) [14].

Средний возраст умерших – 63, 9 года (оба пола), 61,9 (мужчины), 65,6 (женщины). В 2016 году было зарегистрировано 19 случаев меланомы у больных в возрасте до 17 лет. [14].

В 2017 году было зарегистрировано следующее распределение заболевших по стадиям: стадия I - 34,4%, стадия II - 44,7%, стадия III - 11,0%, стадия IV - 8,0%, стадия не установлена у 1,7%. Среди впервые заболевших активно заболевание выявлено у 31%. Летальность на 1-м году составила 9,8% [13].

Под наблюдением на конец 2017 года состояли 89822 больных (61,2 на 100 000 населения), из них 5 лет и более наблюдались 53156 больных (59,2%). Индекс накопления контингентов составил 8,9 (в сравнении с 9,1 в 2014), а летальность - 3,9% (в сравнении с 4,3 % в 2011) [13]. При этом, согласно имеющимся отчетным формам, в 2017 году 86,4% больных меланомой кожи (среди тех, кто подлежал радикальному лечению) получили только хирургическое лечение, а 13,6% - комбинированное или комплексное (кроме химиолучевого) [13].

#### **1.4 Кодирование по МКБ-10**

**Злокачественная меланома *кожи* (C43, C51, C60.9, C63.2) [15]:**

- C43.0 Злокачественная меланома губы
- C43.1 Злокачественная меланома века, включая спайку век
- C43.2 Злокачественная меланома уха и наружного слухового прохода
- C43.3 Злокачественная меланома других и неуточненных частей лица
- C43.4 Злокачественная меланома волосистой части головы и шеи
- C43.5 Злокачественная меланома туловища (включая кожу перианальной области, кожу ануса и пограничную зону, кожу грудной железы)
- C43.6 Злокачественная меланома верхней конечности, включая область плечевого сустава
- C43.7 Злокачественная меланома нижней конечности, включая область тазобедренного сустава
- C43.8 Злокачественная меланома кожи, выходящая за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C43.9 Злокачественная меланома кожи неуточненная
- C51 Злокачественное новообразование вульвы
- C60.9 Злокачественные новообразования полового члена неуточненной локализации
- C63.2 Злокачественные новообразования мошонки

**Метастазы меланомы без выявленного первичного очага:**

- C77.0 - C77.9 Вторичное и неуточненное злокачественное новообразование лимфатических узлов (*для случаев впервые выявленных метастазов меланомы в лимфатические узлы без выявленного первичного очага*)
- C78 Вторичное злокачественное новообразование органов дыхания и пищеварения
- C79 Вторичное злокачественное новообразование других локализаций
- C79.2 Вторичное злокачественное новообразование кожи
- C79.3 Вторичное злокачественное новообразование головного мозга и мозговых оболочек

## **1.5 Классификация**

### **1.5.1 Международная гистологическая классификация меланоцитарных опухолей кожи (классификация ВОЗ, 4-е издание, 2013 г) [16]**

<b><i>Доброкачественные меланоцитарные новообразования:</i></b>	
8720/0	Пигментный невус, БДУ (C44._) <i>Невус, БДУ (C44._)</i> <i>Меланоцитарный невус (C44._)</i> <i>Волосистой невус (C44._)</i>
8723/0	Галоневус <i>Регрессирующий галоневус (C44._)</i>
8722/0	Балонноклеточный невус (C44._)
8725/0	Нейроневус (C44._)
8726/0	Гигантоклеточный невус (C69.4) <i>Меланоцитома глазного яблока (C69.4)</i> <i>Меланоцитома, БДУ</i>
8727/0	Диспластический невус (C44._)
8728/0	Диффузный меланоцитоз (C70.9)
8730/0	Беспигментный невус (C44._) <i>Бесцветный невус (C44._)</i>
8740/0	Пограничный невус, БДУ (C44._) <i>Интраэпидермальный (внутриэпидермальный) невус (C44._)</i> <i>Юнкциональный невус (C44._)</i>
8750/0	Интрадермальный (внутридермальный) невус (C44._)

	<i>Дермальный невус (С44. _)</i>
8760/0	Сложный невус (С44. _) <i>Эпидермо-дермальный невус (С44. _)</i>
8761/0	Малый врожденный невус (С44. _)
8770/0	Эпителиоидный и веретеночлечный невус (С44. _) <i>Ювенильная меланома (С44. _)</i> <i>Ювенильный невус (С44. _)</i> <i>Невус Шниц (С44. _)</i> <i>Пигментированный веретеночлечный невус Рида (С44. _)</i>
8771/0	Эпителиоидноклечный невус (С44. _)
8780/0	Голубой невус, БДУ (С69. _) <i>Голубой невус Ядассона (С44. _)</i>
8790/0	Клечный голубой невус (С44. _)
8772/0	Веретеночлечный невус, БДУ (С44. _)
<b>Предлокачественные изменения</b>	
8728/1	Менингеальная меланоцитома (С70.9)
8761/1	Гигантский пигментный невус, БДУ (С44. _) <i>Промежуточный и гигантский врожденный невус (С44. _)</i>
8762/1	Пролиферативное поражение кожи при врожденном невусе (С44. _)
8742/2	Злокачественное лентиго (С44. _) <i>Меланотическая веснушка Хатчинсона, БДУ (С44. _)</i>
8741/2	Предраковый меланоз, БДУ (С44. _)
8720/2	Меланома in situ
<b>Злокачественные меланоцитарные опухоли</b>	

8720/3	Злокачественная меланома, БДУ (за исключением ювенильной меланомы 8770/0) <i>Меланома, БДУ</i>
8721/3	Узловая меланома (С44. _)
8722/3	Балонноклечная меланома (С44. _)
8723/3	Злокачественная меланома, регрессирующая (С44. _)
8728/3	Менингеальный меланоматоз (С70.9)
8730/3	Амеланотическая меланома (С44. _)
8740/3	Злокачественная меланома при пограничном невусе (С44. _)

8741/3	Злокачественная меланома при предраковом меланозе (C44. _)
8742/3	Лентиго-меланома (C44. _) <i>Злокачественная меланома в меланотической веснушке Хатчинсона (C44. _)</i>
8743/3	Поверхностно распространяющаяся меланома (C44. _)
8744/3	Акральная лентигинозная меланома, злокачественная (C44. _)
8745/3	Десмопластическая меланома, злокачественная (C44. _) <i>Десмопластическая меланома, амеланотическая (C44. _)</i> <i>Нейротропная меланома, злокачественная (C44. _)</i>
8746/3	Лентигинозная меланома слизистых оболочек
8761/3	Злокачественная меланома при гигантском пигментном невусе (C44. _) <i>Злокачественная меланома при врожденном меланоцитарном невусе (C44. _)</i>
8770/3	Смешанная эпителиоидная и веретеночлеточная меланома
8771/3	Эпителиоидноклеточная меланома 8772/0 <i>Веретеночлеточный невус, БДУ (C44. _)</i>
8772/3	Веретеночлеточная меланома, БДУ
8773/3	Веретеночлеточная меланома, тип А (C69. _)
8774/3	Веретеночлеточная меланома, тип В (C69. _)
8780/3	Голубой невус, злокачественный (C44. _)

Морфологические типы не оказывают самостоятельного влияния на прогноз течения болезни (только через связь с толщиной опухоли по Бреслоу и изъязвление опухоли), но осведомленность о различных клинических вариантах развития меланомы кожи может быть полезна на этапе осмотра для дифференциальной диагностики с доброкачественными новообразованиями кожи.

## 1.5.2 Стадирование

### 1.5.2.1 Стадирование меланомы кожи по системе UICC / AJCC TNM (8 пересмотр, 2017[17, 18])

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

**Критерий Т отражает распространенность первичной опухоли. Классификация по критерию Т возможна только после удаления первичной опухоли и ее гистологического исследования (табл.1).**

**Таблица 1. Критерий Т (первичная опухоль)**

<b>Критерий Т</b>	<b>Толщина опухоли по Бреслоу</b>	<b>Изъязвление первичной опухоли</b>
Т <sub>х</sub> : толщина первичной опухоли не может быть определена (например, при удалении опухоли кюретажем, бритвенной биопсии или частичной регрессии меланомы)	не применимо	не применимо
Т <sub>0</sub> нет признаков первичной опухоли (например, не выявлен первичный очаг или полная регрессия меланомы)	не применимо	не применимо
Т <sub>is</sub> : меланома in situ (уровень инвазии по Кларку I) (атипическая меланоцитарная гиперплазия, тяжелая меланоцитарная дисплазия, неинвазивная злокачественная опухоль)	не применимо	не применимо
Т <sub>1</sub>	≤ 1,0 мм	Неизвестно или не определено
Т <sub>1a</sub>	< 0,8 мм	без изъязвления
Т <sub>1b</sub>	< 0,8 мм	с изъязвлением
	0,8 – 1,0 мм	с изъязвлением или без
Т <sub>2</sub>	>1,0 мм и ≤ 2,0 мм	Неизвестно или не

		определено
T2a	$>1,0$ мм и $\leq 2,0$ мм	без изъязвления
T2b	$>1,0$ мм и $\leq 2,0$ мм	с изъязвлением
T3	$>2,0$ мм и $\leq 4,0$ мм	Неизвестно или не определено
T3a	$>2,0$ мм и $\leq 4,0$ мм	без изъязвления
T3b	$>2,0$ мм и $\leq 4,0$ мм	с изъязвлением
T4	$>4,0$ мм	Неизвестно или не определено
T4a	$>4,0$ мм	без изъязвления
T4b	$>4,0$ мм	с изъязвлением

**Критерий N указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах (см. табл.3).**

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

- Голова, шея: ипсилатеральные околоушные, подчелюстные, шейные и надключичные лимфатические узлы
- Грудная стенка: ипсилатеральные подмышечные лимфатические узлы
- Верхняя конечность: ипсилатеральные локтевые и подмышечные лимфатические узлы
- Живот, поясница и ягодицы: ипсилатеральные паховые лимфатические узлы
- Нижняя конечность: ипсилатеральные подколенные и паховые лимфатические узлы
- Край ануса и кожа перианальной области: ипсилатеральная паховые лимфатические узлы.

**В случае расположения опухоли в пограничных зонах лимфоузлы с обеих сторон могут считаться регионарными.**



В таблице 2 приведены анатомические ориентиры для определения пограничных зон шириной 4 см.

**Таблица 2. Анатомические ориентиры пограничных зон для определения регионарных лимфатических бассейнов**

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

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

**Таблица 3. Критерий N (поражение регионарных лимфатических узлов)**

Критерий N (соответствует pN)	Количество пораженных лимфатических узлов	транзитные, сателлитные или микросателлитные метастазы
Nx*	регионарные лимфоузлы не могут быть оценены	не применимо
N0	нет признаков поражения регионарных лимфоузлов	Отсутствуют
N1	один пораженный регионарный лимфатический узел ИЛИ наличие транзитных, сателлитных или микросателлитных метастазов	

\* В соответствии с правилами классификации UICC для оценки состояния регионарных узлов допускается клинический или радиологический метод. В то время как правила AJCC строго рекомендуют выполнять морфологическую оценку состояния регионарных лимфоузлов и указывать Nx всегда, когда биопсия сторожевого лимфоузла не выполнялась или регионарные лимфоузлы ранее удалены по другой причине). Исключение: морфологическое стадирование не требуется для меланомы с категорией T1, следует использовать клинические данные.

N1a	один пораженный клинически не определяемый регионарный лимфоузел (т.е. выявленный по данным биопсии сторожевого лимфоузла)	Отсутствуют
N1b	один пораженный клинически определяемый регионарный лимфоузел	Отсутствуют
N1c	нет метастазов в регионарных лимфоузлах	Присутствуют
N2	два или три пораженных регионарных лимфатических узла ИЛИ один пораженный регионарный лимфатический узел в сочетании с наличием транзитных, сателлитных или микросателлитных метастазов	
N2a	два или три пораженных клинически не определяемых регионарных лимфоузла (т.е. выявленных по данным биопсии сторожевого лимфоузла)	Отсутствуют
N2b	два или три пораженных клинически определяемых регионарных лимфоузла	Отсутствуют
N2c	один пораженный клинически не определяемый или определяемый регионарный лимфоузел	Присутствуют
N3	четыре и более пораженных регионарных лимфатических узла ИЛИ два и более пораженных регионарных лимфатических узла в сочетании с наличием транзитных, сателлитных или микросателлитных метастазов	
N3a	четыре и более пораженных клинически не определяемых регионарных лимфатических узла (т.е. выявленных по данным биопсии сторожевого лимфоузла)	Отсутствуют
N3b	четыре и более пораженных регионарных лимфатических узла, среди которых хотя бы один определяется клинически, или наличие конгломератов	Отсутствуют

	лимфатических узлов	
N3c	два или более клинически не определяемых или определяемых регионарных лимфоузла, или конгломераты регионарных лимфоузлов	Присутствуют

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

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

**Критерий М характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов (табл.4).**

**Таблица 4. Критерий М (отдаленные метастазы)**

<b>Критерий М</b>	<b>Анатомическая локализация метастазов</b>	<b>Уровень лактатдегидрогеназы в крови</b>
M0	нет признаков отдаленных метастазов	не применимо
M1	есть отдаленные метастазы	
M1a	отдаленные метастазы в кожу, мягкие ткани (включая мышечную), и/или нерегионарные лимфоузлы	Не указан или не определен
M1a (0)		Не повышен
M1a (1)		Повышен
M1b	отдаленные метастазы в легкие с или без	Не указан или не определен

M1b (0)	метастазов, соответствующих локализациям M1a	Не повышен
M1b (1)		Повышен
M1c	отдаленные метастазы во внутренние органы, за исключением ЦНС, с или без метастазов, соответствующих локализациям M1a и M1b	Не указан или не определен
M1c (0)		Не повышен
M1c (1)		Повышен
M1d	отдаленные метастазы в ЦНС	Не указан или не определен
M1d (0)		Не повышен
M1d (1)		Повышен

Группировка по стадиям представлена в таблице 5.

**Таблица 5. Группировка по стадиям меланомы кожи**

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Группировка по стадиям</b>
Tis	N0*	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIIB
T4a	N0	M0	IIIB
T4b	N0	M0	IIIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b или N3c	M0	IIIC
T1a/b-T2a	N1a или N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c или N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	IIIB

\* При стадии T0 или T1 не требуется морфологическая верификация состояния лимфатических узлов. Допускается использовать клиническую оценку состояния лимфоузлов для патологического стадирования.

T1a-T3a	N2c или N3a/b/c	M0	IIIС
T3b/T4a	Любая категория N $\geq$ N1	M0	IIIС
T4b	N1a-N2c	M0	IIIС
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Любая T, Tis	Любая категория N	M1	IV

- Метастазы меланомы кожи без выявленного первичного очага в периферические лимфоузлы одного региона следует стадировать как III стадию (IIIB (T0 N1b, T0 N1c) или IIIС (T0 N2b, N2c, N3b или N3c))

Онлайн калькулятор стадии pTNM AJCC/UICC 8 пересмотра доступен на сайте <http://melanomapro.ru/site/calctnm>

#### **1.5.2.2 Стадирование меланомы верхних дыхательных и пищеварительных путей (C00-06, 10-14, 30-32) по системе UICC TNM (8 пересмотр, 2017[18])**

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

#### **Критерий T отражает распространенность первичной опухоли.**

T<sub>x</sub> – недостаточно данных для оценки первичной опухоли (включая случаи спонтанной регрессии опухоли, а также ошибки при хирургическом удалении опухоли).

T<sub>0</sub> – отсутствие первичной опухоли.

T<sub>is</sub> – критерий не применим .

T<sub>1</sub> – критерий не применим.

T<sub>2</sub> – критерий не применим.

T<sub>3</sub> – опухоль ограничена только эпителием и/или подслизистым слоем (болезнь слизистой оболочки).

T<sub>4a</sub> – опухоль прорастает в подлежащие мягкие ткани, хрящ, кость или прилежащую кожу.

T<sub>4b</sub> – опухоль прорастает в любую из следующих структур: головной мозг, твердая мозговая оболочка, основание черепа, черепно-мозговые нервы основания черепа (IX, X, XI, XII), жевательную клетчатку, превертебральную клетчатку, средостение.

*Примечание: меланома слизистых является агрессивной опухолью, потому критерии T1 и T2 пропущены, как и стадия I и II.*

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

N<sub>x</sub> – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов

N<sub>0</sub> – поражения регионарных лимфатических узлов нет

N<sub>1</sub> – наличие метастазов в регионарных лимфоузлах

**Критерий M характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов.**

M<sub>0</sub> – отдаленных метастазов нет.

M<sub>1</sub> – наличие отдаленных метастазов.

В таблице 6 приведена группировка меланомы слизистых оболочек по стадиям

**Таблица 6. Группировка по стадиям меланомы слизистых оболочек верхних отделов дыхательных и пищеварительных путей**

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

### **1.6. Клиническая картина**

В большинстве случаев клиническая диагностика первичной меланомы кожи не вызывает затруднений у подготовленного специалиста [19].

Клиническая картина поверхностно-распространяющейся меланомы кожи лучше всего описывается классической аббревиатурой ABCDE. А (asymmetry) - поверхностно-распространяющаяся меланома кожи имеет вид пигментного пятна, характеризующегося

асимметрией: если провести через образование воображаемую линию, одна его половина по форме не будет соответствовать другой. В (border) - границы меланомы кожи имеют неравномерный характер: они могут быть неровными, нечеткими, иметь «географические очертания». С (color) - для поверхностно-распространяющейся меланомы кожи характерна полихромия: наличие нескольких цветов в одном образовании. D (diameter) - размеры поверхностно-распространяющейся меланомы кожи чаще всего превышают 0,5 см. E (evolution или elevation — эволюция или возвышение) - для меланомы кожи всегда характерна какая-то эволюция в течение времени.

Чаще всего пациент обращается с жалобой, что родинка на поверхности его кожи начала изменяться — отмечается рост, изменение конфигурации границ, появление в пределах образования разных цветовых оттенков. Одна из нередких жалоб - появление зуда, жжения, каких-то неприятных ощущений в области образования.

Правило ABCDE не применимо для узловой меланомы, поскольку формирующийся узел на первых порах может быть симметричным, с ровными границами, гомогенного черного или сине-черного цвета, диаметр может быть любым. Симптом эволюции образования, тем не менее, остается актуальным — пациенты отмечают рост узелка в течение времени, иногда — чувство боли или жжения, появившееся в области опухоли. Более редкие клинические формы меланомы (меланома по типу злокачественного лентиго, акральное-лентигозная меланома, подногтевая меланома, беспигментная форма опухоли и другие) могут вызывать затруднения в клинической диагностике, в связи с чем рекомендованы дополнительные неинвазивные (например, дерматоскопия, оптическая когерентная томография) или инвазивные (экцизионная биопсия) методы диагностики, применяемые подготовленными специалистами [19].

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

## 2. Диагностика

### 2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендуется сбор жалоб и анамнеза у пациента с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики [20].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - ПА)

*Комментарии:* Ключевые факторы риска развития меланомы кожи приведены в разделе 1.2 («Этиология и патогенез»).

### 2.2 Физикальное обследование

- При первом обращении пациента с жалобами на пигментное новообразование кожи настоятельно рекомендуется расширить зону осмотра и оценить состояние всех кожных покровов (включая волосистую часть головы и стопы). [21-26]

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - ПА)

*Комментарии:* Первично-множественные синхронные опухоли (меланомы и немеланомные опухоли кожи) могут быть обнаружены у 5-10% больных [21-25].

- Осмотр пациента рекомендуется проводить врачам, имеющим навыки ранней диагностики злокачественных новообразований кожи [26-28].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - ПА)

- Использование эпилюминисцентной микроскопии (дерматоскопии), оптической когерентной томографии может существенно повышать точность неинвазивной диагностики и уменьшать потребность в выполнении биопсии, но может быть рекомендовано к применению только обученными этому методу специалистами [29].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - Пб)

- Рекомендуется включить в осмотр также оценку состояния регионарных лимфатических узлов [20, 26].



**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - IIb)

- По результатам анализа жалоб, анамнеза и данных физикального обследования на приеме рекомендуется принять решение о целесообразности инвазивной диагностики (биопсии) новообразования [30-37] (см. рис. 1, приложение Б).  
**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - IIb)

### **2.3 Лабораторная диагностика**

- До морфологического подтверждения диагноза лабораторная диагностика не рекомендуется, если только интеркуррентная патология или общее состояние пациента не требует ее для безопасного проведения биопсии. При подтверждении диагноза рекомендуется выполнять: клинический и биохимический анализы крови (включая определение уровня ЛДГ) [38-44] (см. также таблицу 7).

