

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)**



*Кафедра онкологии с курсом торакальной хирургии  
ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России*

*ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1»  
Министерства здравоохранения Краснодарского края*

**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ РАННЕЙ  
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
МЕЛАНОМОЙ КОЖИ  
(учебно-методическое пособие для врачей)**



Краснодар, 2017

**УДК 616-006.81:616.5-089-075.8**

**ББК 55.83**

**С56**

**Составители:**

**Р.А. Мурашко** – главный врач ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» министерства здравоохранения Краснодарского края, главный внештатный специалист онколог министерства здравоохранения Краснодарского края, врач высшей квалификационной категории, доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, кандидат медицинских наук

**С.В. Шаров** – заместитель главного врача по амбулаторно-поликлиническому разделу работы ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» министерства здравоохранения Краснодарского края, врач высшей квалификационной категории, кандидат медицинских наук

**С.А. Яргунин** – заведующий онкологического отделения опухолей кожи и мягких тканей ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» министерства здравоохранения Краснодарского края, врач высшей квалификационной категории, кандидат медицинских наук

**А.Г. Барышев** – заместитель главного врача по хирургической помощи ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края, заведующий кафедрой хирургии №1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, главный хирург Краснодарского края, врач высшей квалификационной категории

**М.Г. Леонов** – главный врач ГБУЗ «Онкологический диспансер №3» министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Новороссийск), доктор медицинских наук, доцент, врач высшей квалификационной категории

**Л.Г. Тесленко** – заместитель главного врача по организационно-методической работе ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» министерства здравоохранения Краснодарского края, врач высшей квалификационной категории, ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, кандидат медицинских наук

**В.Н. Бодня** – доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук

**О.Ю. Чухрай** – врач-патологоанатом ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» министерства здравоохранения Краснодарского края

**Рецензенты:** Заведующий кафедрой общей хирургии, доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России профессор, заслуженный работник здравоохранения Кубани, заслуженный врач России, академик РАМТН, действительный член Ассоциации общих хирургов России **Ю.П. Савченко** -Зав.кафедрой кардиохирургии и кардиологии ФПК И ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, д.м.н., профессор, главный сердечно-сосудистый хирург Краснодарского края **К.О. Барбухатти**

Учебно-методическое пособие составлено на основании ФГОС ВО в соответствии с требованиями ФГОС ВО, предназначено для организаторов здравоохранения, руководителей медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, заведующих поликлиниками, врачей-онкологов, хирургов, интернов и ординаторов.

Рекомендовано к изданию ЦМС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России протокол №3 от 7 ноября 2017 г.

## Предисловие

Данное учебно-методическое пособие, которое посвящено одному из важнейших разделов онкологии – современным методам ранней диагностики и лечению больных меланомой кожи, разработано на основании многолетней практики преподавания этой дисциплины на кафедре онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета.

Цель данного учебно-методического пособия – организация эффективной работы по комплексной профилактике и своевременной диагностики меланомы, подробному рассмотрению наиболее перспективных направлений лечения локальной и распространенной меланомы, пропаганде онкологической настороженности среди врачей общей лечебной сети.

Оно предназначено для организаторов здравоохранения, руководителей медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, заведующих поликлиниками, врачей-онкологов, хирургов, интернов и ординаторов, студентов.

Учебно-методическое пособие включает: статистический, теоретический материал, рекомендации к практической деятельности и задания для самоконтроля. Рекомендовано к использованию для самообразования, в рамках программы ординатуры, профессиональной программы повышения квалификации по специальности «Онкология».

## Введение

Меланома представляет собой одну из наиболее злокачественных опухолей. Проблемы профилактики, раннего выявления и лечения меланомы кожи актуальны и на сегодняшний день в связи с сохраняющейся тенденцией к увеличению заболеваемости, непредсказуемостью и агрессивностью течения данного заболевания.