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - III)

### **2.4 Инструментальная диагностика**

- При наличии соответствующих показаний (симптомов) диагностические мероприятия (включая лучевую диагностику) проводят в полном объеме вне зависимости от стадии заболевания. [20]

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - III)

- В отсутствие симптомов для выявления скрытых метастазов рекомендовано выполнять диагностические тесты различного объема в зависимости от стадии заболевания (установленной по данным клинического осмотра и гистологического заключения), отражающей риск выявления регионарных и отдаленных метастазов [20].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - III)

**Таблица 7. План обследования в зависимости от результатов биопсии пигментного новообразования кожи и клинического осмотра**

Стадия заболевания <sup>3</sup>	Физикальный осмотр	Инструментальная диагностика	Лабораторная диагностика	Биопсия сторожевого лимфоузла <sup>4</sup>	Молекулярно-генетические тесты
<b>0, I</b>	Да	<ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗИ регионарных лимфатических узлов</li> <li>• Лучевая диагностика не рекомендуется, если нет симптомов</li> </ul>	Нет	Да (при толщине опухоли 0,8 мм и более)	Нет
<b>IIA</b>	Да	<ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗИ регионарных лимфатических узлов</li> <li>• Лучевая диагностика рекомендуется в полном объеме</li> </ul>	Нет	Да	Нет
<b>IIB, IIC, III</b>	Да	<ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗИ регионарных лимфоузлов</li> <li>• Лучевая диагностика в полном объеме</li> <li>• МРТ головного</li> </ul>	Общий и биохимический анализы крови при необходимости	Да (для стадии IIB, IIC)	тест на мутацию BRAF обязателен (для стадии III)

<sup>3</sup> С учетом данных гистологического заключения и клинического осмотра.

<sup>4</sup> Проводится в отдельных центрах. Процедура должна быть выполнена не позднее 3 месяцев после установления диагноза.

		мозга с в/в контрастом (для стадии III)			
IV	Да	<ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗИ регионарных лимфоузлов</li> <li>• Лучевая диагностика в полном объеме</li> <li>• МРТ головного мозга с в/в контрастом</li> </ul>	1. ЛДГ 2. Общий и биохимический анализы крови	Не применимо	тест на мутацию BRAF обязателен (при меланоме кожи), при отсутствии мутации в гене BRAF – тест на мутацию в гене SKIT

- При подтверждении диагноза меланомы кожи по данным биопсии рекомендованные диагностические мероприятия суммированы в таблице 7 [45-50].

**Уровень убедительности рекомендаций** – С (уровень достоверности доказательств - IV)

- До морфологического подтверждения диагноза инструментальная диагностика не рекомендуется, если только интеркуррентная патология или общее состояние пациента не требует ее для безопасного проведения биопсии [20].

**Уровень убедительности рекомендаций** – С (уровень достоверности доказательств - IV)

*Комментарий:* План лечения и обследований не следует составлять до получения данных гистологического исследования.

- Рекомендуется выполнять оптимальный объем лучевой диагностики: для оценки состояния органов грудной, брюшной полости и малого таза - компьютерную томографию органов грудной, брюшной полости и малого таза. Внутривенное контрастирование следует проводить во всех случаях, если не выявлены противопоказания к введению йодосодержащих контрастирующих препаратов. В этом случае КТ с внутривенным контрастированием допускается заменить на МРТ с внутривенным контрастированием. Альтернативной может быть ПЭТ-КТ с ФДГ в режиме «все тело» [51-54].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - IIa)

*Комментарий:* если оптимальный вариант лучевой диагностики не может быть проведен в течение 4 недель после установки диагноза, то КТ органов грудной полости допускается заменить на рентгенографию органов грудной полости, а КТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастом – на УЗИ органов брюшной полости и малого таза [55].

- Для исключения метастатического поражения головного мозга рекомендуется использовать МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием, за исключением случаев, когда проведение МРТ противопоказано. В таком случае исследование может быть заменено на КТ головного мозга с внутривенным контрастированием [56-58].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - IIa).

*Комментарий:* в случае невозможности выполнить МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием (срок ожидания очереди на исследование более 1 мес.) допускается выполнить КТ головного мозга с внутривенным контрастированием. Выполнение КТ головного мозга без внутривенного контрастирования не рекомендуется.

- Рекомендуется выполнить МРТ головного мозга в течение 2 месяцев после гистологического подтверждения диагноза «меланома кожи» стадия IIb и выше [58].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - IIb)

- Рекомендуется выполнить остеосцинтиграфию при подозрении на метастатическое поражение костей скелета. [20]

**Уровень убедительности рекомендаций - С** (уровень достоверности доказательств - IV).

- Рекомендуется выполнить биопсию под контролем УЗИ/КТ при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения. . [20]

**Уровень убедительности рекомендаций - С** (уровень достоверности доказательств - IV).

### **2.5 Биопсия**

- Для подтверждения диагноза, а также составления дальнейшего плана обследований и лечения, возможно на первом этапе использование эксцизионной биопсии подозрительного пигментного образования с отступом не более 5 мм (приемлемый отступ от 1-3 мм (0,1 - 0,3см)). Всегда следует отдавать предпочтение биопсии на всю толщину кожи (будь то эллиптическая эксцизия или инцизионная панч-биопсия) в сравнении с плоскостной (бритвенной) резекцией в том числе экзофитных образований [8].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - IIa)

- Рекомендуется ориентировать разрезы кожи в направлении ближайшего лимфатического коллектора параллельно лимфатическим сосудам кожи (а не по кожным линиям или естественным складкам), так, чтобы повторное иссечение рубца (если оно потребуется) могло быть выполнено без затруднений[20, 30-37].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - IIa)

***Комментарий:** Эксцизионная биопсия подозрительного плоского пигментного образования кожи может быть безопасно выполнена с использованием местной инфильтрационной анестезии. При этом рекомендуется избегать повреждений удаляемого новообразования до его иссечения [8, 30, 31, 33-36].*

- В случае подтверждения диагноза меланомы кожи рубец после биопсии иссекается с большим отступом в сроки до 4-8 недель в зависимости от гистологических характеристик опухоли (см. раздел 3.1 «Лечение локальных стадий заболевания (I-II)») [20].

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств - Ib)

- Рекомендуется проводить гистологическое исследование хирургически удаленного опухолевого препарата, при этом в морфологическом заключении рекомендуется отразить следующие параметры[59-69].

**Обязательные характеристики:**

1. определение максимальной толщины опухоли в мм по Бреслоу;
2. определение уровня инвазии по Кларку;
3. указание о наличии или отсутствии изъязвления первичной опухоли;
4. определение митотического индекса (количество митозов на 1 мм<sup>2</sup>) при толщине опухоли до 1 мм включительно;
5. оценка периферического и глубокого краев резекции на наличие опухолевых клеток
6. наличие транзиторных или сателлитных метастазов.

**Дополнительные характеристики:**

1. локализация опухоли
2. наличие или отсутствие спонтанной регрессии
3. нейротропизм;
4. десмоплазия;
5. лимфоидная инфильтрация
6. гистологический подтип
7. ангиолимфатическая инвазия

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – III).

**2.6 Иная диагностика**

- При меланоме кожи и метастазах меланомы без выявленного первичного очага рекомендуется выполнить анализ биоптата опухоли (или ранее удаленных л/у или первичной опухоли [если материал удовлетворяет требованиям лаборатории для достоверного определения наличия или отсутствия молекулярно-генетических изменений]) на мутацию в гене BRAF (15 экзон), если диагностированы или заподозрены отдаленные метастазы меланомы, это может повлиять на выбор таргетного агента в лечении метастатического процесса [20, 70-79].

**Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – Ib)

- При отсутствии мутации в гене BRAF рекомендуется выполнить анализ биоптата опухоли на мутацию в гене *c-Kit* (экзоны 8,9,11,13,15,18), если диагностированы или заподозрены отдаленные метастазы меланомы, это может повлиять на выбор таргетного агента в лечении метастатического процесса [80-86].

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – Па).

- При меланоме слизистых оболочек рекомендуется выполнить анализ биоптата опухоли на мутацию в гене *c-Kit* (экзоны 8,9,11,13,15,18), если диагностированы или заподозрены отдаленные метастазы меланомы, это может повлиять на выбор таргетного агента в лечении метастатического процесса [80-86]. При отсутствии мутации в гене *c-Kit* рекомендуется выполнить анализ биоптата опухоли на мутацию в гене BRAF (15 экзон).

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – Па).

### 3. Лечение

- Рекомендуется рассматривать хирургическое вмешательство как основной метод радикального лечения больных меланомой кожи 0-III стадии [20, 70, 87-104].

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств - Ia)

*Комментарии: по показаниям дополнительно проводится адъювантная терапия (см. раздел 3.3 «Рекомендации по проведению адъювантной терапии меланомы кожи»).*

#### 3.1 Лечение локальных стадий заболевания (I-II)

- Рекомендуется выполнять радикальное иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей как основой этап лечения локальной меланомы кожи [90-92, 94, 96, 98, 102, 105-107].

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств - Ia).

- Выбор хирургического отступа формируется на основании результатов морфологического исследования, а именно толщины опухоли. В настоящее время при уже установленной стадии рекомендуется выполнять следующие отступы [90-92, 94, 96, 98, 102, 105-107]:

— 0,5 см для меланомы *in situ*;

— 1,0 см при толщине опухоли по Бреслоу  $\leq 2$  мм;

— 2,0 см при толщине опухоли  $> 2$  мм.

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств - Ib)

*Комментарии:* Модифицированные варианты резекции с меньшими отступами возможны для сохранения функции органа при меланоме кожи пальцев или кожи ушной раковины [100, 108-111].

- Рекомендуется для определения толщины опухоли на первом этапе использовать эксцизионную биопсию пигментного образования с отступом не более 0,5 см. В случае подтверждения диагноза меланомы кожи рубец после биопсии иссекается с большим отступом в сроки 4-8 недели (см также раздел 2.5. «Биопсия») [90-92, 94, 96, 98, 102, 105-107].

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств - Ib)

- Если эксцизионная биопсия не проводится из-за очевидности диагноза, отступы от видимых краев опухоли не рекомендуется 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) [90-92, 94, 96, 98, 102, 105-107].

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств - Ib)

- Если после иссечения первичной опухоли в краях резекции обнаруживаются опухолевые клетки при инвазивной или десмопластической меланоме, а рerezекция не представляется возможной, рекомендуется проведение адьювантной лучевой терапии на зону первичной опухоли (послеоперационный рубец). Проведение дистанционной



лучевой терапии возможно различными режимами: 60-66Гр за 30-33 фракции за 6-7 недель; 48Гр за 20 фракций за 4 недели) [112-115].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - III)

- В случае невозможности выполнения хирургического иссечения первичной опухоли из-за наличия выраженных сопутствующих заболеваний рекомендуется проведение локальной лучевой терапии в следующих режимах: 64-70Гр за 32-35 фракций за 6-7 недель, 50-57,5Гр за 20-23 фракции за 4 – 5 недель [116].
- Не рекомендуется рутинное выполнение профилактической лимфаденэктомии или проведение предоперационной лучевой терапии как на регионарные лимфатические узлы, так и на область первичной опухоли [117, 118].

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств - Ia).

- Рекомендуется выполнять биопсию сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) при толщине первичной опухоли > 0,8 мм по Бреслоу [104, 119-126].

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств - Ia).

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

- Вопрос о выполнении лимфодиссекции в случае обнаружения микрометастазов в сторожевом лимфатическом узле следует тщательно обсудить с пациентом, взвесив потенциальные риски такой операции и ожидаемую пользу с учетом данных исследования MSLT-II [127]. Альтернативой выполнения безотлагательной лимфодиссекции может стать тщательное наблюдение за регионарным лимфоколлектором при помощи экспертного ультразвукового исследования. [127].

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств - Ia).

- Особое внимание рекомендуется уделить морфологическому исследованию удаленного сторожевого лимфатического узла (узлов) при БСЛУ: настоятельно рекомендуется выполнить как можно больше срезов, а также помимо окраски гематоксилином и эозином использовать иммуногистохимическое окрашивание на меланома-специфические маркеры (Melan A, Тирозиназа, S100, HMB45 или SOX-10). Иммуногистохимическое окрашивание рекомендуется рутинно выполнять в том числе и при отсутствии признаков метастатического поражения по данным окрашивания гематоксилином и эозином [128-131].

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств - Ib).

- В отсутствие возможности выполнения БСЛУ рекомендуется максимально тщательно исследовать регионарные лимфоузлы, используя УЗИ для навигации на подозрительный лимфатический узел с последующей тонкоигольной пункцией и цитологическим исследованием [132-136].

**Уровень убедительности рекомендаций - С** (уровень достоверности доказательств - IV).

### **3.2 Лечение больных меланомой кожи резектабельной III стадии**

*Пациенты с меланомой кожи III стадии представляют собой неоднородную группу пациентов с точки зрения лечебной тактики. С практической точки зрения следует различать резектабельный процесс и нерезектабельный местнораспространенный процесс (включая конгломераты лимфоузлов и/или транзитные или сателлитные метастазы - клинические варианты IIIB или IIIC/D стадии). Рекомендации по лечению больных нерезектабельной меланомой кожи IIIC/D будут рассмотрены в разделе 3.4 “Лечение больных метастатической и нерезектабельной меланомой кожи (IIIC/D нерезектабельная — IV)”.*

- Рекомендуется выполнить адекватное иссечение первичной опухоли (если не было выполнено ранее) (см. раздел 3.1) [90-92, 94, 96, 98, 102, 105-107].

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств - Ia).

- Рекомендуется выполнять регионарную лимфаденэктомию всем пациентам с резектабельной меланомой кожи III стадии [137-140].

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств - Ib).

- При проведении лимфаденэктомии больным меланомой кожи III стадии рекомендуется выполнять максимально полное удаление клетчатки анатомической области, в лимфатических узлах которой выявлены метастазы меланомы (например, Ib-V клетчатки шеи (Ia - по показаниям), I-III уровни клетчатки подмышечной области, поверхностные и глубокие паховые лимфатические узлы) [137-140].

**Уровень убедительности рекомендаций – В** (уровень достоверности доказательств - Ib).

***Комментарий:** при клинически определяемом поражении глубоких паховых лимфатических узлов большое внимание следует уделить наружным подвздошным лимфатическим узлам. Некоторые исследователи в случае массивного поражения глубоких паховых лимфатических узлов (более 3) или поражении узла Пирогова-Розенмюллера-Клоке рекомендуют расширять объем операции до удаления ипсилатеральных наружных подвздошных лимфатических узлов, так как частота их поражения может достигать до 20-24% [141].*

- Рекомендуется определять следующие параметры при гистологическом исследовании метастазов меланомы в регионарные лимфоузлы [20, 63, 142]:
  - 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).

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - III).

- Рекомендуется предлагать пациентам после радикальной лимфаденэктомии при отсутствии противопоказаний адъювантную лекарственную терапию, информируя

пациента о потенциальных преимуществах и ограничениях данного метода лечения (см. раздел 3.3) [143-148].

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств - Ia).

- Рекомендуется предлагать пациентам с высоким риском регионарного рецидива после радикальной лимфаденэктомии при отсутствии противопоказаний профилактическую послеоперационную лучевую терапию на область пораженного лимфоколлектора, информируя пациента о потенциальных преимуществах и ограничениях данного метода лечения [149, 150].

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств - Ib).

*Комментарий:* по данным проведенных исследований послеоперационная лучевая терапия снижает риск регионарного рецидива у больных с высоким риском, но не оказывает влияния на общую выживаемость [150]. К факторам высокого риска регионарного рецидива относят:

- поражение 1 и более околоушного лимфатического узла, 2 и более шейных или подмышечных лимфатических узлов (или при размерах лимфатического узла более 3см), 3 и более пахово-бедренных лимфатических узлов (или при их размерах более 4 см);
- прорастание метастаза за пределы капсулы лимфатического узла [150, 151] [152].

Адьювантная дистанционная лучевая терапия проводится в следующих режимах: 50-66 Гр за 25-33 фракций за 5-7 недель [153]; 48Гр за 20 фракций за 4 недели [150]. Использование новых методик дистанционной лучевой терапии - таких как IMRT, VMAT – позволяет снизить повреждение здоровых тканей [154, 155].

При наличии нерезектабельных метастазов в регионарные лимфатические узлы возможно проведение паллиативной лучевой терапии на эту область. Используются различные режимы лечения, например: 48Гр за 20 фракций за 4 недели, 50-55Гр за 20-22 фракции за 4-5 недель [156].

### **3.3 Рекомендации по проведению адъювантной терапии меланомы кожи**

- Для определения показаний к назначению адъювантной терапии рекомендуется оценить риск прогрессирования и смерти от меланомы кожи после радикального хирургического лечения. Для оценки риска рекомендуется использовать классификацию TNM AJCC/UICC 8 пересмотра, которая включает в себя основные прогностические факторы (см. раздел 6) [142, 157].

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств – Ia).

**Таблица 8. Рекомендуемые режимы адъювантной терапии меланомы кожи в зависимости от стадии заболевания<sup>1</sup>.**

<i>Стадия</i>	<i>Наличие мутации в гене BRAF V600</i>	<i>Оптимальные режимы</i>	<i>Режимы, предлагаемые при отсутствии оптимальных</i>
IIb, IIc	Вне зависимости от статуса	Интерферон альфа 2b 3 – 5 млн * 3 р/нед * 12 мес. <sup>2</sup>  ИЛИ Интерферон альфа 2 b 20 млн Ед/м2 день 1-5 * 4 нед, далее, интерферон альфа 2 b 10 млн Ед/м2 день 3 р/нед * 11 мес <sup>2</sup> [143-148]	Наблюдение
IIIa	BRAF V600 mut	Дабрафениб 150 мг 2 р/сут внутрь + траметиниб 2 мг 1 р/су внутрь * 12 мес.[158]  ИЛИ Пембролизумаб 2 мг/кг (но не более 200 мг) в/в * 1 р/21 день * 12 мес. <sup>3</sup> [159]	Интерферон альфа 2b 3 – 5 млн * 3 р/нед * 12 мес <sup>2</sup> .  ИЛИ Интерферон альфа 2b 20 млн Ед/м2 день 1-5 * 4 нед, далее интерферон альфа 2 b 10 млн Ед/м2 день 3 р/нед * 11 мес <sup>2</sup>
IIIa	BRAF WT	Пембролизумаб 2 мг/кг (но не более 200 мг) в/в * 1 р/21 день * 12 мес. <sup>3</sup> [159]	Интерферон альфа 2b 3 – 5 млн * 3 р/нед * 12 мес <sup>2</sup>
IIIb, IIIc/D	BRAF V600 mut	Дабрафениб 150 мг 2 р/сут внутрь + траметиниб 2 мг 1 р/сут внутрь * 12 мес.	Интерферон альфа 2b 3 – 5 млн * 3 р/нед * 12 мес <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Пациентам всех групп следует предлагать участие в клинических исследованиях при наличии такой возможности.

<sup>2</sup> Адъювантная терапия интерфероном альфа имеет преимущества у больных с изъязвленной первичной меланомой кожи

<sup>3</sup> Назначение адъювантной терапии пембролизумабом должно проводиться по решению врачебной комиссии.

		[158]  ИЛИ Пембролизумаб 2 мг/кг (но не более 200 мг) в/в * 1 р/21 день * 12 мес. <sup>3</sup> [159] Ниволумаб 3 мг/кг (но не более 240 мг) каждые 2 недели в/в кап *12 мес. (или Ниволумаб 480мг в/в каждые 4 недели)[160]	[143-148]
IIIB, IIIC/D	BRAF V600 WT	Пембролизумаб 2 мг/кг (но не более 200 мг) в/в * 1 р/21 день * 12 мес. <sup>3</sup> [159]  Ниволумаб 3 мг/кг (но не более 240 мг) каждые 2 недели в/в кап *12 мес. (или Ниволумаб 480мг в/в каждые 4 недели) [160]	Интерферон альфа 2b 3 – 5 млн * 3 р/нед * 12 мес <sup>2</sup>  ИЛИ Интерферон альфа 2b 20 млн Ед/м2 день 1-5 * 4 нед, далее, интерферон альфа 2 b 10 млн Ед/м2 день 3 р/нед * 11 мес <sup>2</sup> [143-148]
IV (после удаления всех метастатических узлов.)		Ниволумаб 3 мг/кг (но не более 240 мг) каждые 2 недели в/в кап *12 мес. (или Ниволумаб 480мг в/в каждые 4 недели) [160]	Наблюдение

- Рекомендуется предлагать пациентам с высоким и промежуточным риском прогрессирования после радикального хирургического лечения (т. е. больными со стадиями IIВ–III, а также после полного удаления всех отдаленных метастазов (IVстадия) при отсутствии противопоказаний предлагать адъювантную лекарственную терапию (см. табл. 8), информируя пациента о потенциальных преимуществах и ограничениях данного метода лечения) [143–148].