Рост заболеваемости меланомой отмечается во всем мире в течение последних двух десятилетий. Ученые связывают это с глобальным увеличением суммарного воздействия ультрафиолетового спектра солнечного света на кожу, которая генетически оказалась к этому не приспособлена. В развитых странах определенную роль в запуске процесса канцерогенеза вносит злоупотребление соляриями, особенно среди женской достаточно молодой части населения. О соответствующих мерах профилактики развития меланомы должны знать медицинские работники и должно быть грамотно проинформировано население путем санитарно-просветительной пропаганды, в том числе через средства массовой информации. На уровне первичного медико-санитарного звена проблема первичной профилактики меланомы кожи должна решаться путем формирования групп риска и целенаправленной просветительной работы среди пациентов и членов их семей наряду с регулярными медицинскими осмотрами.

Несмотря на визуальную доступность, удельный вес запущенных форм меланомы у впервые обратившихся к врачам пациентов также остается высоким. Настораживает невысокая выявляемость меланомы при профилактических осмотрах (23,2% по РФ, 2015 г.). Около 15% больных после первичного обращения направляются в кожно-венерологический диспансер и другие медицинские организации. При обращении в неспециализированные лечебные учреждения правильный диагноз ставят лишь в 25% случаев, то есть у каждого четвертого больного. Эти обстоятельства отрицательно сказываются на прогнозе и обуславливают необходимость информирования медицинских работников по ранней диагностике меланомы и заболеваний, составляющих группу риска по перерождению в меланому. Локальная меланома не является болезнью с однозначно плохим прогнозом. После хирургического иссечения первичного очага в начальных стадиях заболевания стойкое излечение развития может быть достигнуто у 80–90% больных. При выявлении заболевания в I стадии пятилетняя выживаемость достигает 92%.

В настоящее время новые познания в биологии опухоли приводят к разработке новых подходов к лечению метастатической меланомы, проводятся широкомасштабные исследования возможностей генной терапии, вакцинотерапии, антиангиогенной терапии, моноклональных антител. Но только совершенствование профилактики и методов ранней диагностики меланомы, которые рассматривают составители данных методических рекомендаций, является реальным путем увеличения выживаемости данного контингента пациентов.

## Оглавление

Предисловие.....	3
Введение.....	4
Оглавление.....	4
Глава 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ.....	6
Глава 2. ФАКТОРЫ РИСКА.....	11
Глава 3. Меланокитарные новообразования и предраковые заболевания.....	12
Глава 4. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ МЕЛАНОМЫ.....	14
Глава 5. Этапы оказания медицинской помощи больным меланомой кожи.....	20
Глава 6. КЛАССИФИКАЦИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ.....	22
Глава 7. ЛЕЧЕНИЕ МЕЛАНОМЫ КОЖИ.....	24
Глава 8. ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ.....	30
Глава 9. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ.....	31
Тесты для самоконтроля.....	32
Литература:.....	41