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств – Ia).

- Для пациентов, радикально оперированных по поводу отдаленных метастазов меланомы кожи, в настоящее время разработана терапия блокаторами PD1. Рекомендовано проводить таким пациентам адъювантное лечение блокаторами PD1, при наличии противопоказаний альтернативой может быть динамическое наблюдение или участие в клинических исследованиях (если таковые имеются) [20, 70, 160].

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств - Ib).

- Не рекомендуется проводить адъювантную терапию больным меланомой кожи благоприятного прогноза, имеющим низкий риск прогрессирования заболевания (IA, IB, IIA стадии) [161, 162].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств – Па).

- Не рекомендуется проводить адъювантную терапию больным меланомой кожи, у которых риски, связанные с развитием нежелательных явлений на фоне применения адъювантной терапии, перевешивают ожидаемую пользу [163-166].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств – Па).

**Комментарий:** Учитывая, что проведение иммунотерапии ИФН альфа\*\* сопряжено с известными рисками нежелательных явлений, следует выделить группу пациентов, которым это лечение противопоказано. После анализа данных литературы эксперты пришли к выводу, что риск превосходит пользу от назначения ИФН альфа\*\* в следующих случаях (но не ограничивается ими) [163-166]:

- Тяжелая депрессия
- Цирроз печени любой этиологии
- Аутоиммунные болезни<sup>4</sup>
- Выраженная (степ. 3-4 по STCAE ver. 3.0[167]) органная недостаточность (сердечная, печеночная, почечная и др.)
- Беременность или планируемая беременность
- Псориаз
- Неспособность пациента адекватно выполнять назначения врача

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

Данные по безопасности и эффективности адъювантного применения ИФН альфа\*\* при меланоме кожи у лиц моложе 18 лет ограничены единичными

---

<sup>4</sup> За исключением случаев аутоиммунного тиреоидита с исходом в первичный гипотиреоз и полной лекарственной компенсацией. Если на фоне лечения интерфероном не удастся добиться компенсации функции щитовидной железы, то ИФН следует отменить.

наблюдениями, поэтому эксперты не рекомендуют назначать ИФН альфа данной категории больных.

- Рекомендовано начинать адъювантную иммунотерапию в сроки не позже 3 месяцев с момента хирургического лечения после полного заживления послеоперационной раны. Не рекомендуется начинать адъювантное лечение в том случае, если с момента операции прошло более 3 месяцев [158] [159] [160].

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств - IB).

- В рандомизированных исследованиях не было показано преимуществ прерывистых режимов назначения интерферона альфа, потому они *не* рекомендуются к использованию в рутинной практике [163, 168].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - III).

- По данным многочисленных международных исследований применение химиотерапии в адъювантном режиме после радикального лечения меланомы кожи IIb-III стадии не приносит клинической пользы [169-176]. *Не* рекомендуется использовать химиотерапию в рутинной практике для адъювантного лечения меланомы кожи.

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств - Ia).

- Не рекомендуется использовать индукторы ИФН, другие интерфероны (бета и гамма) в адъювантном режиме при меланоме кожи. Имеющиеся данные клинических исследований свидетельствуют об отсутствии эффективности интерферона гамма\*\* в адъювантном режиме [177], относительно других препаратов имеющихся научных данных недостаточно для их безопасного применения.

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - IIa)

**Комментарий:** имеются также сведения об улучшении времени до прогрессирования при применении пегилированного интерферона альфа\*\* в режиме пег-ИФН альфа 6 мкг/кг 1 раз в нед \* 4 нед, далее 3 мкг/кг \* 1 раз в нед \* 23 мес. Данный режим также не имеет преимуществ в отношении общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования перед низкодозным режимом, но обладает значимой токсичностью [178]. В этой связи препарат не рекомендован для рутинного применения для адъювантной терапии меланомы кожи.

В настоящее время не существует доказательств преимущества высоких доз ИФН альфа\*\* перед низкими, полученных в результате их прямого сравнения [145, 179]. При



*принятии решения следует также учесть мнение пациента и доступность препаратов ИФН альфа\*\* для проведения лечения.*

### **3.4 Лечение больных метастатической и нерезектабельной меланомой кожи (III/D нерезектабельная -IV)**

#### **3.4.1. Общие принципы выбора терапии первой линии у больных метастатической или неоперабельной меланомой кожи**

- Рекомендуется выполнить оценку состояния пациента по шкале ВОЗ/ECOG (см. Приложение Г), наличия сопутствующей патологии, ожидаемой продолжительности жизни [180].

**Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – Ia).

- Рекомендуется провести молекулярно-генетическое исследование опухоли на наличие мутаций в 15 экзоне гена BRAF. Для исследования может быть использован архивный опухолевый материал или свежий материал, который можно получить при биопсии (открытой, толстоигольной [кор-биопсии] и др.) в случае, если это повлияет на выбор дальнейшей тактики лечения [20, 70, 71].

**Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – Ia).

- При отсутствии мутации в гене BRAF (“дикий тип”) рекомендуется выполнить анализ биоптата опухоли на мутацию в гене *c-Kit* (экзоны 8,9,11,13,15,18), если это может повлиять на выбор таргетного агента в лечении метастатического процесса [81, 181-187].

**Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – Ia)

- При отсутствии возможности выполнить молекулярно-генетическое исследование опухоли на наличие мутации в гене BRAF (или *c-Kit*) в течение 4 недель после установления диагноза метастатической меланомы (отсутствует материал для анализа, нет соответствующего оборудования в учреждении и т.д.) при отсутствии других противопоказаний рекомендуется начинать терапию пациенту в соответствии с разделом 3.4.4 настоящих рекомендаций.

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – IV)

#### **3.4.2. Выбор терапии первой линии у больных метастатической или неоперабельной меланомой кожи с мутацией в гене BRAF**

- У пациентов с мутацией в гене *BRAF* в первой линии терапии рекомендуется использовать либо комбинацию ингибиторов BRAF и MEK, либо комбинированное лечение анти-PD1 +

anti-CTLA4, либо монотерапию анти-PD1. При недоступности комбинированного лечения ингибиторами BRAF и MEK или анти-PD1 возможно проведение монотерапии ингибиторами BRAF [77, 78, 188-196]. Лечение проводится до прогрессирования заболевания или развития выраженных некупируемых токсических явлений. Режимы применения приведены в таблице 9 и 10.

**Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – Ia)

**Комментарий:** У пациентов с большой опухолевой массой и высокой скоростью прогрессирования заболевания следует отдавать предпочтение комбинации ингибиторов BRAF и MEK.

**Таблица 9. Режимы назначения ингибиторов BRAF и MEK**

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни, режим
Комбинированная терапия [77, 78]	Вемурафениб	960 мг 2 раза в день	внутри	ежедневно	длительно
	Кобиметиниб	60 мг 1 раз в сутки	внутри	с 1 по 21 день, 7 дней перерыв	длительно
Комбинированная терапия [188]	Дабрафениб**	150 мг 2 раза в день	внутри	ежедневно	длительно
	Траметиниб**	2 мг 1 раз в сутки	внутри	ежедневно	длительно
Монотерапия [197, 198]	Вемурафениб	960 мг 2 раза в день	внутри	ежедневно	длительно
Монотерапия [199] [73]	Дабрафениб**	150 мг 2 раза в день	внутри	ежедневно	длительно

- Не рекомендуется проводить терапию ингибиторами BRAF или комбинацией ингибиторов BRAF и MEK пациентам с неизвестным статусом опухоли в отношении мутации в гене BRAF, так как имеются сведения о возможности парадоксальной активации ERK-сигнального пути и ускорения роста опухоли при применении ингибиторов BRAF на клеточных линиях без мутации в гене BRAF [200, 201].

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – III)

- Не рекомендуется комбинирование ингибитора BRAF и ингибитора MEK разных производителей, так как такие комбинации изучены недостаточно.

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – IV).

- Учитывая особый профиль дерматологических нежелательных явлений ингибиторов BRAF и MEK, в частности риск развития плоскоклеточного рака и других опухолей кожи, на фоне 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 или комбинацией ингибиторов BRAF и MEK может быть продолжена без перерыва в лечении и/или без редукции дозы препарата [202].

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – III).

- При проведении ингибиторами BRAF или комбинацией ингибиторов BRAF и MEK оценку эффекта лечения рекомендовано проводить каждые 8-10 недель, не допуская перерывов в приеме препарата на период оценки эффекта лечения. Для оценки эффекта терапии рекомендуется использовать оценку общего состояния пациента и методы лучевой диагностики (см. таблицу 7, раздел 2.4) а также стандартные критерии ответа на цитостатическую терапию (RECIST 1.1 или ВОЗ) [77, 203, 204].

**Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – Ib)

- При наличии признаков прогрессирования заболевания на фоне применения ингибиторов BRAF или комбинации ингибиторов BRAF и MEK, или появления признаков непереносимости такой терапии, при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0-2) и ожидаемой продолжительности жизни более 3 мес. рекомендуется перевести пациента на терапию модуляторами иммунологического синапса – блокаторами рецептора PD1 или комбинацию блокатора PD1 и CTLA4 [189-196, 205]. Режимы применения приведены в таблице 10.

**Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – Ib)**Таблица 10. Режимы применения блокаторов рецепторов PD1**

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим
Монотерапия [189-191]	Ниволумаб**	3 мг/кг массы тела (но не	в/в капельно	1 раз в 14 дней	длительно

		более 240 мг) ИЛИ 240 мг [206]	30-60 мин		
	Ниволумаб**	480 мг	в/в капельно 30-60 мин	1 раз в 28 дней	длительно
Монотерапия [192-195]	Пембролизумаб**	2 мг/кг массы тела (но не более 200 мг)	в/в капельно 30 мин	1 раз в 21 день	длительно
Комбинированная терапия anti- CTLA4+anti-PD1 [196]	Ниволумаб** (в один день с ипилимумабом)	1 мг/кг	в/в капельно 30 минут	1 раз в 21 день	суммарно не более 4 введений
	Ипилимумаб (в один день с ниволумабом)	3мг/кг	в/в капельно 30 минут	1 раз в в 21 день	суммарно не более 4 введений
	Поддерживающая фаза: Ниволумаб	3 мг/кг (но не более 240 мг)	в/в капельно	1 раз в 14 дней	длительно

- При наличии признаков прогрессирования заболевания на фоне применения ингибиторов BRAF переключение пациентов на комбинированную терапию *не* рекомендуется, так как вероятность получить ответ на лечение остается низкой, а медиана времени до прогрессирования не превышает 3 месяцев [76].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - III).

- При наличии признаков прогрессирования заболевания на фоне применения одного из ингибиторов BRAF или одной из комбинаций ингибитора BRAF и MEK (см. таблицу 9) не рекомендуется переключать пациентов на другой ингибитор BRAF или другую комбинацию ингибитора BRAF и MEK. Имеющиеся преclinical данные позволяют предположить аналогичные механизмы действия и формирования резистентности к вемурафенибу/кобиметинибу и дабрафенибу\*\*/траметинибу\*\* [207, 208]. Сведения о наличии клинической эффективности подобного переключения также отсутствуют.

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - III).

- При медленно прогрессирующей метастатической и/или местнораспространенной меланоме (III неоперабельная - IV стадии) у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 6 мес. при отсутствии противопоказаний, независимо от статуса мутации BRAF, рекомендуется использование препарата ипилимумаб после прогрессирования болезни на фоне стандартной терапии (блокаторы рецептора PD1, ингибиторы BRAF,

комбинация ингибиторов BRAF и MEK,) или в случае ее непереносимости [209-211]. Режим применения приведен в таблице 11.

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств - Ib)

**Комментарий:** Ипилимумаб является ингибитором антигена 4 цитотоксического Т-лимфоцита (CTLA 4) и относится к категории иммуно-онкологических препаратов. Ипилимумаб используется в дозе 3 мг/кг в/в в виде 90-минутной инфузии каждые 3 недели (1, 4, 7 и 10-я недели, всего 4 введения (объединенный анализ данных продемонстрировал 17%-ный показатель 7-летней общей выживаемости среди всех пациентов с метастатической и/или местнораспространенной формой меланомы, получавших ипилимумаб). Первое контрольное обследование рекомендуется проводить на 12 неделе от начала лечения (при отсутствии клинических признаков выраженного прогрессирования). Учитывая возможность развития аутоиммунных нежелательных явлений (диарея, колит, гепатит, эндокринопатии, дерматит) необходимо их своевременное выявление и активное лечение в соответствии с общепринятыми алгоритмами.

**Таблица 11. Режим применения блокатора рецептора CTLA4 при меланоме кожи**

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим
Монотерапия [209-211]	ипилимумаб	3 мг/кг массы тела	в/в капельно 90 мин	1 раз в 21 день	максимум 4 введения

- При невозможности проведения терапии (или сроками ожидания начала такой терапии более 1 мес.) ингибиторами BRAF или комбинацией ингибиторов BRAF и MEK или ингибиторами рецепторов PD1 или CTLA4 в первой или во второй линии у пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой и мутацией в гене BRAF в опухоли при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0-2) и ожидаемой продолжительности жизни более 3 мес. рекомендуется проведение цитотоксической химиотерапии [212-220]. Наиболее распространенные режимы химиотерапии (монотерапия или комбинации) приведены в таблице 12.

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - III).

**Комментарий:** Данный вид лечения менее эффективен в отношении увеличения общей продолжительности жизни, времени до прогрессирования, частоты объективных ответов на лечение и, в большинстве случаев сопровождается более выраженными нежелательными реакциями в сравнении с ингибиторами BRAF или комбинацией ингибиторов BRAF и MEK, или ингибиторами рецепторов PD1 или CTLA4. В этой связи следует избегать применения химиотерапии в первой линии лечения больных метастатической или нерезектабельной меланомой и мутацией в гене BRAF всегда, когда это возможно.

**Таблица 12. Режимы химиотерапии, имеющие распространение при метастатической меланоме кожи**

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни, режим	ссылка
Монотерапия	<i>Дакарбазин**</i>	1000 мг/м <sup>2</sup>	в/в	1-й	21–28	[212-214]
Монотерапия	<i>Дакарбазин**</i>	250 мг/м <sup>2</sup>	в/в	1-й – 5-й	21–28	
Монотерапия	<i>Темозоломид**</i>	200 мг/м <sup>2</sup>	внутри или в/в	1-й – 5-й	28	[215]
Монотерапия	<i>Арабинопиранозилметил нитрозомочевина</i>	1000 мг	в/в медленно	день 1-3	28-35	[216]
Монотерапия	<i>Ломустин**</i>	80 мг/м <sup>2</sup>	внутри	день 1	21	[221, 222]
Комбинация	<i>Цисплатин**</i>	20 мг/м <sup>2</sup>	в/в	1-4	28	[219, 220]
	<i>Винбластин#</i>	2 мг/м <sup>2</sup>		1-4		
	<i>Дакарбазин**</i>	800 мг/м <sup>2</sup>		1		
Комбинация	<i>Паклитаксел#</i>	175-225 мг/м <sup>2</sup>	в/в	1	21	[217, 218, 223]
	<i>Карбоплатин#</i>	AUC=5-6		1		

- При проведении химиотерапии оценку эффекта лечения рекомендовано проводить после каждого 2-3-го цикла (каждые 7-12 недель). Для оценки эффекта терапии рекомендуется использовать оценку общего состояния пациента и методы лучевой диагностики (см.

таблицу 7, пункт 2.4) а также стандартные критерии ответа на цитостатическую терапию (RECIST 1.1 или ВОЗ) [203, 204].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - III)

### 3.4.3. Выбор терапии первой линии у больных метастатической или неоперабельной меланомой кожи с мутацией в гене *c-Kit*

- У пациентов с мутацией в гене *c-Kit* в качестве терапии первой линии рекомендована либо монотерапия анти-PD1, комбинацией анти-CTLA4+анти-PD1, либо ингибитором *c-Kit* иматинибом#. Лечение иматинибом# проводится до прогрессирования заболевания или развития выраженных некупируемых редукцией дозы токсических явлений. Режимы применения приведены в таблице 13 [224].

**Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – Ib).

**Таблица 13. Режим применения иматиниба# при меланоме кожи**

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим
Монотерапия	Иматиниб#	400 мг 2 р/сут.	внутри	ежедневно	длительно

- Оценку эффекта терапии иматинибом рекомендовано проводить не реже 1 раза через каждые 8-10 недель терапии, не допуская перерывов в приеме препарата на период оценки эффекта. Для оценки эффекта терапии рекомендуется использовать оценку общего состояния пациента и методы лучевой диагностики (см. таблицу 7, раздел 2.4), а также стандартные критерии ответа на цитостатическую терапию (RECIST 1.1 или ВОЗ) [203, 204].

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – III).

- Не рекомендуется проводить терапию иматинибом# пациентам с неизвестным статусом опухоли в отношении мутации в гене *c-Kit*, так как сведения о клинической пользе от применения иматиниба# у больных без активирующей мутации в гене *c-Kit* отсутствуют [225-228].

**Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – Ib).



- При наличии признаков прогрессирования заболевания на фоне применения иматиниба#, при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0-2) и ожидаемой продолжительности жизни более 3 мес. рекомендуется проводить терапию модуляторами иммунологического синапса – блокаторами рецептора PD1 [229, 230]. Режимы применения приведены в таблице 10.

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – III).

- При невозможности проведения терапии (или сроками ожидания начала такой терапии более 1 мес.) иматинибом# или ингибиторами рецепторов PD1 или CTLA4 в первой или во второй линии у пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой с мутацией в гене *c-Kit* в опухоли при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0-2) и ожидаемой продолжительности жизни более 3 мес. возможно проведение цитотоксической химиотерапии [212-220]. Наиболее распространенные режимы химиотерапии (монотерапия или комбинации) приведены в таблице 12.

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - III).

*Комментарий:* Данный вид лечения менее эффективен в отношении увеличения общей продолжительности жизни, времени до прогрессирования, частоты объективных ответов на лечение и, в большинстве случаев, сопровождается более выраженными нежелательными реакциями в сравнении с ингибиторами *c-Kit* или ингибиторами рецепторов PD1 или CTLA4. В этой связи следует избегать применения химиотерапии в первой линии лечения больных метастатической или нерезектабельной меланомой и мутацией в гене *c-Kit* всегда, когда это возможно.

#### **3.4.4. Выбор терапии первой линии у больных без мутаций в генах BRAF или *c-Kit***

- У больных без мутаций в генах BRAF или *c-Kit* при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0-2) и ожидаемой продолжительности жизни более 3 мес. оптимальным вариантом терапии следует считать модуляторы иммунологического синапса – комбинацию блокаторов рецептора PD1 и рецептора CTLA4 или монотерапию блокаторами рецептора PD1 [190-194, 231, 232]. Стандартные режимы применения приведены в таблице 10.

**Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – Ib).

- При очевидном прогрессировании болезни на фоне терапии блокаторами рецепторов PD1 (см. также раздел 3.4.5 и таблицу 14) у пациентов с ожидаемой продолжительностью

жизни не менее 6 мес. при отсутствии противопоказаний, независимо от статуса мутации BRAF, рекомендуется использование препарата ипилимумаб [233]. Режим применения приведен в таблице 11.

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – IIb).

- При очевидном прогрессировании болезни на фоне терапии одним из блокаторов рецептора PD1 не рекомендуется применять другой блокатор рецепторов PD1. Имеющиеся преклинические данные позволяют предположить аналогичные механизмы действия и формирования резистентности к ниволумабу\*\* и пембролизумабу\*\*. Сведения о наличии клинической эффективности подобного переключения также отсутствуют.

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – IV).

- При очевидном прогрессировании болезни на фоне терапии одним из блокаторов рецептора PD1 в настоящее время нет достаточных оснований для переключения пациентов на комбинацию анти-CTLA4+анти-PD1. Рекомендуется рассмотреть возможность монотерапии анти-CTLA4 [234].

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – III).

- При невозможности проведения терапии (или сроками ожидания начала такой терапии более 1 мес.) ингибиторами рецепторов PD1 или CTLA4 в первой или во второй линии у пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой без мутаций в гене *BRAF* или *c-Kit* в опухоли при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0-2) и ожидаемой продолжительности жизни более 3 мес. рекомендуется проведение цитотоксической химиотерапии [212-220]. Наиболее распространенные режимы химиотерапии (монотерапия или комбинации) приведены в таблице 12.

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - III).