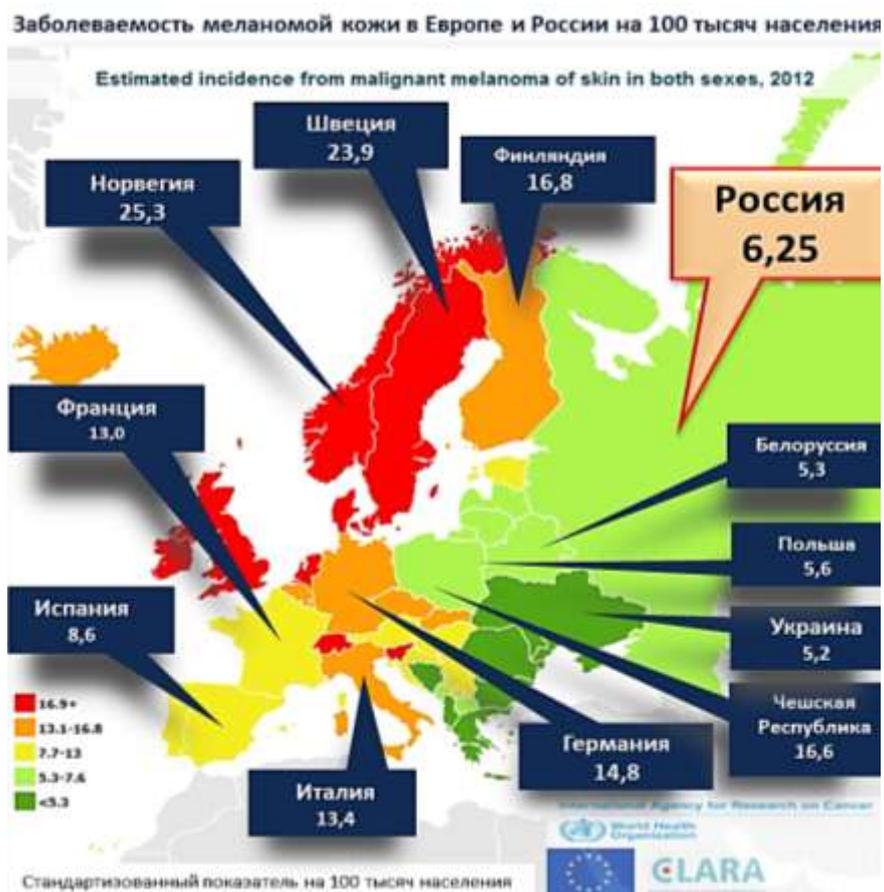
## Глава 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Меланома кожи – злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, которая развивается из трансформированных меланоцитов, расположенных преимущественно в коже. Для меланомы характерно скопление меланина в клетках опухоли, однако встречаются и так называемые беспигментные меланомы. Помимо кожной формы меланомы, составляющей более 90%, существуют также внекожные формы опухоли, к которым относят меланому слизистых (желудочно-кишечный тракт, гениталии, полость носа и носовые пазухи), оболочек головного и спинного мозга, глазную (уvealную) меланому. В связи с выраженным преобладанием в структуре меланомы кожной формы, последняя является наиболее изученной с точки зрения прогноза и возможностей лечения. Особенность меланомы – это слабая связь злокачественных клеток между собой, они легко отделяются от основной массы опухоли и, «разлетаясь» по кровеносным и лимфатическим сосудам организма, являются основой множественных метастазов в лимфоузлы, легкие, печень, мозг и другие органы.

Рост заболеваемости меланомой кожи отмечен многими российскими и зарубежными исследователями, такая тенденция наблюдается повсеместно в мире.

Среди европейских стран наибольшей заболеваемостью меланомой кожи отличается Скандинавия, наиболее низкий уровень заболеваемости в Средиземноморских странах.

По данным международного интерактивного проекта Globocan (2012 год), стандартизованные показатели заболеваемости среди населения различных стран довольно вариабельны.



Традиционно меланома кожи считается злокачественной опухолью с непредсказуемым клиническим течением. В то же время стойкое излечение

после хирургического иссечения первичного очага опухоли на ранних стадиях развития приводит к клиническому выздоровлению у 70-80% больных. С другой стороны, операция по удалению локальной инвазивной меланомы кожи далеко не всегда гарантирует больному возможность длительного безрецидивного периода, что объясняется рядом свойств этой опухоли. Все эти неутешительные данные делают меланому кожи социальной проблемой, диктуя тем самым необходимость создания эффективного алгоритма лечения.

В России, по данным А.Д. Каприна с соавторами, ежегодно меланомой кожи заболевают свыше 10200 человек и более 3600 человек умирают от нее. В 2015 году в структуре онкозаболеваемости доля меланомы кожи у мужчин составила 1,5%, у женщин – 2,0%. По сравнению с 2011 годом эти цифры возросли на 25,0% у мужчин и 5,3% у женщин. Темп прироста стандартизованных показателей заболеваемости меланомой кожи в России с 2011 по 2015 гг. равен 10,0%, уступая только раку предстательной, щитовидной, поджелудочной желез, печени и злокачественным опухолям полости рта и глотки.

В Краснодарском крае в 2011-2015 гг. также наблюдается увеличение численности заболевших и показателей заболеваемости населения меланомой. В 2015 г. впервые выявлено в крае 571 случай меланомы кожи.

Динамика заболеваемости меланомой в Краснодарском крае и РФ в 2011-2015 гг. (на 100 тысяч населения).

Показатели / годы	2011	2012	2013	2014	2015	% прироста к 2011 г.
<b>Российская Федерация</b>						
Заболеваемость (грубые показатели):	6,1	6,1	6,3	6,5	7,0	14,8
- мужчины	5,0	5,0	5,1	5,3	5,9	18,0
- женщины	7,0	7,0	7,3	7,6	8,0	14,3
Заболеваемость (стандартизованные показатели, мировой стандарт):	4,0	4,0	4,0	4,1	4,4	10,0
- мужчины	3,8	3,8	3,8	3,9	4,2	10,5
- женщины	4,2	4,2	4,3	4,4	4,6	9,5
<b>Краснодарский край</b>						
Заболеваемость (грубые показатели):	8,2	8,1	8,0	8,8	10,2	24,4
- мужчины	6,2	7,1	7,1	8,3	9,0	45,2
- женщины	9,9	9,0	8,8	9,3	11,2	13,1
Заболеваемость (стандартизованные)	5,4	5,3	5,0	5,5	6,3	16,7

показатели, мировой стандарт):						
- мужчины	4,5	5,1	4,9	5,3	6,1	35,6
- женщины	6,2	5,5	5,2	5,7	6,6	7,1

По данным Популяционного ракового регистра Краснодарского края в 2015 г. удельный вес мужчин, страдающих меланомой кожи, среди всех больных злокачественными опухолями составил 2,0%, женщин – 2,6% (в 2011 г. он был равен 1,5% и 2,4%, соответственно). Среднегодовой темп прироста заболеваемости (стандартизованные показатели, мировой стандарт) этой опухолью в крае за рассматриваемый временной период составляет 4,2%. В 2011–2015 гг. наиболее высокие стандартизованные показатели заболеваемости меланомой кожи отмечались в 2014-2015 годы. С 2011 по 2015 гг. стандартизованный показатель заболеваемости меланомой кожи увеличился у мужчин с 4,5 до 6,1 на 100 тысяч (в 1,4 раза), у женщин – с 6,2 до 6,6 на 100 тысяч. В настоящее время заболеваемость меланомой кожи занимает 14-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в крае.

Анализируя возрастно-половые показатели заболеваемости меланомой кожи, отмечают пики в 2011 г. у мужчин и у женщин в возрастных интервалах 50-59 и 70-74 года, в 2015 г. – 50-54, 60-69, 75-79 лет. В детском возрасте случаи заболеваемости меланомой кожи единичны. В возрасте 80 лет и старше у обоих полов наблюдается значительное снижение показателя. Наиболее высокий прирост заболеваемости меланомой кожи в 2015 г. по сравнению с 2011 г. отмечен в возрастных интервалах 65-69 лет – на 150% и 75-79 лет – на 167%.

При изучении характеристик меланомы кожи установлено значительное преобладание заболевания среди женщин по сравнению с мужчинами (соответственно 59,1% и 40,9%). У 79,8% пациентов выявлена I–II, у 13,2% – III и у 7,0% – IV стадия заболевания. Показатель запущенности является одним из основных критериев оценки диагностического компонента помощи онкологическим больным в учреждениях общей лечебной сети. Он особенно актуален для меланомы кожи – локализации, относящейся к визуально обозримым опухолям. Доля больных с меланомой кожи, выявленной в запущенных стадиях (III-IV), по сравнению с 2011 г. снизилась в 2015 г. до 20,2%. Также обращает на себя внимание и снижение однодневной летальности при данной локализации – с 12,2% в 2011 г. до 11,6% в 2015 г.

В связи с агрессивным течением, среди всех злокачественных опухолей кожи меланома занимает особое место: составляя структурно не более 12,2% от всех форм онкопатологии кожи, она ответственна за 70% смертей, приходящихся на группу злокачественных опухолей кожи. Причина этого феномена заключается в том, что, в отличие от плоскоклеточного и особенно

базальноклеточного рака кожи, меланомы уже на раннем этапе проявляет способности к местному рецидиву, регионарному и отдалённому метастазированию, что негативно отражается на результате лечения больных. Даже такое, казалось бы, такое несущественное проявление опухолевой прогрессии, как изъязвление новообразования, отражается ухудшением показателей выживаемости больных. В 2015 году в структуре смертности от злокачественных новообразований доля меланомы кожи у мужчин была равна 1,1%, у женщин – 1,4%. По сравнению с 2011 годом эти цифры возросли на 10,0% у мужчин и 7,7% у женщин.