*Комментарий:* Данный вид лечения менее эффективен в отношении увеличения общей продолжительности жизни, времени до прогрессирования, частоты объективных ответов на лечение и, в большинстве случаев, сопровождается более выраженными нежелательными реакциями в сравнении с ингибиторами рецепторов PD1 или CTLA4. В этой связи следует избегать применения химиотерапии в первой линии лечения больных метастатической или нерезектабельной меланомой без мутаций в гене *BRAF* и *c-Kit* всегда, когда это возможно.

### 3.4.5. Особенности оценки ответа на лечение модуляторами иммунологического синапса (ингибиторами рецептора PD1 или CTLA4)

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

- Рекомендуется проводить первоначальную радиологическую оценку ответа на лечение не ранее 12 недель от начала терапии (при отсутствии клинического ухудшения состояния пациента). Повторные исследования проводятся через 8-12 недель (при отсутствии клинического ухудшения состояния пациента) [190-194, 231, 232, 235].

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств - Ib).

- Рекомендуется использовать модифицированные критерии ответа на лечение, которые допускают появление новых очагов (при отсутствии клинического ухудшения состояния пациента) [235] (см. таблицу 14).

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - IIa).

*Таблица 14. Сравнение традиционных критериев (на примере RECIST) и критериев оценки ответа на модуляторы иммунологического синапса (mRECIST или irRC) [235, 236]*

Опухолевый ответ	RECIST	irRC
ПО (полный ответ)	Исчезновение всех очагов	Исчезновение всех очагов, в том числе новых
ЧО (Частичный ответ)	Уменьшение суммы максимальных диаметров целевых очагов на >30% при отсутствии прогрессирования со	Уменьшение СППД целевых + новых очагов на > 30%

	стороны других очагов поражения либо появления новых	Допускается появление новых очагов
СЗ (стабилизация)	уменьшение опухолевых образований менее чем на 30% или увеличение не более чем на 20% при отсутствии новых поражений	уменьшение опухолевых образований менее чем на 30% при отсутствии новых поражений или увеличение не более чем на 20% Допускается появление новых очагов
ПЗ (прогрессирование)	Увеличение суммы максимальных диаметров целевых очагов на > 20% и/или появление новых очагов	Увеличение СППД целевых + новых очагов на > 20%

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - Па)

#### **3.4.6. Длительность лечения модуляторами иммунологического синапса (ингибиторами рецептора PD1 или CTLA4)**

- Ингибитор рецептора CTLA4 (ипилиумаб) применяется в режиме ограниченного количества введений – не более 4. В некоторых случаях (при стабилизации заболевания или объективном ответе на лечение более 6 мес., сменившимися прогрессированием заболевания) допускается повторное применение курса лечения ипилиумабом (также не более 4 введений) [209].

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств - Ib).

- Ингибиторы рецептора PD1 применяются в постоянном режиме с интервалом 2 недели (ниволумаб\*\*), 3 недели (пембролизумаб\*\*) или 4 недели (ниволумаб\*\*) до наступления прогрессирования (см. также раздел 3.4.5 и таблицу 14) или непереносимости, но не более двух лет терапии [190-194, 231, 232].

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств - Ib).

- Однако по данным проведенных исследований отмена терапии ингибиторами рецептора PD1 у пациентов, достигших полного, частичного ответа на лечение не приводит к прогрессированию заболевания [237]. В этой связи, принимая во внимание трудности с доступом к эффективному лечению, может быть рекомендовано прекращение терапии

ингибиторами рецептора PD1 также и у пациентов с подтверждённым объективным ответом на лечение (2 последовательных информативных лучевых исследований [КТ или МРТ] с интервалом не менее 8 недель), длящимся более 12 мес.

**Уровень убедительности рекомендаций - С** (уровень достоверности доказательств - IV)

### **3.4.7. Лечение пациентов с особыми клиническими формами локальной и местнораспространенной меланомы кожи**

- При местнораспространенной форме меланомы кожи с изолированным поражением конечности может быть выполнена изолированная гипертермическая перфузия конечности с мелфаланом. Данная процедура имеет ограниченную эффективность и может быть рекомендована как метод паллиативной органосохраняющей терапии у больных с местнораспространенной нерезектабельной формой меланомы кожи, не ответивших на стандартную терапию (ингибиторы BRAF/MEK, модуляторы иммунологического синапса) [238-241].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - IIa)

*Комментарий:* данная процедура проводится в отдельных специализированных центрах (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург)

- При обширных по площади поражениях кожи лица (меланома по типу злокачественного лентиго) для пациентов, не желающих быть подвергнутыми реконструктивно-пластической операции на лице, рекомендуется использование крема имихимод<sup>#</sup> в качестве средства для уменьшения площади злокачественного лентиго в послеоперационном периоде в случае продолженного роста опухоли или позитивных краях резекции или в качестве самостоятельного метода лечения [242-244].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - III).

- При метастазах в регионарных лимфатических узлах при невозможности их хирургического удаления рекомендовано рассмотреть возможность проведения дистанционной лучевой терапии в различных режимах: 50Гр за 20 фракций за 4 недели, 30Гр за 10 фракций за 2 недели, 32Гр за 4 фракции за 4 недели [156].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - III).

- При симптомных метастазах в костях с обезболивающей целью рекомендуется проведение паллиативной лучевой терапии в следующих режимах: 30Гр за 10 фракций за 2 недели, 20-24 Гр за 5-6 фракций за 1-2 недели [245].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств – IIb).

### 3.4.8. Лечение пациентов с метастазами в головном мозге

- Рекомендуется строить алгоритм выбора тактики лечения у больных с метастазами в головном мозге на основании следующих критериев [246, 247].
  - Экстракраниальное распространение заболевания и его контроль
  - 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 неврологической симптоматики
- **Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - III).

*Комментарий:* Открытая хирургическая операция имеет преимущества перед стереотаксической радиохирургией у пациентов с симптомными очагами, а также бессимптомными очагами, расположенными в функционально незначимых частях мозга размером более 3 см при ожидаемой продолжительности жизни (без учета влияния метастаза в головном мозге) более 3 мес. При этом возможно проведение сеанса стереотаксической радиохирургии на операционную полость для улучшения локального контроля.

- Рекомендовано выполнить стереотаксическое радиохирургическое вмешательство при расположении метастаза в функционально значимой части мозга [246].
- **Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - III).
- При олигометастатическом поражении головного мозга (3-10 очагов) размерами до 3 см каждый стереотаксическая радиохирургия может быть рекомендована дополнительно к лекарственному лечению и имеет преимущества перед облучением всего мозга [246].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - III).

*Комментарий:* Сообщения о роли облучения всего мозга при множественных метастазах меланомы в головном мозге или при поражении мозговых оболочек противоречивы. Эта процедура может быть предложена пациенту для облегчения неврологических симптомов при множественных метастазах в головном мозге в случае быстрого прогрессирования на фоне лекарственной терапии [247]. В этом случае могут быть использованы режимы: 30Гр за 10 фракций за 2 недели; 37,5Гр за 15 фракций за 3 недели [245].

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

- У больных со стабильными метастазами меланомы в головной мозг рекомендуется отдавать предпочтение комбинированной иммунотерапии (анти-CTLA4 + анти-PD1) по сравнению с монотерапией анти-PD1 или монотерапией анти-CTLA4 [248, 249]

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств – IIa).

- У больных с метастазами в головной мозг рекомендуется отдавать предпочтение комбинированной таргетной терапии по сравнению с монотерапией ингибиторами BRAF [250, 251].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - IIa)

*Комментарий:* Сведения о необходимости назначения лекарственной терапии 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 «адьювантом» режиме.

### **3.4.9. Конкурентное применение лучевой терапии и системного противоопухолевого лечения**

- Рекомендуется прервать прием ингибиторов BRAF/MEK не менее чем за 3 дня до начала лучевой терапии и возобновить не ранее чем через 3 дня после окончания фракционированной лучевой терапии, а также как минимум за 1 день до начала

стереотаксической радиохирургии (или радиотерапии) и возобновить через 1 день после ее завершения, поскольку имеются сведения о радиосенсибилизирующем эффекте BRAF и MEK ингибиторов и случаях выраженной висцеральной токсичности при их одновременном применении с лучевой терапией [252–254].

**Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)**

#### **4. Реабилитация**

- Рекомендуется проводить реабилитацию, ориентируясь на общие принципы реабилитации пациентов после проведенных хирургических вмешательств и/или химиотерапии.

**Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – IV).**

#### **5. Профилактика и диспансерное наблюдение**

На сегодняшний день нет единого мнения относительно частоты и интенсивности наблюдения за больными с меланомой кожи.

- Всем больным рекомендуется избегать солнечных ожогов, проводить регулярное самообследование кожных покровов и периферических лимфоузлов и своевременно обращаться к врачу при выявлении каких-либо отклонений. Основываясь на рисках возникновения прогрессирования болезни, рекомендуется следующий график обследований.

##### **Наблюдение за больными с очень низким риском прогрессирования заболевания (стадия 0)**

Рекомендованы ежегодные физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов.

##### **Больные с низким риском прогрессирования (I–IIa стадии)**

Рекомендованы физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов каждые 6 мес. в течение 5 лет, затем ежегодно. Проведение инструментального обследования только по показаниям.

##### **Больные с высоким риском прогрессирования заболевания (IIb–III стадии и IV стадия после удаления солитарных метастазов)**



Наблюдение за данной группой больных, не имеющих клинических признаков заболевания, рекомендовано 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:

- физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов;
- инструментальное обследование (РГ ОГК, УЗИ органов брюшной полости, периферических и отдаленных лимфоузлов); по показаниям: КТ органов грудной клетки, КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием;
- у пациентов с впервые выявленными отдаленными метастазами рекомендовано выполнение МРТ головного мозга с в/в контрастированием для исключения метастатического поражения головного мозга.

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - III)

*Комментарии:* задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью раннего начала химиотерапии или хирургического лечения резектабельных метастатических очагов, рецидивных опухолей, а также выявление метакронных опухолей кожи.

## **6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**

Известные прогностические факторы при меланоме кожи, которые рекомендуется регистрировать, приведены в табл.16.

**Таблица 16. Прогностические факторы при меланоме кожи (по TNM, 8-й пересмотр)**

<b>Прогностические факторы</b>	<b>Ассоциированные с опухолью</b>	<b>Ассоциированные с пациентом</b>	<b>Ассоциированные с окружающей средой</b>
Необходимые для оценки	Толщина опухоли Митотический индекс Изъязвление Распространённость метастатической болезни	Лимоцитарный инфильтрат Регрессия	Прием лекарственных препаратов, особенно иммуносупрессантов

Дополнительные	Лимфоваскулярная инвазия Периневральное распространение	Локализация первичной опухоли, семейная история, иммунодефицит, пол, возраст (у женщин и пациентов молодого возраста более благоприятный прогноз)	Солнечные ожоги в анамнезе, посещение соляриев
Новые и перспективные	Молекулярные: мутации, экспрессия генов, протеомика, микроРНК	Иммуногенетика, другие характеристики иммунного ответа пациента	

## 7. Организация медицинской помощи

**Таблица 17. Критерии качества специализированной медицинской помощи взрослым при злокачественной меланоме и других злокачественных новообразованиях кожи (код по МКБ-10: C43)**

№ п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено ультразвуковое исследование регионарных лимфатических узлов (при установлении диагноза)	Да/Нет
2.	Выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза и/или компьютерная томография органов малого таза и/или магнитно-резонансная томография органов малого таза (при установлении диагноза)	Да/Нет
3.	Выполнена рентгенография органов грудной клетки и/или компьютерная томография органов грудной клетки (при установлении диагноза)	Да/Нет
4.	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства и/или компьютерная томография органов брюшной полости и/или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости (при установлении диагноза)	Да/Нет
5.	Выполнен отступ не менее 1 см и не более 3 см при первичной инвазивной меланоме кожи (при хирургическом вмешательстве)	Да/Нет

6.	Выполнено морфологическое и/или иммуногистохимическое исследование препарата удаленных тканей (при хирургическом вмешательстве)	Да/Нет
7.	Выполнена химиотерапия и/или иммунотерапия и/или таргетная терапия и/или лучевая терапия при наличии морфологической верификации диагноза (при химиотерапии и/или иммунотерапии и/или таргетной терапии и/или лучевой терапии)	Да/Нет
8.	Выполнена дозиметрическая верификация рассчитанного плана (при лучевой терапии)	Да/Нет
9.	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый не более чем за 5 дней до начала курса химиотерапии и/или иммунотерапии и/или таргетной терапии и/или лучевой терапии	Да/Нет
10.	Выполнена адьювантная таргетная терапия и/или иммунная терапия и/или химиотерапия не позднее 60 дней от момента хирургического вмешательства (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
11.	Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастированием при впервые выявленной IV стадии не позднее 30 дней от момента установления диагноза метастатической меланомы (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
12.	Начат первый курс химиотерапии и/или таргетной терапии и/или иммунотерапии не позднее 30 дней от момента выявления прогрессирования или метастатической болезни (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет

**Таблица 18. Критерии оценки качества медицинской помощи (проект)**

№	Критерии качества	Выполнено	
		да	нет
1.	Выполнена морфологическая верификация диагноза до начала лечения, за исключением случаев явной клинической картины опухоли кожи и случаев экстренной хирургии	да	нет
2.	Выполнена оценка факторов риска прогрессирования у больных со I-III стадией заболевания	да	нет
3.	Наличие назначения на определение статуса генов BRAF, (при отрицательном результате - в гене SKIT) в случае метастатической болезни (III и IV стадия), если ранее тест не выполнялся)	да	нет
4.	Выполнено МРТ головного мозга с в/в контрастированием у больных с впервые выявленной IV стадией заболевания в течение 1 мес. после установления диагноза метастатической меланомы (при отсутствии противопоказаний)	да	нет
5.	Хирургическое лечение по поводу первичной инвазивной меланомы кожи выполнено с адекватным отступом (не менее 1 см, но не более 3 см)	да	нет
6.	Наличие рекомендаций по проведению адъювантной терапии у пациентов после хирургического лечения по поводу меланомы кожи высокого риска в соответствии с настоящими рекомендациями	да	нет
7.	Наличие консультации химиотерапевта, нейрохирурга и/или лучевого терапевта с опытом проведения стереотаксической радиохирургии у пациента с метастатическим поражением головного мозга	да	нет
8.	Наличие назначений на терапию анти-PD1, и/или анти-CTLA4 ингибиторами BRAF или iBRAF + iMEK при отсутствии противопоказаний у пациентов с метастатической меланомой и наличием мутации в гене	да	нет

№	Критерии качества	Выполнено	
	BRAF V600 в соответствии с настоящими рекомендациями		
9.	Наличие назначений на терапию ингибиторами модуляторов иммунологического синапса (анти-PD1 и/или анти-CTLA4) при отсутствии противопоказаний у пациентов с метастатической меланомой без мутации в гене BRAF V600	да	нет
10.	Обоснование назначения цитотоксической химиотерапии, иммуномодуляторов или цитокинов, у больных, не получавших терапию модуляторами иммунологического синапса (анти-PD1 или анти-CTLA4) или (при наличии мутации в гене BRAF) терапию ингибиторами BRAF или BRAF + MEK	да	нет
11.	Своевременная диагностика и адекватное лечение специфических нежелательных явлений ингибиторов BRAF или BRAF + MEK, модуляторов иммунологического синапса (анти-PD1 или анти-CTLA4)	да	нет
12.	Отсутствие незапланированной интраоперационной травмы соседних органов (магистральных сосудов) (у больных, кому выполнено хирургическое лечение)	да	нет
13.	Выполнение гистологического исследования удаленного препарата, с указанием параметров в соответствии с рекомендациями (у больных, кому выполнено хирургическое лечение)	да	нет
14.	Отсутствие кровотечения в раннем послеоперационном периоде (у больных, кому выполнено хирургическое лечение)	да	нет
15.	Выполнение первого курса системного противоопухолевого лечения (таргетной терапии, иммунотерапии, химиотерапии) не позже 28 дня от	да	нет

№	Критерии качества	Выполнено	
	выявления метастатической болезни (при отсутствии противопоказаний)		
16.	Выполнение первого курса адъювантной терапии не позже 12 недель от хирургического лечения (у пациентов, кому показано проведение адъювантной терапии, при условии отсутствия послеоперационных осложнений и отсутствии противопоказаний)	да	нет
17.	Назначение адекватной симптоматической терапии (включая, но не ограничиваясь наркотическими анальгетиками пролонгированного действия, трансдермальными системами с фентанилом вместо короткодействующих наркотических анальгетиков) пациентам, нуждающимся в такой терапии	да	нет

## Список литературы

1. Clark WH, Jr., Elder DE, Guerry Dt, Epstein MN, Greene MH, Van Horn M: **A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma.** *Hum Pathol* 1984, **15**(12):1147-1165.
2. Plonka PM, Passeron T, Brenner M, Tobin DJ, Shibahara S, Thomas A, Slominski A, Kadakara AL, Hershkovitz D, Peters E *et al*: **What are melanocytes really doing all day long...?** *Exp Dermatol* 2009, **18**(9):799-819.
3. Fitzpatrick TB: **The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI.** *Arch Dermatol* 1988, **124**(6):869-871.
4. Dubin N, Pasternack BS, Moseson M: **Simultaneous assessment of risk factors for malignant melanoma and non-melanoma skin lesions, with emphasis on sun exposure and related variables.** *Int J Epidemiol* 1990, **19**(4):811-819.
5. Carli P, Biggeri A, Nardini P, De Giorgi V, Giannotti B: **Sun exposure and large numbers of common and atypical melanocytic naevi: an analytical study in a southern European population.** *Br J Dermatol* 1998, **138**(3):422-425.
6. Elwood JM, Koh HK: **Etiology, epidemiology, risk factors, and public health issues of melanoma.** *Curr Opin Oncol* 1994, **6**(2):179-187.
7. Anna B, Blazej Z, Jacqueline G, Andrew CJ, Jeffrey R, Andrzej S: **Mechanism of UV-related carcinogenesis and its contribution to nevi/melanoma.** *Expert Rev Dermatol* 2007, **2**(4):451-469.
8. Lotze TM, Dallal RM, Kirkwood JM, Flickinger JC: **Cutaneous Melanoma.** In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology 6th edition.* edn. Edited by Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA: Lippincott Williams & Wilkins.
9. Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC: **The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin.** *Pigment Cell Melanoma Res* 2011, **24**(5):879-897.
10. Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, Stefanovic V: **Primary mucosal melanomas: a comprehensive review.** *Int J Clin Exp Pathol* 2012, **5**(8):739-753.
11. Mahendraraj K, Lau CS, Lee I, Chamberlain RS: **Trends in incidence, survival, and management of uveal melanoma: a population-based study of 7,516 patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (1973-2012).** *Clin Ophthalmol* 2016, **10**:2113-2119.
12. Seddon J, Gragoudas E, Egan K, Polivogianis L, Finn S, Albert D: **Standardized data collection and coding in eye disease epidemiology: the Uveal Melanoma Data System.** *Ophthalmic Surg* 1991, **22**(3):127-136.
13. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ (eds.): **Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году.** М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018.
14. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ (eds.): **Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность).** М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018.
15. **International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision** [<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>]
16. Беляев АМ, Чепик ОФ, Артемьева АС, Барчук АА, Комаров ЮИ (eds.): **Международная классификация болезней – онкология (МКБ-О), перевод на рус. язык., 3, 1 пересмотр edn.** СПб.: Издательство «Вопросы онкологии»; 2017.