В Краснодарском крае в 2015 г. абсолютное число умерших от меланомы составило 149 человек. Стандартизованный показатель смертности для мужчин равен 2,1 на 100 тысяч, для женщин – 1,3 на 100 тысяч населения. В течение последних лет отмечается стабилизация стандартизованного показателя смертности от меланомы кожи среди населения края (аналогично среднероссийскому показателю).

**Динамика смертности от меланомы кожи в Краснодарском крае  
и РФ в 2011-2015 гг. (на 100 тысяч населения).**

Показатели / годы	2011	2012	2013	2014	2015	% прироста к 2011 г.
<b>Российская Федерация</b>						
Смертность (грубые показатели):	2,4	2,4	2,4	2,5	2,5	4,2
- мужчины	2,4	2,4	2,4	2,5	2,5	4,2
- женщины	2,4	2,4	2,4	2,5	2,6	8,3
Смертность (стандартизованные показатели, мировой стандарт):	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	0
- мужчины	1,8	1,8	1,8	1,8	1,7	- 5,6
- женщины	1,3	1,3	1,3	1,3	1,4	7,7
<b>Краснодарский край</b>						
Смертность (грубые показатели):	2,6	2,3	2,4	2,9	2,7	3,8
- мужчины	2,3	2,2	2,4	3,7	3,0	30,4
- женщины	3,0	2,4	2,3	2,2	2,5	- 16,7
Смертность (стандартизованные показатели, мировой стандарт):	1,7	1,4	1,5	1,7	1,6	- 5,9
- мужчины	1,6	1,5	1,7	2,5	2,1	31,3
- женщины	1,7	1,3	1,3	1,2	1,3	- 23,5

Ранняя диагностика меланомы кожи является важнейшим условием эффективного лечения, однако, для врачей, не обладающих соответствующим опытом, она может представлять серьезную проблему. Лишь менее 50% клиницистов, не специализировавшихся в области дерматологии и онкологии, могут верно поставить диагноз меланомы различного типа. Среди дерматологов эта цифра повышается до 64%, почти 2/3 врачей не в состоянии диагностировать диспластический невус. Поэтому в настоящее время во многих странах проводят широкомасштабную программу по повышению квалификации в данном направлении врачей как общего, так и специального профиля.

В РФ проблема ранней диагностики меланомы также является актуальной. Более того, по данным международного интерактивного проекта Globocan (2010 год) меланома диагностируется на поздних стадиях в РФ в 2 раза чаще, чем в странах ЕС, США и Австралии.



Несмотря на локализацию меланомы кожи в областях, доступных визуальному осмотру, остается значительным число больных, которые обращаются за помощью на запущенных стадиях болезни, к которым относят: местно-распространенный процесс, вовлечение регионарных лимфатических коллекторов, наличие отдаленных метастазов.

## Глава 2. ФАКТОРЫ РИСКА

В этиологии меланомы кожи лидируют избыточная инсоляция, генетические факторы и нарушения работы иммунной системы.

Одним из основных пусковых механизмов, лежащих в основе заболевания меланомой, считается произошедшее за последнее время по различным причинам увеличение суммарного времени воздействия ультрафиолетового спектра естественного солнечного света на кожу человека, которое приводит к каскаду мутаций в генетическом аппарате кератино- и меланоцитов и вызывает специфическую иммуносупрессию, связанную с нарушением функции естественных клеток-киллеров. При этом решающее значение имеет не хроническое повреждение кожи ультрафиолетовыми лучами, как это характерно для базальноклеточного и плоскоклеточного рака, а резкое и интенсивное, возможно, даже однократное воздействие солнечной радиации. В связи с чем, меланома кожи чаще всего поражает участки кожи, которые обычно прикрыты одеждой и чаще заболевают те люди, которые в течение основного времени своей жизни находятся в помещении, а отдыхают на открытом воздухе под солнцем.