17. Gershenwald J, Scolyer R, Hess K, al. e: **Melanoma of the skin**. In: *AJCC Cancer Staging Manual 8th ed.* edn. Edited by Amin M, Edge S, Greene F, алю e. New York: Springer International Publishing; 2017: 563-585.
18. **TNM classification of malignant tumours. Eighth Edition**. Oxford, UK ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc; 2017.
19. Синельников ИЕ, Барышников КА, Демидов ЛВ: **КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА МЕЛАНОМЫ КОЖИ**. *Вестник ФГБУ «РОНЦ им НН Блохина»* 2017, **28**(1-2):68-73.
20. Coit DG, Thompson JA, Albertini M, Algazi A, Andtbacka R, Bichakjian C, Carson WE, 3rd, Daniels GA, DiMaio D, Fields RC *et al*: **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. Version 3.2018**. In.: National Comprehensive Cancer Network, Inc; 2018: 172.
21. P DES, Valiante M, Silipo V: **Familial melanoma and multiple primary melanoma**. *G Ital Dermatol Venereol* 2017.
22. Grange F: [**Multiple primary melanoma and familial melanoma. Risk evaluation and screening tests. How to evaluate the risk of developing a second melanoma? In what family? Should screening methods be implemented? Which ones and why?**]. *Ann Dermatol Venereol* 1995, **122**(5):365-371.
23. Claeson M, Holmstrom P, Hallberg S, Gillstedt M, Gonzalez H, Wennberg AM, Paoli J: **Multiple Primary Melanomas: A Common Occurrence in Western Sweden**. *Acta Derm Venereol* 2016.
24. Moore MM, Geller AC, Warton EM, Schwalbe J, Asgari MM: **Multiple primary melanomas among 16,570 patients with melanoma diagnosed at Kaiser Permanente Northern California, 1996 to 2011**. *J Am Acad Dermatol* 2015, **73**(4):630-636.
25. De Giorgi V, Savarese I, D'Errico A, Gori A, Papi F, Colombino M, Sini MC, Grazzini M, Stanganelli I, Rossari S *et al*: **Epidemiological features and prognostic parameters of multiple primary melanomas in CDKN2A-mutations patients**. *Pigment Cell Melanoma Res* 2015, **28**(6):747-751.
26. Watts CG, Dieng M, Morton RL, Mann GJ, Menzies SW, Cust AE: **Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review**. *Br J Dermatol* 2015, **172**(1):33-47.
27. Stapleton JL, Turrisi R, Mallett KA, Robinson JK: **Correspondence between pigmented lesions identified by melanoma patients trained to perform partner-assisted skin self-examination and dermatological examination**. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015, **24**(8):1247-1253.
28. Duarte AF, da Costa-Pereira A, Del-Marmol V, Correia O: **Are General Physicians Prepared for Struggling Skin Cancer?-Cross-Sectional Study**. *J Cancer Educ* 2016.
29. Castro LG, Messina MC, Loureiro W, Macarenco RS, Duprat Neto JP, Di Giacomo TH, Bittencourt FV, Bakos RM, Serpa SS, Stolf HO *et al*: **Guidelines of the Brazilian Dermatology Society for diagnosis, treatment and follow up of primary cutaneous melanoma--Part I**. *An Bras Dermatol* 2015, **90**(6):851-861.
30. Farberg AS, Rigel DS: **A comparison of current practice patterns of US dermatologists versus published guidelines for the biopsy, initial management, and follow up of patients with primary cutaneous melanoma**. *J Am Acad Dermatol* 2016, **75**(6):1193-1197 e1191.
31. Weinstock MA, Lott JP, Wang Q, Titus LJ, Onega T, Nelson HD, Pearson L, Piepkorn M, Elmore JG, Tosteson AN: **Skin Biopsy Utilization and Melanoma Incidence among Medicare Beneficiaries**. *Br J Dermatol* 2016.



32. Rayess HM, Gupta A, Svider PF, Raza SN, Shkoukani M, Zuliani GF, Carron MA: **A critical analysis of melanoma malpractice litigation: Should we biopsy everything?** *Laryngoscope* 2017, **127**(1):134-139.
33. Moscarella E, Argenziano G, Moreno C, Piana S, Lallas A, Lombardi M, Longo C, Ferrara G: **Intralesional (incision) biopsy for melanoma diagnosis: the rules and the exception to the rules.** *G Ital Dermatol Venereol* 2016.
34. Bolshinsky V, Lin MJ, Serpell J, Leung M, Wolfe R, McLean C, Kelly JW: **Frequency of residual melanoma in wide local excision (WLE) specimens after complete excisional biopsy.** *J Am Acad Dermatol* 2016, **74**(1):102-107.
35. Luk PP, Vilain R, Crainic O, McCarthy SW, Thompson JF, Scolyer RA: **Punch biopsy of melanoma causing tumour cell implantation: another peril of utilising partial biopsies for melanocytic tumours.** *Australas J Dermatol* 2015, **56**(3):227-231.
36. Soltani-Arabshahi R, Sweeney C, Jones B, Florell SR, Hu N, Grossman D: **Predictive value of biopsy specimens suspicious for melanoma: support for 6-mm criterion in the ABCD rule.** *J Am Acad Dermatol* 2015, **72**(3):412-418.
37. Mills JK, White I, Diggs B, Fortino J, Vetto JT: **Effect of biopsy type on outcomes in the treatment of primary cutaneous melanoma.** *Am J Surg* 2013, **205**(5):585-590; discussion 590.
38. de Lecea MV, Palomares T, Al Kassam D, Cavia M, Geh JL, de Llano P, Muniz P, Armesto D, Martinez-Indart L, Alonso-Varona A: **Indoleamine 2,3 dioxygenase as a prognostic and follow-up marker in melanoma. A comparative study with LDH and S100B.** *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016.
39. Nikolin B, Djan I, Trifunovic J, Dugandzija T, Novkovic D, Djan V, Vucinic N: **MIA, S100 and LDH as important predictors of overall survival of patients with stage IIb and IIc melanoma.** *J BUON* 2016, **21**(3):691-697.
40. Wevers KP, Kruijff S, Speijers MJ, Bastiaannet E, Muller Kobold AC, Hoekstra HJ: **S-100B: a stronger prognostic biomarker than LDH in stage IIIB-C melanoma.** *Ann Surg Oncol* 2013, **20**(8):2772-2779.
41. Egberts F, Kotthoff EM, Gerdes S, Egberts JH, Weichenthal M, Hauschild A: **Comparative study of YKL-40, S-100B and LDH as monitoring tools for Stage IV melanoma.** *Eur J Cancer* 2012, **48**(5):695-702.
42. Egberts F, Momkvist A, Egberts JH, Kaehler KC, Hauschild A: **Serum S100B and LDH are not useful in predicting the sentinel node status in melanoma patients.** *Anticancer Res* 2010, **30**(5):1799-1805.
43. Agarwala SS, Keilholz U, Gilles E, Bedikian AY, Wu J, Kay R, Stein CA, Itri LM, Suci S, Eggermont AM: **LDH correlation with survival in advanced melanoma from two large, randomised trials (Oblimersen GM301 and EORTC 18951).** *Eur J Cancer* 2009, **45**(10):1807-1814.
44. Egberts F, Pollex A, Egberts JH, Kaehler KC, Weichenthal M, Hauschild A: **Long-term survival analysis in metastatic melanoma: serum S100B is an independent prognostic marker and superior to LDH.** *Onkologie* 2008, **31**(7):380-384.
45. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Forschner A, Meier F, Garbe C: **Is detection of melanoma metastasis during surveillance in an early phase of development associated with a survival benefit?** *Melanoma Res* 2010, **20**(3):240-246.
46. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, Giles GG, Wallace AB, Anderson PR, Guiver TA *et al*: **Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians.** *BMJ* 2013, **346**:f2360.
47. Rodriguez Rivera AM, Alabbas H, Ramjaun A, Meguerditchian AN: **Value of positron emission tomography scan in stage III cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis.** *Surg Oncol* 2014, **23**(1):11-16.

48. Podlipnik S, Carrera C, Sanchez M, Arguis P, Olondo ML, Vilana R, Rull R, Vidal-Sicart S, Vilalta A, Conill C *et al*: **Performance of diagnostic tests in an intensive follow-up protocol for patients with American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage IIB, IIC, and III localized primary melanoma: A prospective cohort study.** *J Am Acad Dermatol* 2016, **75**(3):516-524.
49. Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB: **Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines.** *J Clin Oncol* 2010, **28**(18):3042-3047.
50. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, Askew RL, Lee JE, Gershenwald JE, Royal R, Cormier JN: **Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis.** *J Natl Cancer Inst* 2011, **103**(2):129-142.
51. Lazaga FJ, Oz OK, Adams-Huet B, Anderson J, Mathews D: **Comparison of whole-body versus limited whole-body 18F-FDG PET/CT scan in malignant cutaneous melanoma.** *Clin Nucl Med* 2013, **38**(11):882-884.
52. Ortega-Candil A, Rodriguez-Rey C, Cano-Carrizal R, Cala-Zuluaga E, Gonzalez Larriba JL, Jimenez-Ballve A, Fuentes-Ferrer ME, Cabrera-Martin MN, Perez-Castejon MJ, Garcia Garcia-Esquinas M *et al*: **Breslow thickness and (18)F-FDG PET-CT result in initial staging of cutaneous melanoma: Can a cut-off point be established?** *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2016, **35**(2):96-101.
53. Sanchez-Sanchez R, Serrano-Falcon C, Rebollo Aguirre AC: **Diagnostic imaging in dermatology: utility of PET-CT in cutaneous melanoma.** *Actas Dermosifiliogr* 2015, **106**(1):29-34.
54. Jouvot JC, Thomas L, Thomson V, Yanes M, Journe C, Morelec I, Bracoud L, Durupt F, Giammarile F, Berthezene Y: **Whole-body MRI with diffusion-weighted sequences compared with 18 FDG PET-CT, CT and superficial lymph node ultrasonography in the staging of advanced cutaneous melanoma: a prospective study.** *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014, **28**(2):176-185.
55. Gjorup CA, Hendel HW, Pilegaard RK, Willert CB, Holmich LR: **Routine X-ray of the chest is not justified in staging of cutaneous melanoma patients.** *Dan Med J* 2016, **63**(12).
56. Aukema TS, Valdes Olmos RA, Wouters MW, Klop WM, Kroon BB, Vogel WV, Nieweg OE: **Utility of preoperative 18F-FDG PET/CT and brain MRI in melanoma patients with palpable lymph node metastases.** *Ann Surg Oncol* 2010, **17**(10):2773-2778.
57. Aukema TS, Olmos RA, Korse CM, Kroon BB, Wouters MW, Vogel WV, Bonfrer JM, Nieweg OE: **Utility of FDG PET/CT and brain MRI in melanoma patients with increased serum S-100B level during follow-up.** *Ann Surg Oncol* 2010, **17**(6):1657-1661.
58. Tas F, Erturk K: **Recurrence behavior in early-stage cutaneous melanoma: pattern, timing, survival, and influencing factors.** *Melanoma Res* 2017.
59. Breslow A: **Prognosis in cutaneous melanoma: tumor thickness as a guide to treatment.** *Pathol Annu* 1980, **15**(Pt 1):1-22.
60. Breslow A: **Melanoma thickness and elective node dissection.** *Arch Dermatol* 1978, **114**(9):1399.
61. Breslow A: **Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma.** *Ann Surg* 1975, **182**(5):572-575.
62. Breslow A: **Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma.** *Ann Surg* 1970, **172**(5):902-908.
63. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Ding S, Byrd DR, Cascinelli N, Cochran AJ, Coit DG, Eggermont AM *et al*: **Multivariate analysis of prognostic**

- factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases.** *J Clin Oncol* 2010, **28**(14):2452-2459.
64. Gershenwald JE, Soong SJ, Balch CM, American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging C: **2010 TNM staging system for cutaneous melanoma...and beyond.** *Ann Surg Oncol* 2010, **17**(6):1475-1477.
65. Soong SJ, Ding S, Coit D, Balch CM, Gershenwald JE, Thompson JF, Gimotty P, Force AMT: **Predicting survival outcome of localized melanoma: an electronic prediction tool based on the AJCC Melanoma Database.** *Ann Surg Oncol* 2010, **17**(8):2006-2014.
66. Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton A, Jr., Kirkwood JM *et al*: **An evidence-based staging system for cutaneous melanoma.** *CA Cancer J Clin* 2004, **54**(3):131-149; quiz 182-134.
67. Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Maddox WA: **The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma.** *Cancer* 1980, **45**(12):3012-3017.
68. Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Ingalls AL, Maddox WA: **A multifactorial analysis of melanoma. II. Prognostic factors in patients with stage I (localized) melanoma.** *Surgery* 1979, **86**(2):343-351.
69. Balch CM, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Halpern NB, Maddox WA: **A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods.** *Ann Surg* 1978, **188**(6):732-742.
70. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, Committee EG: **Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** *Ann Oncol* 2015, **26** Suppl 5:v126-132.
71. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W *et al*: **Mutations of the BRAF gene in human cancer.** *Nature* 2002, **417**(6892):949-954.
72. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A, Stroyakovskiy D, Drucis K, Grange F, Chiarion-Sileni V *et al*: **Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial.** *Lancet Oncol* 2015, **16**(13):1389-1398.
73. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH, Jr., Kaempgen E *et al*: **Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial.** *Lancet* 2012, **380**(9839):358-365.
74. Long GV, Weber JS, Infante JR, Kim KB, Daud A, Gonzalez R, Sosman JA, Hamid O, Schuchter L, Cebon J *et al*: **Overall Survival and Durable Responses in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Receiving Dabrafenib Combined With Trametinib.** *J Clin Oncol* 2016.
75. McGettigan S: **Dabrafenib: A New Therapy for Use in BRAF-Mutated Metastatic Melanoma.** *J Adv Pract Oncol* 2014, **5**(3):211-215.
76. Daud A, Pavlick AC, Ribas A, Gonzalez R, Lewis KD, Hamid O, Gajewski T, Puzanov I, Hsu JJ, Koralek DO *et al*: **Extended follow-up results of a phase 1B study (BRIM7) of cobimetinib (C) and vemurafenib (V) in BRAF-mutant melanoma.** *J Clin Oncol* 2016, **34**(suppl; abstr 9510).
77. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, Mandala M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L *et al*: **Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma.** *N Engl J Med* 2014, **371**(20):1867-1876.
78. Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, Hamid O, Gajewski TF, Daud A, Flaherty L, Logan T, Chmielowski B, Lewis K *et al*: **Combination of vemurafenib and cobimetinib in**

- patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncol* 2014, **15**(9):954-965.
79. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R *et al*: **Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial.** *Lancet Oncol* 2018.
  80. Abu-Abed S, Pennell N, Petrella T, Wright F, Seth A, Hanna W: **KIT gene mutations and patterns of protein expression in mucosal and acral melanoma.** *J Cutan Med Surg* 2012, **16**(2):135-142.
  81. Alysheva SN, Iyevleva AG, Efimova NV, Mokhina YB, Sabirova FA, Ivantsov AO, Artemieva AS, Togo AV, Moiseyenko VM, Matsko DE *et al*: **KIT mutations in Russian patients with mucosal melanoma.** *Melanoma Res* 2011, **21**(6):555-559.
  82. Allegra M, Giaccherio D, Segalen C, Dumaz N, Butori C, Hofman V, Hofman P, Lacour JP, Bertolotto C, Bahadoran P *et al*: **A new KIT mutation (N505I) in acral melanoma confers constitutive signaling, favors tumorigenic properties, and is sensitive to imatinib.** *J Invest Dermatol* 2014, **134**(5):1473-1476.
  83. Bastian BC, Esteve-Puig R: **Targeting activated KIT signaling for melanoma therapy.** *J Clin Oncol* 2013, **31**(26):3288-3290.
  84. Becker JC, Brocker EB, Schadendorf D, Ugurel S: **Imatinib in melanoma: a selective treatment option based on KIT mutation status?** *J Clin Oncol* 2007, **25**(7):e9.
  85. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J, Panageas KS, Busam KJ, Chmielowski B, Lutzky J *et al*: **KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma.** *JAMA* 2011, **305**(22):2327-2334.
  86. Hodi FS, Friedlander P, Corless CL, Heinrich MC, Mac Rae S, Kruse A, Jagannathan J, Van den Abbeele AD, Velazquez EF, Demetri GD *et al*: **Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma.** *J Clin Oncol* 2008, **26**(12):2046-2051.
  87. Guo J, Qin S, Liang J, Lin T, Si L, Chen X, Chi Z, Cui C, Du N, Fan Y *et al*: **Chinese Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Melanoma (2015 Edition).** *Chin Clin Oncol* 2016, **5**(4):57.
  88. **Stage I melanoma of the skin: the problem of resection margins. W.H.O. Collaborating Centres for Evaluation of Methods of Diagnosis and Treatment of Melanoma.** *Eur J Cancer* 1980, **16**(8):1079-1085.
  89. Shelley W, Kersey P, Quirt I, Pater J: **Survey of surgical management of malignant melanoma in Canada: optimal margins of excision and lymph-node dissection.** *Can J Surg* 1984, **27**(2):190-192.
  90. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, Balch C, Bandiera D, Barchuk A, Bufalino R, Craig P, De Marsillac J, Durand JC *et al*: **Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm.** *N Engl J Med* 1988, **318**(18):1159-1162.
  91. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, Temple WJ, Drzewiecki K, Jewell WR, Bartolucci AA, Mihm MC, Jr., Barnhill R *et al*: **Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial.** *Ann Surg* 1993, **218**(3):262-267; discussion 267-269.
  92. Ringborg U, Andersson R, Eldh J, Glaumann B, Hafstrom L, Jacobsson S, Jonsson PE, Johansson H, Krysanter L, Lagerlof B: **Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2.0 mm: randomized study by the Swedish Melanoma Study Group.** *Cancer* 1996, **77**(9):1809-1814.

93. Demidov LV, Martynova EV: **[Retrospective evaluation of the safe reduction of surgical margins of resected stage-IIA cutaneous melanoma of the trunk and extremities]**. *Vopr Onkol* 2002, **48**(1):68-73.
94. Khayat D, Rixe O, Martin G, Soubrane C, Banzet M, Bazex JA, Lauret P, Verola O, Auclerc G, Harper P *et al*: **Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick)**. *Cancer* 2003, **97**(8):1941-1946.
95. Lens MB, Newton-Bishop JA, Dawes M: **Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick)**. *Cancer* 2004, **100**(2):433-434; author reply 434.
96. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, Coombes G, Timmons M, Evans J, Cook M, Theaker J, Fallowfield M, O'Neill T *et al*: **Excision margins in high-risk malignant melanoma**. *N Engl J Med* 2004, **350**(8):757-766.
97. Thompson JF, Scolyer RA, Uren RF: **Surgical management of primary cutaneous melanoma: excision margins and the role of sentinel lymph node examination**. *Surg Oncol Clin N Am* 2006, **15**(2):301-318.
98. Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, Gullestad HP, Hellborg H, Mansson-Brahme E, Ingvar C, Ringborg U: **2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial**. *Lancet* 2011, **378**(9803):1635-1642.
99. Mocellin S, Pasquali S, Nitti D: **The impact of surgery on survival of patients with cutaneous melanoma: revisiting the role of primary tumor excision margins**. *Ann Surg* 2011, **253**(2):238-243.
100. Duffy KL, Truong A, Bowen GM, Andtbacka RH, Hyngstrom J, Bowles T, Grossmann K, Khong H, Hyde M, Florell SR *et al*: **Adequacy of 5-mm surgical excision margins for non-lentiginous melanoma in situ**. *J Am Acad Dermatol* 2014, **71**(4):835-838.
101. Koskivuo I, Giordano S, Verajankorva E, Vihinen P: **One-cm Versus 2-cm Excision Margins for Patients With Intermediate Thickness Melanoma: A Matched-Pair Analysis**. *Dermatol Surg* 2015, **41**(10):1130-1136.
102. Wheatley K, Wilson JS, Gaunt P, Marsden JR: **Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A meta-analysis and Bayesian probability evaluation**. *Cancer Treat Rev* 2016, **42**:73-81.
103. Faries MB, Mozzillo N, Kashani-Sabet M, Thompson JF, Kelley MC, DeConti RC, Lee JE, Huth JF, Wagner J, Dalgleish A *et al*: **Long-Term Survival after Complete Surgical Resection and Adjuvant Immunotherapy for Distant Melanoma Metastases**. *Ann Surg Oncol* 2017, **24**(13):3991-4000.
104. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Puleo CA, Coventry BJ *et al*: **Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma**. *N Engl J Med* 2014, **370**(7):599-609.
105. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, Breivald M, Ingvar C, Johansson H, Jonsson PE, Krysanter L, Lindholm C, Ringborg U: **Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm**. *Cancer* 2000, **89**(7):1495-1501.
106. Balch CM, Soong SJ, Smith T, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, Temple WJ, Mihm MC, Barnhill RL, Jewell WR *et al*: **Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas**. *Ann Surg Oncol* 2001, **8**(2):101-108.
107. Wheatley K, Wilson JS, Gaunt P, Marsden JR: **Reply to response to Wheatley et al., "Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A meta-analysis and Bayesian probability evaluation"** *Cancer Treatment Reviews* April 2016;**45**:76. *Cancer Treat Rev* 2016.

108. Felton S, Taylor RS, Srivastava D: **Excision Margins for Melanoma In Situ on the Head and Neck.** *Dermatol Surg* 2016, **42**(3):327-334.
109. Rawlani R, Rawlani V, Qureshi HA, Kim JY, Wayne JD: **Reducing margins of wide local excision in head and neck melanoma for function and cosmesis: 5-year local recurrence-free survival.** *J Surg Oncol* 2015, **111**(7):795-799.
110. Moehrle M, Metzger S, Schippert W, Garbe C, Rassner G, Breuninger H: **"Functional" surgery in subungual melanoma.** *Dermatol Surg* 2003, **29**(4):366-374.
111. Pockaj BA, Jaroszewski DE, DiCaudo DJ, Hentz JG, Buchel EW, Gray RJ, Markovic SN, Bite U: **Changing surgical therapy for melanoma of the external ear.** *Ann Surg Oncol* 2003, **10**(6):689-696.
112. 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**(6):1042-1046.
113. Harwood AR: **Conventional fractionated radiotherapy for 51 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983, **9**(7):1019-1021.
114. Hedblad MA, Mallbris L: **Grenz ray treatment of lentigo maligna and early lentigo maligna melanoma.** *J Am Acad Dermatol* 2012, **67**(1):60-68.
115. Chen JY, Hruby G, Scolyer RA, Murali R, Hong A, Fitzgerald P, Pham TT, Quinn MJ, Thompson JF: **Desmoplastic neurotropic melanoma: a clinicopathologic analysis of 128 cases.** *Cancer* 2008, **113**(10):2770-2778.
116. Christie DR, Tiver KV: **Radiotherapy for melanotic freckles.** *Austral Radiol* 1996, **40**:331-333.
117. Testori A, Soteldo J, Powell B, Sales F, Borgognoni L, Rutkowski P, Lejeune F, van Leeuwen P, Eggermont A: **Surgical management of melanoma: an EORTC Melanoma Group survey.** *Ecancermedicalscience* 2013, **7**:294.
118. Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Newton-Bishop JA: **Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** *Arch Surg* 2002, **137**(4):458-461.
119. Yonick DV, Ballo RM, Kahn E, Dahiya M, Yao K, Godellas C, Shoup M, Aranha GV: **Predictors of positive sentinel lymph node in thin melanoma.** *Am J Surg* 2011, **201**(3):324-327; discussion 327-328.
120. Cascinelli N, Belli F, Santinami M, Fait V, Testori A, Ruka W, Cavaliere R, Mozzillo N, Rossi CR, MacKie RM *et al*: **Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO Melanoma Program experience.** *Ann Surg Oncol* 2000, **7**(6):469-474.
121. Stoffels I, Dissemont J, Poppel T, Schadendorf D, Klode J: **Intraoperative Fluorescence Imaging for Sentinel Lymph Node Detection: Prospective Clinical Trial to Compare the Usefulness of Indocyanine Green vs Technetium Tc 99m for Identification of Sentinel Lymph Nodes.** *JAMA Surg* 2015, **150**(7):617-623.
122. de Bree E, de Bree R: **Implications of the MSLT-1 for sentinel lymph node biopsy in cutaneous head and neck melanoma.** *Oral Oncol* 2015, **51**(7):629-633.
123. van Akkooi AC, Eggermont AM: **Melanoma: MSLT-1--SNB is a biomarker, not a therapeutic intervention.** *Nat Rev Clin Oncol* 2014, **11**(5):248-249.
124. Ross MI, Gershenwald JE: **How should we view the results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-1 (MSLT-1)?** *Ann Surg Oncol* 2008, **15**(3):670-673.
125. Morton DL: **Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy: community standard care or clinical investigation?** *Cancer J Sci Am* 1997, **3**(6):328-330.
126. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ *et al*: **Sentinel node biopsy for early-stage**

- melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial.** *Ann Surg* 2005, **242**(3):302-311; discussion 311-303.
127. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, Jahkola T, Bowles TL, Testori A, Beitsch PD *et al*: **Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma.** *N Engl J Med* 2017, **376**(23):2211-2222.
  128. Bostick PJ, Morton DL, Turner RR, Huynh KT, Wang HJ, Elashoff R, Essner R, Hoon DS: **Prognostic significance of occult metastases detected by sentinel lymphadenectomy and reverse transcriptase-polymerase chain reaction in early-stage melanoma patients.** *J Clin Oncol* 1999, **17**(10):3238-3244.
  129. van der Velde-Zimmermann D, Schipper ME, de Weger RA, Hennipman A, Borel Rinkes IH: **Sentinel node biopsies in melanoma patients: a protocol for accurate, efficient, and cost-effective analysis by preselection for immunohistochemistry on the basis of Tyr-PCR.** *Ann Surg Oncol* 2000, **7**(1):51-54.
  130. Eggermont AM, Keilholz U, Testori A, Cook M, Lienard D, Ruiter DJ: **The EORTC melanoma group translational research program on prognostic factors and ultrastaging in association with the adjuvant therapy trials in stage II and stage III melanoma.** European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Ann Surg Oncol* 2001, **8**(9 Suppl):38S-40S.
  131. Spanknebel K, Coit DG, Bieligk SC, Gonen M, Rosai J, Klimstra DS: **Characterization of micrometastatic disease in melanoma sentinel lymph nodes by enhanced pathology: recommendations for standardizing pathologic analysis.** *Am J Surg Pathol* 2005, **29**(3):305-317.
  132. Voit CA, Oude Ophuis CM, Ulrich J, van Akkooi AC, Eggermont AM: **Ultrasound of the sentinel node in melanoma patients: echo-free island is a discriminatory morphologic feature for node positivity.** *Melanoma Res* 2016, **26**(3):267-271.
  133. Voit CA, Gooskens SL, Siegel P, Schaefer G, Schoengen A, Rowert J, van Akkooi AC, Eggermont AM: **Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology as an addendum to sentinel lymph node biopsy can perfect the staging strategy in melanoma patients.** *Eur J Cancer* 2014, **50**(13):2280-2288.
  134. Voit CA, van Akkooi AC, Schafer-Hesterberg G, Schoengen A, Schmitz PI, Sterry W, Eggermont AM: **Rotterdam Criteria for sentinel node (SN) tumor burden and the accuracy of ultrasound (US)-guided fine-needle aspiration cytology (FNAC): can US-guided FNAC replace SN staging in patients with melanoma?** *J Clin Oncol* 2009, **27**(30):4994-5000.
  135. Voit C, Schoengen A, Schwurzer-Voit M, Weber L, Ulrich J, Sterry W, Proebstle TM: **The role of ultrasound in detection and management of regional disease in melanoma patients.** *Semin Oncol* 2002, **29**(4):353-360.
  136. Аллахвердян Г.С., Чекалова М.А., Кокосадзе Н.В. Возможности ультразвукового исследования в ранней диагностике метастазов меланомы кожи в регионарных лимфатических узлах. *диагностическая и интервенционная радиология.* 2013; **7**(4-4): 9-14.
  137. Diller ML, Martin BM, Delman KA: **Lymph node dissection for stage III melanoma.** *Surg Oncol Clin N Am* 2015, **24**(2):261-277.
  138. Mozzillo N, Caraco C, Marone U, Di Monta G, Crispo A, Botti G, Montella M, Ascierto PA: **Superficial and deep lymph node dissection for stage III cutaneous melanoma: clinical outcome and prognostic factors.** *World J Surg Oncol* 2013, **11**:36.
  139. Galliot-Repkat C, Cailliod R, Trost O, Danino A, Collet E, Lambert D, Vabres P, Dalac S: **The prognostic impact of the extent of lymph node dissection in patients with stage III melanoma.** *Eur J Surg Oncol* 2006, **32**(7):790-794.
  140. Hughes TM, Thomas JM: **Combined inguinal and pelvic lymph node dissection for stage III melanoma.** *Br J Surg* 1999, **86**(12):1493-1498.

141. Shen P, Conforti AM, Essner R, Cochran AJ, Turner RR, Morton DL: **Is the node of Cloquet the sentinel node for the iliac/obturator node group?** *Cancer J* 2000, **6**(2):93-97.
142. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S *et al*: **Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification.** *J Clin Oncol* 2009, **27**(36):6199-6206.
143. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, Ernstoff MS, Rao U: **A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma.** *Clin Cancer Res* 2004, **10**(5):1670-1677.
144. Petrella T: **Systemic Adjuvant Therapy for Patients at High Risk for Recurrent Melanoma: Updated Guideline Recommendations 2009.** In: *Evidence-based Series #8-1 Version 32009: Section 1.* 2009.
145. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, Smith TJ, Rao U, Steele M, Blum RH: **High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2000, **18**(12):2444-2458.
146. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, Sondak VK, Agarwala SS, Ernstoff MS, Rao U: **High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2001, **19**(9):2370-2380.
147. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH: **Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684.** *J Clin Oncol* 1996, **14**(1):7-17.
148. Wheatley K, Ives N, Eggermont A, Kirkwood J, Cascinelli N, Markovic SN, Hancock B, Lee S, Suci S, on behalf of International Malignant Melanoma Collaborative Group: **Interferon- $\alpha$  as adjuvant therapy for melanoma: An individual patient data meta-analysis of randomised trials.** *ASCO Meeting Abstracts* 2007, **25**(18\_suppl):8526.
149. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, Hong A, Shannon K, Scolyer RA, Carruthers S *et al*: **Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial.** *Lancet Oncol* 2012, **13**(6):589-597.
150. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, Hong A, Shannon K, Scolyer RA, Carruthers S *et al*: **Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial.** *Lancet Oncol* 2015, **16**(9):1049-1060.
151. Beadle BM, Guadagnolo BA, Ballo MT, Lee JE, Gershenwald JE, Cormier JN, Mansfield PF, Ross MI, Zagars GK: **Radiation therapy field extent for adjuvant treatment of axillary metastases from malignant melanoma.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009, **73**(5):1376-1382.
152. Chang DT, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM: **Adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma: comparing hypofractionation to conventional fractionation.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, **66**(4):1051-1055.
153. Bibault JE, Dewas S, Mirabel X, Mortier L, Penel N, Vanseymortier L, Lartigau E: **Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma.** *Radiat Oncol* 2011, **6**:12.



154. Adams G, Foote M, Brown S, Burmeister B: **Adjuvant external beam radiotherapy after therapeutic groin lymphadenectomy for patients with melanoma: a dosimetric comparison of three-dimensional conformal and intensity-modulated radiotherapy techniques.** *Melanoma Res* 2017, **27**(1):50-56.
155. Mattes MD, Zhou Y, Berry SL, Barker CA: **Dosimetric comparison of axilla and groin radiotherapy techniques for high-risk and locally advanced skin cancer.** *Radiat Oncol J* 2016, **34**(2):145-155.
156. Sause WT, Cooper JS, Rush S, Ago CT, Cosmatos D, Coughlin CT, JanJan N, Lipsett J: **Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991, **20**(3):429-432.
157. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds.): **The TNM classification of malignant tumours 8th edition**, 8th edn: Wiley-Blackwell; 2009.
158. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A *et al*: **Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma.** *N Engl J Med* 2017, **377**(19):1813-1823.
159. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Lichinitser M, Khattak A, Carlino MS *et al*: **Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma.** *N Engl J Med* 2018, **378**(19):1789-1801.
160. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I *et al*: **Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma.** *N Engl J Med* 2017, **377**(19):1824-1835.
161. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P, Pachinger W, Aubock J, Fritsch P, Kerl H *et al*: **Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group.** *J Clin Oncol* 1998, **16**(4):1425-1429.
162. Barth A, Morton DL: **The role of adjuvant therapy in melanoma management.** *Cancer* 1995, **75**(2 Suppl):726-734.
163. Chiarion-Sileni V, Del Bianco P, Romanini A, Guida M, Paccagnella A, Dalla Palma M, Naglieri E, Ridolfi R, Silvestri B, Michiara M *et al*: **Tolerability of intensified intravenous interferon alfa-2b versus the ECOG 1684 schedule as adjuvant therapy for stage III melanoma: a randomized phase III Italian Melanoma Inter-group trial (IMI - Mel.A.) [ISRCTN75125874].** *BMC cancer* 2006, **6**:44.
164. Eggermont AM, Suci S, Santinami M, Testori A, Kruit WH, Marsden J, Punt CJ, Sales F, Gore M, Mackie R *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**(9633):117-126.
165. Gogas H, Bafaloukos D, Ioannovich J, Skarlos D, Polyzos A, Fountzilias G, Kalofonos HP, Aravantinos G, Tsoutsos D, Panagiotou P *et al*: **Tolerability of adjuvant high-dose interferon alfa-2b: 1 month versus 1 year--a Hellenic Cooperative Oncology Group study.** *Anticancer Res* 2004, **24**(3b):1947-1952.
166. Hauschild A, Gogas H, Tarhini A, Middleton MR, Testori A, Dreno B, Kirkwood JM: **Practical guidelines for the management of interferon-alpha-2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma: expert opinion.** *Cancer* 2008, **112**(5):982-994.
167. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, Langer C, Murphy B, Cumberlin R, Coleman CN *et al*: **CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment.** *Semin Radiat Oncol* 2003, **13**(3):176-181.

168. Mohr P, Hauschild A, Enk A, Trefzer U, Rass K, Grabbe S, Brockmeyer NH, Koller J, Gogas H, Weichenthal M: **Intermittent high-dose intravenous interferon alpha 2b (IFNa2b) for adjuvant treatment of stage III malignant melanoma: An interim analysis of a randomized phase III study (NCT00226408).** *J Clin Oncol* 2008, **26**(suppl.).
169. Veronesi U, Adamus J, Aubert C, Bajetta E, Beretta G, Bonadonna G, Bufalino R, Cascinelli N, Cocconi G, Durand J *et al*: **A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma.** *N Engl J Med* 1982, **307**(15):913-916.
170. Balch CM, Murray D, Presant C, Bartolucci AA: **Ineffectiveness of adjuvant chemotherapy using DTIC and cyclophosphamide in patients with resectable metastatic melanoma.** *Surgery* 1984, **95**(4):454-459.
171. Tranum BL, Dixon D, Quagliana J, Neidhart J, Balcerzak SP, Costanzi JH, Fabian CJ, Neilan B, Maloney T, O'Bryan RM *et al*: **Lack of benefit of adjunctive chemotherapy in stage I malignant melanoma: a Southwest Oncology Group Study.** *Cancer Treat Rep* 1987, **71**(6):643-644.
172. Saba HI, Cruse CW, Wells KE, Klein CJ, Reintgen DS: **Adjuvant chemotherapy in malignant melanoma using dacarbazine, carmustine, cisplatin, and tamoxifen: a University of South Florida and H. Lee Moffitt Melanoma Center Study.** *Ann Plast Surg* 1992, **28**(1):60-64.
173. Stables GI, Doherty VR, MacKie RM: **Nine years' experience of BELD combination chemotherapy (bleomycin, vindesine, CCNU and DTIC) for metastatic melanoma.** *Br J Dermatol* 1992, **127**(5):505-508.
174. Karakousis C, Blumenson L: **Adjuvant chemotherapy with a nitrosourea-based protocol in advanced malignant melanoma.** *Eur J Cancer* 1993, **29A**(13):1831-1835.
175. Pectasides D, Alevizakos N, Bafaloukos D, Tzonou A, Asimakopoulos G, Varthalitis I, Dimitriadis M, Athanassiou A: **Adjuvant chemotherapy with dacarbazine, vindesine, and cisplatin in pathological stage II malignant melanoma.** *Am J Clin Oncol* 1994, **17**(1):55-59.
176. Garbe C, Radny P, Linse R, Dummer R, Gutzmer R, Ulrich J, Stadler R, Weichenthal M, Eigentler T, Ellwanger U *et al*: **Adjuvant low-dose interferon {alpha}2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis.** *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2008, **19**(6):1195-1201.
177. Kleeberg UR, Suci S, Brocker EB, Ruitter DJ, Chartier C, Lienard D, Marsden J, Schadendorf D, Eggermont AM: **Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis.** *Eur J Cancer* 2004, **40**(3):390-402.
178. Eigentler TK, Gutzmer R, Hauschild A, Heinzerling L, Schadendorf D, Nashan D, Holzle E, Kiecker F, Becker J, Sunderkotter C *et al*: **Adjuvant treatment with pegylated interferon alpha-2a versus low-dose interferon alpha-2a in patients with high-risk melanoma: a randomized phase III DeCOG trial.** *Ann Oncol* 2016, **27**(8):1625-1632.
179. Hauschild A, Weichenthal M, Rass K, Linse R, Ulrich J, Stadler R, Volkenandt M, Grabbe S, Proske U, Schadendorf D *et al*: **Prospective randomized multicenter adjuvant dermatologic cooperative oncology group trial of low-dose interferon alfa-2b with or without a modified high-dose interferon alfa-2b induction phase in patients with lymph node-negative melanoma.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009, **27**(21):3496-3502.

180. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: **Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.** *Am J Clin Oncol* 1982, **5**(6):649-655.
181. Dumaz N, Andre J, Sadoux A, Laugier F, Podgorniak MP, Mourah S, Lebbe C: **Driver KIT mutations in melanoma cluster in four hotspots.** *Melanoma Res* 2015, **25**(1):88-90.
182. Kim J, Lazar AJ, Davies MA, Homsy J, Papadopoulos NE, Hwu WJ, Bedikian AY, Woodman SE, Patel SP, Hwu P *et al*: **BRAF, NRAS and KIT sequencing analysis of spindle cell melanoma.** *J Cutan Pathol* 2012, **39**(9):821-825.
183. Lv J, Kong Y, Cai X, Zhou X: **Analysis of KIT and BRAF mutations in Chinese melanoma.** *Pathology* 2016, **48 Suppl 1**:S140.
184. Lyu J, Wu Y, Li C, Wang R, Song H, Ren G, Guo W: **Mutation scanning of BRAF, NRAS, KIT, and GNAQ/GNA11 in oral mucosal melanoma: a study of 57 cases.** *J Oral Pathol Med* 2016, **45**(4):295-301.
185. McDonnell K, Betz B, Fullen D, Lao CD: **V559A and N822I double KIT mutant melanoma with predictable response to imatinib?** *Pigment Cell Melanoma Res* 2011, **24**(2):390-392.
186. Rapisuwon S, Parks K, Al-Refaie W, Atkins MB: **Novel somatic KIT exon 8 mutation with dramatic response to imatinib in a patient with mucosal melanoma: a case report.** *Melanoma Res* 2014, **24**(5):509-511.
187. Zebary A, Omholt K, Vassilaki I, Hoiom V, Linden D, Viberg L, Kanter-Lewensohn L, Johansson CH, Hansson J: **KIT, NRAS, BRAF and PTEN mutations in a sample of Swedish patients with acral lentiginous melanoma.** *J Dermatol Sci* 2013, **72**(3):284-289.
188. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, Grob JJ *et al*: **Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial.** *Lancet* 2015, **386**(9992):444-451.
189. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, Hoeller C, Khushalani NI, Miller WH, Jr., Lao CD *et al*: **Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial.** *The Lancet Oncology* 2015, **16**(4):375-384.
190. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocho E *et al*: **Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation.** *N Engl J Med* 2015, **372**(4):320-330.
191. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P *et al*: **Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma.** *The New England journal of medicine* 2015, **373**(1):23-34.
192. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, Weber JS, Joshua AM, Hwu WJ, Gangadhar TC *et al*: **Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial.** *Lancet* 2014, **384**(9948):1109-1117.
193. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M *et al*: **Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma.** *N Engl J Med* 2015, **372**(26):2521-2532.
194. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, Hodi FS, Schachter J, Pavlick AC, Lewis KD *et al*: **Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial.** *The Lancet Oncology* 2015, **16**(8):908-918.

195. Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi FS, Wolchok JD, Kefford R, Joshua AM, Patnaik A, Hwu WJ, Weber JS *et al*: **Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma**. *JAMA* 2016, **315**(15):1600-1609.
196. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Ferrucci PF, Smylie M *et al*: **Overall Survival Results From a Phase III Trial of Nivolumab Combined With Ipilimumab in Treatment-naïve Patients With Advanced Melanoma (CheckMate 067)**. In: *AACR Annual Meeting: April 1-5 2017; Walter E. Washington Convention Center, Washington, D.C., USA*; 2017.
197. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, McArthur GA, Hutson TE, Moschos SJ, Flaherty KT *et al*: **Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib**. *N Engl J Med* 2012, **366**(8):707-714.
198. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, Ribas A, Hogg D, Hamid O, Ascierto PA *et al*: **Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study**. *Lancet Oncol* 2014, **15**(3):323-332.
199. Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, Puzanov I, Hauschild A, Robert C, Algazi A *et al*: **Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial**. *Lancet Oncol* 2012, **13**(11):1087-1095.
200. Tse A, Verkhivker GM: **Exploring Molecular Mechanisms of Paradoxical Activation in the BRAF Kinase Dimers: Atomistic Simulations of Conformational Dynamics and Modeling of Allosteric Communication Networks and Signaling Pathways**. *PLoS One* 2016, **11**(11):e0166583.
201. Zhang C, Spevak W, Zhang Y, Burton EA, Ma Y, Habets G, Zhang J, Lin J, Ewing T, Matusow B *et al*: **RAF inhibitors that evade paradoxical MAPK pathway activation**. *Nature* 2015, **526**(7574):583-586.
202. Sanlorenzo M, Choudhry A, Vujic I, Posch C, Chong K, Johnston K, Meier M, Osella-Abate S, Quaglino P, Daud A *et al*: **Comparative profile of cutaneous adverse events: BRAF/MEK inhibitor combination therapy versus BRAF monotherapy in melanoma**. *J Am Acad Dermatol* 2014, **71**(6):1102-1109 e1101.
203. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M *et al*: **New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)**. *Eur J Cancer* 2009, **45**(2):228-247.
204. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A: **Reporting results of cancer treatment**. *Cancer* 1981, **47**(1):207-214.
205. Larkin J, Lao CD, Urba WJ, McDermott DF, Horak C, Jiang J, Wolchok JD: **Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients With BRAF V600 Mutant and BRAF Wild-Type Advanced Melanoma: A Pooled Analysis of 4 Clinical Trials**. *JAMA Oncol* 2015, **1**(4):433-440.
206. **Modification of the Dosage Regimen for Nivolumab** [<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm520871.htm>]
207. Yang H, Higgins B, Kolinsky K, Packman K, Go Z, Iyer R, Kolis S, Zhao S, Lee R, Grippo JF *et al*: **RG7204 (PLX4032), a selective BRAFV600E inhibitor, displays potent antitumor activity in preclinical melanoma models**. *Cancer Res* 2010, **70**(13):5518-5527.
208. Johnson DB, Menzies AM, Zimmer L, Eroglu Z, Ye F, Zhao S, Rizos H, Sucker A, Scolyer RA, Gutzmer R *et al*: **Acquired BRAF inhibitor resistance: A multicenter meta-analysis of the spectrum and frequencies, clinical behaviour, and phenotypic associations of resistance mechanisms**. *Eur J Cancer* 2015, **51**(18):2792-2799.

209. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC *et al*: **Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma.** *N Engl J Med* 2010, **363**(8):711-723.
210. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, Lebbe C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ *et al*: **Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma.** *The New England journal of medicine* 2011, **364**(26):2517-2526.
211. Самойленко И.В., Харкевич Г.Ю., Демидов Л.В.: применение блокатора рецепторов CTLA4 в лечении больных метастатической меланомой. *Российский медицинский журнал.* 2015; 21(1): 4–9.
212. Yi JH, Yi SY, Lee HR, Lee SI, Lim DH, Kim JH, Park KW, Lee J: **Dacarbazine-based chemotherapy as first-line treatment in noncutaneous metastatic melanoma: multicenter, retrospective analysis in Asia.** *Melanoma Res* 2011, **21**(3):223-227.
213. Serrone L, Zeuli M, Segal FM, Cognetti F: **Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview.** *J Exp Clin Cancer Res* 2000, **19**(1):21-34.
214. Hill GJ, 2nd, Krentz ET, Hill HZ: **Dimethyl triazeno imidazole carboxamide and combination therapy for melanoma. IV. Late results after complete response to chemotherapy (Central Oncology Group protocols 7130, 7131, and 7131A).** *Cancer* 1984, **53**(6):1299-1305.
215. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, Gore M, Aamdal S, Cebon J, Coates A *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**(1):158-166.
216. МАНЗЮК Л, БОРОДКИНА А, АРТАМОНОВА Е, НАДЕЖДИНА Т, ТОКАРЕВА З, ХАЛЯСТОВ И: **Опыт применения лекарственных комбинаций на основе аранозы при лечении диссеминированной меланомы кожи.** *Вестник РОИЦ им Н Н Блохина РАМН* 2000, **11**(2):4.
217. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, Hogg D, Robert C, Hersey P, Eggermont A, Grabbe S, Gonzalez R, Gille J *et al*: **Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma.** *J Clin Oncol* 2009, **27**(17):2823-2830.
218. Samoylenko I, Kharkevich G, Petenko NN, Orlova K, Sinelnikov I, Utyashev I, Vikhrova A, Markina I, Demidov L: **Paclitaxel and carboplatin chemotherapy in patients with metastatic melanoma refractory to BRAF/MEK inhibitors.** *J Clin Oncol* 2016, **34**:No 15\_suppl (May 20 Supplement), 2016: 9552.
219. Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K: **Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients.** *J Clin Oncol* 2007, **25**(34):5426-5434.
220. Atkins MB, Hsu J, Lee S, Cohen GI, Flaherty LE, Sosman JA, Sondak VK, Kirkwood JM, Eastern Cooperative Oncology G: **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, **26**(35):5748-5754.
221. Larkin JM, Hughes SA, Beirne DA, Patel PM, Gibbens IM, Bate SC, Thomas K, Eisen TG, Gore ME: **A phase I/II study of lomustine and temozolomide in patients with cerebral metastases from malignant melanoma.** *Br J Cancer* 2007, **96**(1):44-48.
222. Carmo-Pereira J, Costa FO, Henriques E: **Combination cytotoxic chemotherapy with procarbazine, vincristine, and lomustine (POC) in disseminated malignant melanoma: 8 years' follow-up.** *Cancer Treat Rep* 1984, **68**(10):1211-1214.

223. Larkin J, Minor D, D'Angelo S, Neyns B, Smylie M, Miller WH, Jr., Gutzmer R, Linette G, Chmielowski B, Lao CD *et al*: **Overall Survival in Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial.** *J Clin Oncol* 2017;JCO2016718023.
224. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, Fletcher JA, Zhu M, Marino-Enriquez A, Friedlander P, Gonzalez R, Weber JS, Gajewski TF *et al*: **Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin.** *J Clin Oncol* 2013, **31**(26):3182-3190.
225. Ugurel S, Hildenbrand R, Zimpfer A, La Rosee P, Paschka P, Sucker A, Keikavoussi P, Becker JC, Rittgen W, Hochhaus A *et al*: **Lack of clinical efficacy of imatinib in metastatic melanoma.** *Br J Cancer* 2005, **92**(8):1398-1405.
226. Wyman K, Atkins MB, Prieto V, Eton O, McDermott DF, Hubbard F, Byrnes C, Sanders K, Sosman JA: **Multicenter Phase II trial of high-dose imatinib mesylate in metastatic melanoma: significant toxicity with no clinical efficacy.** *Cancer* 2006, **106**(9):2005-2011.
227. Guo J, Si L, Kong Y, Flaherty KT, Xu X, Zhu Y, Corless CL, Li L, Li H, Sheng X *et al*: **Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification.** *J Clin Oncol* 2011, **29**(21):2904-2909.
228. Kim KB, Eton O, Davis DW, Frazier ML, McConkey DJ, Diwan AH, Papadopoulos NE, Bedikian AY, Camacho LH, Ross MI *et al*: **Phase II trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma.** *Br J Cancer* 2008, **99**(5):734-740.
229. D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, Lebbe C, Brady B, Neyns B, Schmidt H, Hassel JC, Hodi FS, Lorigan P *et al*: **Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis.** *J Clin Oncol* 2017, **35**(2):226-235.
230. Shoushtari AN, Munhoz RR, Kuk D, Ott PA, Johnson DB, Tsai KK, Rapisuwon S, Eroglu Z, Sullivan RJ, Luke JJ *et al*: **The efficacy of anti-PD-1 agents in acral and mucosal melanoma.** *Cancer* 2016, **122**(21):3354-3362.
231. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, Linette GP, Meyer N, Giguere JK, Agarwala SS *et al*: **Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma.** *The New England journal of medicine* 2015, **372**(21):2006-2017.
232. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Wolchok JD, Hersey P, Joseph RW, Weber JS *et al*: **Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma.** *N Engl J Med* 2013, **369**(2):134-144.
233. Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ, Sosman JA, Slingsluff CL, Jr., Lawrence DP, Logan TF, Schuchter LM, Nair S, Fecher L *et al*: **Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial.** *Lancet Oncol* 2016, **17**(7):943-955.
234. Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z, Kottschade LA, Forschner A, Gutzmer R, Schlaak M, Heinzerling L, Krackhardt AM, Loquai C *et al*: **Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma.** *Eur J Cancer* 2017, **75**:47-55.
235. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, Maio M, Binder M, Bohnsack O, Nichol G *et al*: **Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria.** *Clin Cancer Res* 2009, **15**(23):7412-7420.
236. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, Suda M, Ramaiya NH, Hodi FS: **Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related**

- response criteria using unidimensional measurements.** *Clin Cancer Res* 2013, **19**(14):3936-3943.
237. Robert C, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, al. e: **Three-year overall survival for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. Oral presentation on ASCO 2016 Annual Meeting.** *J Clin Oncol* 2016, **34**(suppl; abstr 9503).
238. Creech O, Jr., Ryan RF, Krementz ET: **Treatment of melanoma by isolation-perfusion technique.** *J Am Med Assoc* 1959, **169**(4):339-343.
239. Thompson JF, Lai DT, Ingvar C, Kam PC: **Maximizing efficacy and minimizing toxicity in isolated limb perfusion for melanoma.** *Melanoma Res* 1994, **4 Suppl 1**:45-50.
240. Moreno-Ramirez D, de la Cruz-Merino L, Ferrandiz L, Villegas-Portero R, Nieto-Garcia A: **Isolated limb perfusion for malignant melanoma: systematic review on effectiveness and safety.** *Oncologist* 2010, **15**(4):416-427.
241. Cornett WR, McCall LM, Petersen RP, Ross MI, Briele HA, Noyes RD, Sussman JJ, Kraybill WG, Kane JM, 3rd, Alexander HR *et al*: **Randomized multicenter trial of hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan alone compared with melphalan plus tumor necrosis factor: American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0020.** *J Clin Oncol* 2006, **24**(25):4196-4201.
242. Hyde MA, Hadley ML, Tristani-Firouzi P, Goldgar D, Bowen GM: **A randomized trial of the off-label use of imiquimod, 5%, cream with vs without tazarotene, 0.1%, gel for the treatment of lentigo maligna, followed by conservative staged excisions.** *Arch Dermatol* 2012, **148**(5):592-596.
243. Cotter MA, McKenna JK, Bowen GM: **Treatment of lentigo maligna with imiquimod before staged excision.** *Dermatol Surg* 2008, **34**(2):147-151.
244. Naylor MF, Crowson N, Kuwahara R, Teague K, Garcia C, Mackinnis C, Haque R, Odom C, Jankey C, Cornelison RL: **Treatment of lentigo maligna with topical imiquimod.** *Br J Dermatol* 2003, **149 Suppl 66**:66-70.
245. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Altendorf-Hofmann A, Urban A, Schell H, Hohenberger W, Sauer R: **Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999, **44**(3):607-618.
246. Liew DN, Kano H, Kondziolka D, Mathieu D, Niranjana A, Flickinger JC, Kirkwood JM, Tarhini A, Moschos S, Lunsford LD: **Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastases. Clinical article.** *J Neurosurg* 2011, **114**(3):769-779.
247. Atkins MB, Sosman JA, Agarwala S, Logan T, Clark JI, Ernstoff MS, Lawson D, Dutcher JP, Weiss G, Curti B *et al*: **Temozolomide, thalidomide, and whole brain radiation therapy for patients with brain metastasis from metastatic melanoma: a phase II Cytokine Working Group study.** *Cancer* 2008, **113**(8):2139-2145.
248. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, Khushalani NI, Lewis K, Lao CD, Postow MA *et al*: **Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain.** *N Engl J Med* 2018, **379**(8):722-730.
249. Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP, Wilmott JS, Edwards J, Gonzalez M, Scolyer RA *et al*: **Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study.** *Lancet Oncol* 2018, **19**(5):672-681.
250. Komori T, Otsuka A, Kusuba N, Taniguchi K, Endo Y, Honda T, Kabashima K: **Rapid regression of metastatic brain tumours in a melanoma patient after dabrafenib/trametinib therapy.** *Eur J Dermatol* 2017, **27**(5):548-549.
251. Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob JJ, Flaherty KT, Arance A, Chiarion-Sileni V, Thomas L, Lesimple T, Mortier L *et al*: **Dabrafenib plus trametinib in patients with**

- BRAF(V600)-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial.** *Lancet Oncol* 2017, **18**(7):863-873.
252. Anker CJ, Ribas A, Grossmann AH, Chen X, Narra KK, Akerley W, Andtbacka RH, Noyes RD, Shrieve DC, Grossmann KF: **Severe liver and skin toxicity after radiation and vemurafenib in metastatic melanoma.** *J Clin Oncol* 2013, **31**(17):e283-287.
253. Peuvrel L, Ruellan AL, Thillays F, Quereux G, Brocard A, Saint-Jean M, Aumont M, Drouet F, Dreno B: **Severe radiotherapy-induced extracutaneous toxicity under vemurafenib.** *Eur J Dermatol* 2013, **23**(6):879-881.
254. Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, Suneja G, Tarhini AA, Kirkwood JM: **Avoiding Severe Toxicity From Combined BRAF Inhibitor and Radiation Treatment: Consensus Guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016, **95**(2):632-646.



## Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Алиев М.Д.**, академик РАН, д-р мед. наук, заведующий отделом общей онкологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
2. **Гафтон Г.И.**, д.м.н., заведующий научным отделением общей онкологии и урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
3. **Демидов Л.В.**, профессор, д.м.н., заведующий отделением хирургическим N10 биотерапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России;
4. **Новик А.В.**, к.м.н., старший научный сотрудник научного отдела онкоиммунологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
5. **Орлова К.В.** к.м.н., старший научный сотрудник отделения хирургического N10 биотерапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России
6. **Проценко С.А.**, д.м.н., заведующий отделением химиотерапии и инновационных технологий, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
7. **Самойленко И.В.**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения хирургического N10 биотерапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России;
8. **Строяковский Д.Л.**, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии Московской городской онкологической больницы №62
9. **Трофимова О.П.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник радиологического отделения отдела радиационной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России
10. **Харатишвили Т.К.**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России
11. **Харкевич Г.Ю.** к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения хирургического N10 биотерапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России;
12. **Юрченков А.Н.**, к.м.н., врач-онколог, отделение химиотерапии Московской городской онкологической больницы №62

**Конфликта интересов нет**

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи –онкологи;
2. Врачи-хирурги;
3. Врачи-радиологи;
4. Врачи-химиотерапевты;
5. Врачи-генетики;
6. Врачи-дерматологи;
7. Врачи-патологанатомы;
8. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы и аспиранты.

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных; анализ современных научных разработок по проблеме меланомы кожи и слизистых оболочек в РФ и за рубежом; обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

*Таблица П1 – Уровни достоверности доказательств в соответствии с классификацией Агентства по политике медицинского обслуживания и исследований (АНСРР, 1992)*

Уровни достоверности доказательств	Описание
Ia	Доказательность, основанная на мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований
Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
IIa	Доказательность, основанная как минимум на одном крупном нерандомизированном контролируемом исследовании
IIb	Доказательность, основанная как минимум на одном квазиэкспериментальном исследовании с хорошим дизайном
III	Доказательность, основанная на неэкспериментальных описательных исследованиях с хорошим дизайном, типа сравнительных

	исследований, корреляционных исследований и исследований случай-контроль
IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов

Таблица П2 – Уровни убедительности рекомендаций в соответствии с классификацией Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания (AHRQ, 1994)

Уровень убедительности рекомендации	Уровни достоверности доказательств	Описание
A	Ia, Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
B	IIa, IIb, III	Доказательность, основанная на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях
C	IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов. Указывает на отсутствие исследований высокого качества

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций,** – консенсус экспертов.

#### **Экономический анализ**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

#### **Метод валидации рекомендаций**

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

#### **Описание метода валидации рекомендаций**

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которые попросили прокомментировать, прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей-онкологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультации и экспертная оценка: Проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

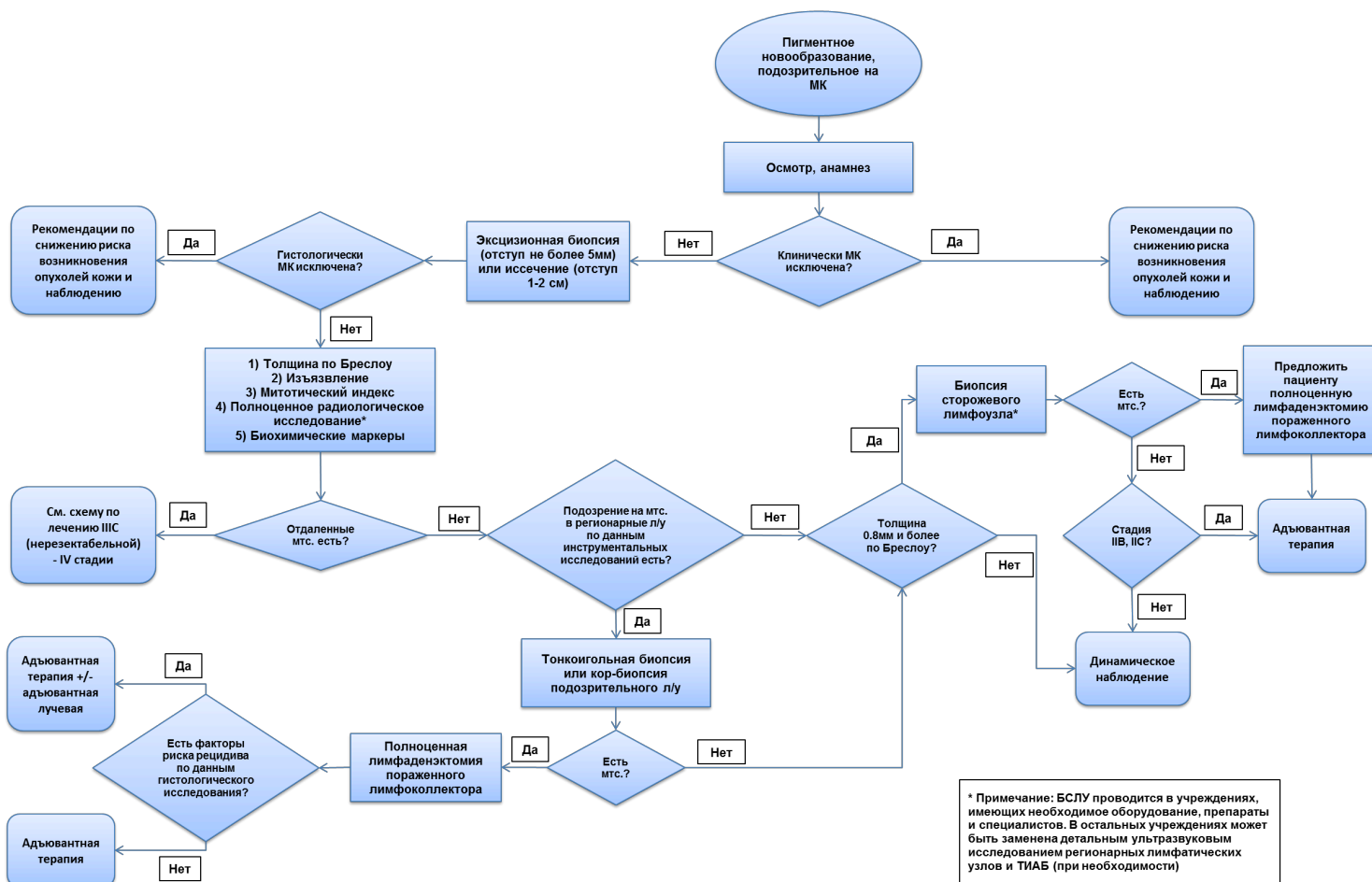
#### **Обновления клинических рекомендаций:**

Актуализация проводится не реже чем один раз в год с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов с меланомой. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

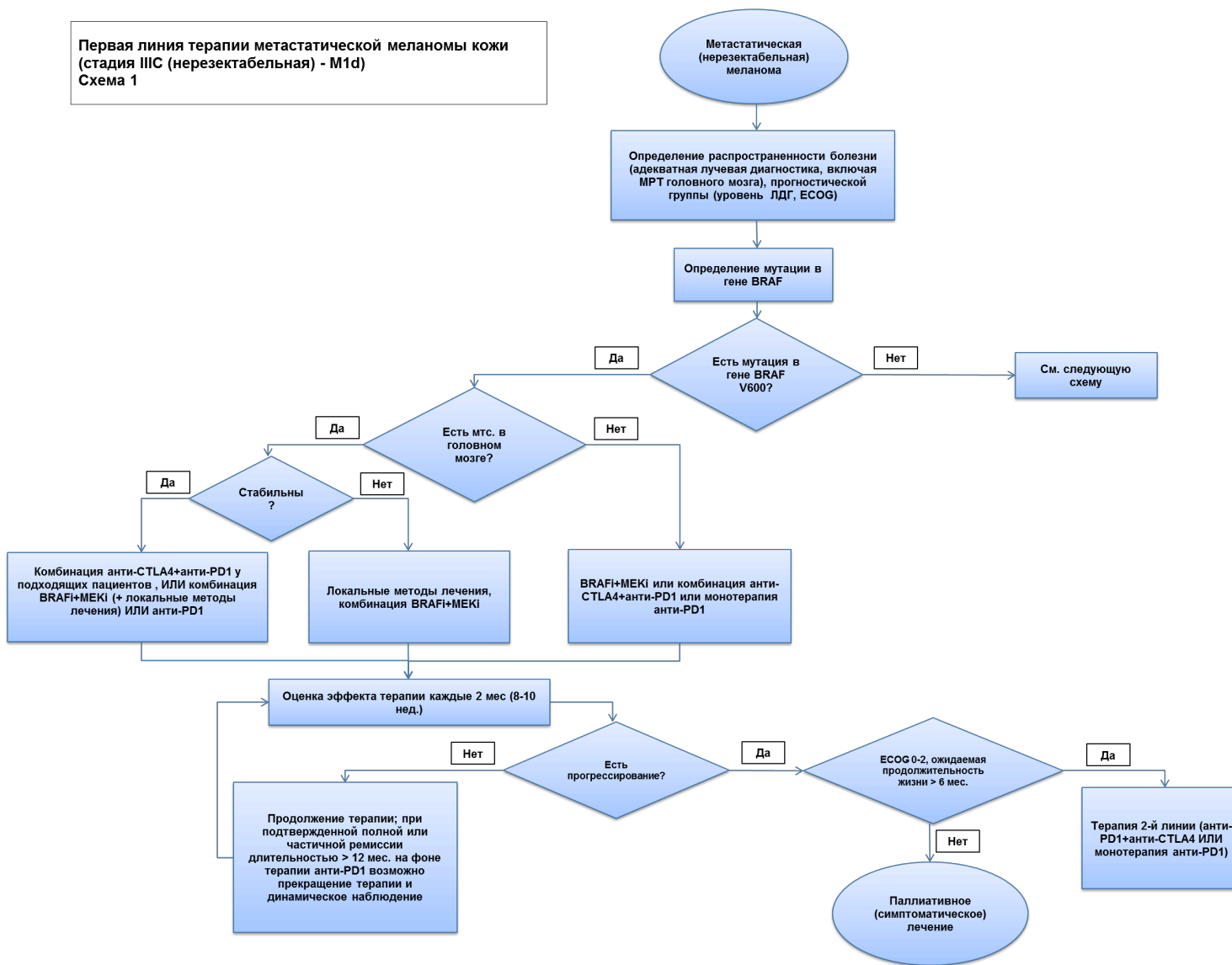
При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее достоверности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

## Приложение Б. Алгоритм действий врача

Рисунок 1. Блок-схема диагностики и лечения пациентов меланомой кожи с локальными (0-III) стадиями заболевания

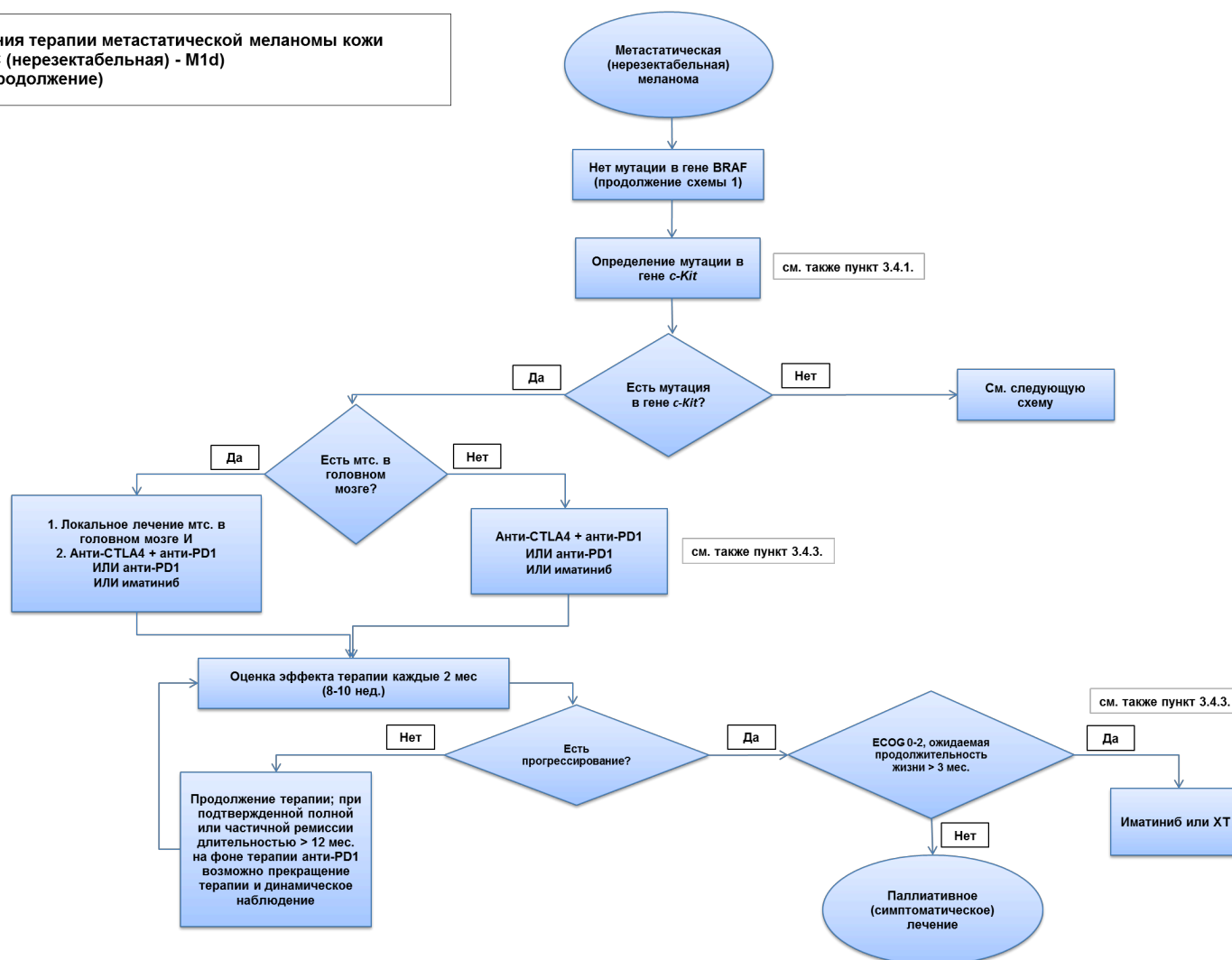


**Рисунок 2. Блок-схема диагностики и лечения пациентов меланомой кожи с метастатической или нерезектабельной меланомой и мутацией в гене BRAF**

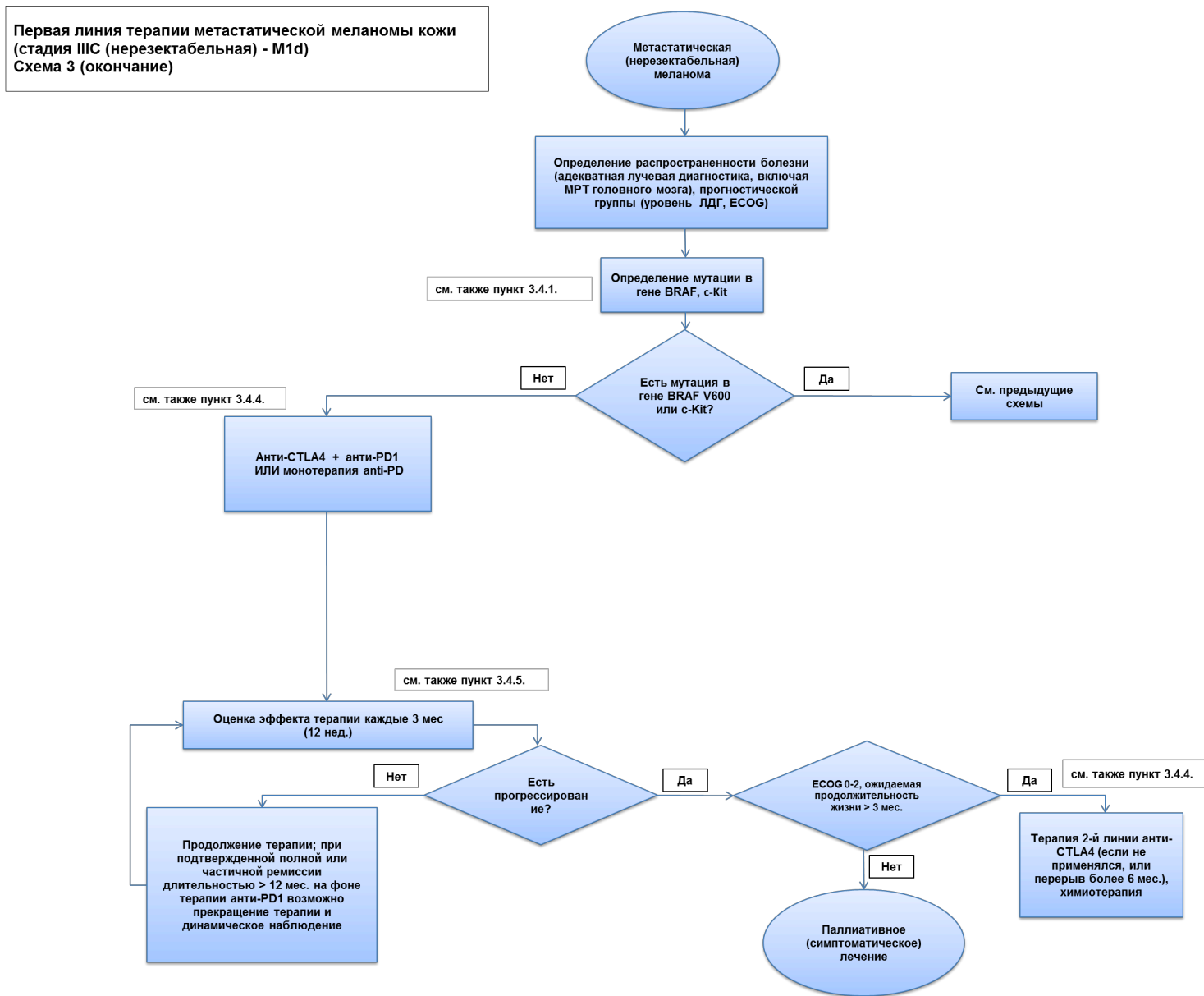


**Рисунок 3. Блок-схема диагностики и лечения пациентов меланомой кожи с метастатической или нерезектабельной меланомой и мутацией в гене *c-Kit***

Первая линия терапии метастатической меланомы кожи (стадия IIIC (нерезектабельная) - M1d)  
Схема 2 (продолжение)



**Рисунок 4. Блок-схема диагностики и лечения пациентов меланомой кожи с метастатической или нерезектабельной меланомой без мутаций в гене BRAF или *c-Kit***





## **Приложение В. Информация для пациента**

### **В1. Рекомендации по самостоятельному осмотру кожи и первичной профилактике меланомы**

Главный фактор риска развития меланомы и других опухолей кожи – ультрафиолетовое повреждение, которое возникает в результате естественных причин (солнечные ожоги) или искусственных причин (особые условия труда или посещение соляриев).

Различные типы кожи по разному реагируют на одинаковую дозу ультрафиолетового излучения, при этом у одних людей (со светлой кожей, так называемого I фототипа) даже минимальные дозы ультрафиолета всегда вызывают солнечные ожоги (начальная степень – краснота кожи), в то время как у других вред солнечного ультрафиолета минимален (у лиц со смуглой или темной кожей). Большая часть населения России имеют 1 или 2 (то есть «светлые») фототипы кожи и потому весьма чувствительна к солнечным ожогам.

**Предотвращение солнечного ожога** кожи является ключевым фактором первичной профилактики. Особенно серьезный вклад в повышение риска возникновения меланомы вносят солнечные ожоги в детском и подростковом возрасте. Общие рекомендации сводятся к следующим несложным правилам:

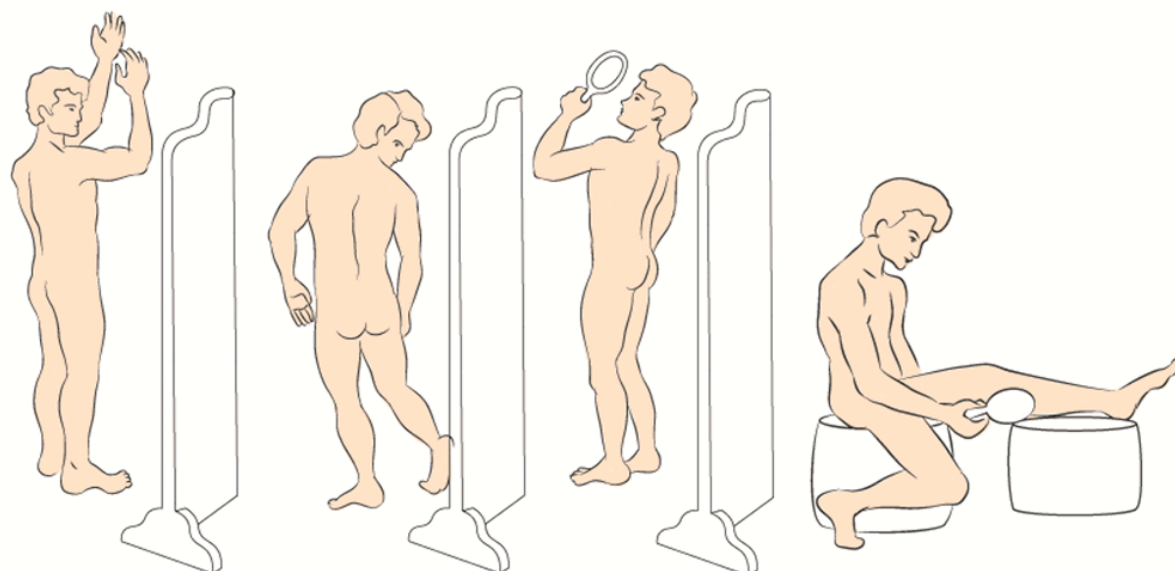
- Пребывание на пляже только до 11:00 утра и после 16:00 вечером.
- Использование солнцезащитного крема широкого спектра действия (предотвращающего воздействие ультрафиолета как типа А, так и типа В), сила которого (т.н. SPF – sun protecting factor) адекватна для вашего фототипа кожи (т.е. лицам с более светлой кожей требуется крем с большим SPF). В целом лицам с 1 или 2 фототипом кожи рекомендуют использовать кремы с SPF 30 и выше.
- Рекомендуется также использовать солнцезащитные очки и головной убор.
- Детям рекомендуют дополнительно носить специальную одежду с УФ-защитой.

#### **Осмотр кожи**

- Рекомендуется периодически (не реже 1 раза в 3-6 месяцев) самостоятельно осматривать полностью свои кожные покровы с использованием как «панорамного», так и ручного зеркала. Алгоритм осмотра схематически представлен на рисунке 5.
- При осмотре следует уделять особое внимание пигментным пятнам размерами 4-5 мм и более с асимметрией формы или окраски, неровным («фестончатым») краем,

неравномерной окраской (различные оттенки коричневого). Если вы отмечаете пигментные пятна, к которым подходят хотя бы 2 из указанных характеристик, обратитесь к дерматологу или онкологу. Совсем не обязательно, что данная родинка окажется злокачественной, но дальнейшую оценку ее состояния следует поручить врачу. Особое внимание следует уделить образованиям на коже, у которых какие-либо характеристики меняются с течением времени (например, увеличивается площадь пигментного пятна, или «родинка» становится толще, или, напротив, часть «родинки» начинает бледнеть и исчезать) – такие образования также потребуют проверки у врача, специализирующегося на ранней диагностике опухолей кожи.

**Рисунок 5. Алгоритм осмотра кожи**



## **В2. Рекомендации при осложнениях химиотерапии**

**При осложнениях химиотерапии необходимо связаться с химиотерапевтом.**

1) При повышении температуры тела 38°C и выше:

- Начать прием антибиотиков: по рекомендации химиотерапевта

2) При стоматите:

- Диета – механическое, термическое щажение;
- Частое полоскание рта (каждый час) – ромашка, кора дуба, шалфей, смазывать рот облепиховым (персиковым) маслом;
- Обрабатывать полость рта по рекомендации химиотерапевта

3) При диарее:

- Диета – исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку. Можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар. Обильное питье.
- Принимать препараты по рекомендации химиотерапевта

4) При тошноте:

- Принимать препараты по рекомендации химиотерапевта

### **В3. Информация для пациента, получающего терапию модуляторами иммунологического синапса – блокаторами CTLA4 и/или PD1**

Своевременное взаимодействие с Вашим лечащим врачом и медицинской сестрой по поводу состояния Вашего здоровья является важной составляющей помощи Вашей медицинской команде в защите Вас в процессе лечения настолько безопасно, насколько это возможно.

Очень важно, чтобы любые симптомы (побочные явления), связанные с лечением блокаторами CTLA4 и/или PD1 были выявлены и пролечены в самом начале их проявлений, это поможет предотвратить их переход в более тяжелые степени.

Блокаторы CTLA4 и/или PD1 разработаны, чтобы помочь иммунной системе Вашего организма бороться с опухолевым процессом. Наиболее частые побочные эффекты, с которыми Вы можете столкнуться в процессе лечения, являются результатом высокой активности иммунной системы. Такие побочные эффекты называются связанными с иммунной системой и отличаются от побочных эффектов, которые Вы можете наблюдать при других видах лечения злокачественных опухолей.

Побочные явления, которые могут появиться у Вас, обычно возникают в первые 12 недель лечения, но могут появиться и позже.

Очень Важно, чтобы Вы информировали Вашего лечащего врача о любых симптомах, которые появились у Вас во время лечения блокаторами CTLA4 и/или PD1. Распознавание побочных эффектов на ранних стадиях даёт возможность Вашему лечащему врачу сразу же начать соответствующую терапию и предотвратить их переход в более тяжелые степени.

**Если у Вас после лечения блокаторами CTLA4 и/или PD1 возникли симптомы из указанных ниже, пожалуйста, сообщите об этом Вашему лечащему врачу незамедлительно.**

**Таблица П3. Возможные побочные явления после терапии модуляторами иммунологического синапса — блокаторами CTLA4 и/или PD1**

<b>Побочные явления</b>	<b>Описание явления</b>
Диарея	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Увеличение актов дефекации до 2-х и более раз в день или любая диарея в ночное время</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Любой стул со слизью и кровью</li> </ul>
Боль в животе	<ul style="list-style-type: none"> <li>Боль в животе или чувство озноба, а также боль, требующая медицинского вмешательства</li> </ul>
Глаза	<ul style="list-style-type: none"> <li>Красные болезненные глаза или желтоватая окраска белков глаз</li> <li>Затуманенный взгляд, воспаление или припухлость глаз</li> </ul>
Кожа	<ul style="list-style-type: none"> <li>Жёлтая окраска или покраснение кожи</li> <li>Зудящая сыпь</li> <li>Чувствительность на солнце</li> </ul>
Дыхание	<ul style="list-style-type: none"> <li>Вновь возникший кашель или одышка</li> </ul>
Общее	<ul style="list-style-type: none"> <li>Усталость или сонливость</li> <li>Затруднённая концентрация внимания или спутанность</li> <li>Головная боль, боль в теле или в месте опухоли</li> <li>Лихорадка (до 38 С)</li> <li>Внезапная потеря или увеличение веса</li> <li>Вновь появившаяся эректильная дисфункция или потеря интереса к интимной жизни</li> </ul>

Пожалуйста, уделите особое внимание любым изменениям в актах дефекации. Записывайте количество актов каждый день. Если у Вас диарея, попробуйте её описать, используя один из нижеприведённых терминов и определите уровень срочности в Вашем конкретном случае:

- Неплотный
- Водянистый
- Болезненный
- Кровянистый
- Слизистый

Диарея не всегда может проявляться в виде жидкого стула. Увеличение числа актов дефекации в день даже в виде твёрдого стула потенциально может указывать на проблему.

Важно: побочные эффекты могут возникнуть от 1 недели до нескольких месяцев от начала лечения блокаторами CTLA4 и/или PD1. Если у Вас возник любой из этих симптомов, скажите об этом Вашему лечащему врачу или медицинской сестре незамедлительно.

## Приложение Г. Шкала оценки общего состояния пациента ВОЗ / ECOG

*Таблица П4. Шкала для оценки тяжести состояния пациента по версии Восточной объединенной группы онкологов [ [180]*

0	Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90–100% по шкале Карновского)
1	Больной не способен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70–80% по шкале Карновского)
2	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении (50–60% по шкале Карновского)
3	Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования (30–40% по шкале Карновского)
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10–20% по шкале Карновского)