В то же время важную роль в этиологии меланомы играет наследственность, которая определяет такие конституциональные особенности организма, как цвет кожи, а также показатели предрасположенности к ее развитию. Риск развития меланомы повышается в 1,6 раза у блондинов, в 2 раза у людей со светлой кожей, в 3 раза у рыжеволосых.

Определенную роль в этиологии меланомы имеют предшествующие пигментные невусы (так называемые «родинки»). С увеличением числа пигментных невусов риск меланомы растет. Кроме избыточной инсоляции, немаловажную роль в малигнизации невусов играют травмы, при этом способствующее влияние травмы особенно проявляется при ее неоднократном воздействии на предсуществующий или врожденный невусы. Наследственная меланома, в отличие от ненаследственной, возникает в более молодом возрасте.

В генезе меланомы кожи определенное значение имеют также некоторые гормональные факторы.

Таким образом, статистически значимыми факторами риска развития меланомы являются семейное накопление случаев меланомы у близких родственников; иммуносупрессия; фототип кожи I-II по Фитцпатрику (светлая кожа, склонность к солнечным ожогам); светлые/рыжие волосы, голубые глаза; большое количество приобретенных меланоцитарных невусов на коже; наличие атипичных и крупных врожденных меланоцитарных невусов; три и более эпизодов тяжелых солнечных ожогов кожи, полученные

в детском и подростковом возрасте; использование искусственных источников УФИ (соляриев), особенно в возрасте до 30 лет.

Наряду с мерами по защите кожных покровов от избыточной и длительной солнечной ультрафиолетовой радиации, важным фактором профилактики меланомы является систематическое наблюдение за возможными изменениями невусов с обязательным проведением квалифицированного оперативного вмешательства при наличии признаков, свидетельствующих о возможной малигнизации невусов и других пигментных образований кожи.

### Глава 3. Меланоцитарные новообразования и предраковые заболевания

Более 50% первичных меланом кожи развивается на фоне предшествующих пигментных невусов, при этом частота малигнизации невусов находится в прямой зависимости от их размеров по плоскости, общего количества и типа.

При невусе диаметром более 2 см риск озлокачествления составляет 5–20%. Особенно опасны невусы на лице. Человек, имеющий более 50 невусов, подвергается трёхкратному риску возникновения меланомы.

Существует два вида опасных невусов: диспластические (развиваются при диспластическом синдроме и озлокачествляются почти в 100% случаев) и гигантские врожденные (возникают у 1% новорожденных, имеют значительные размеры и более темную окраску).

**Диспластический невус**, известный также как невус Кларка и атипичное родимое пятно, содержит пролиферирующие атипичные меланоциты. Это новообразование в виде пятна или бляшки неправильной формы с размытыми, нечеткими границами. Цвет — от бронзового до темно-коричневого; размеры — больше, чем у невусов (превышают 6 мм). Возникает на любых участках тела, но чаще всего на туловище. При наличии центрального папулезного компонента данные невусы сравнивают по виду с «яичницей-глазуньей». Форма круглая, овальная, края неровные. Границы неправильные и размытые, которые постепенно переходят в окружающую нормальную кожу. Появление диспластического невуса у больного с меланомой в семейном анамнезе расценивают как признак высокого риска меланомы. Больным этой группы показано диспансерное наблюдение с осмотром всех кожных покровов каждые 12 мес.



### **Клинические признаки активизации невуса:**

- ✓ быстрый рост невуса, ранее неизменного или медленно увеличивающегося,
- ✓ асимметрия любого участка невуса или появление уплотнения,
- ✓ появление чувства ощущения невуса (покалывание, зуд, жжение, напряжение),
- ✓ любое изменение уровня пигментации (увеличение, уменьшение),
- ✓ появление венчика гиперемии вокруг невуса,
- ✓ выпадение волос с поверхности невуса,
- ✓ появление трещин, папилломатозных выростов, кровоточивости невуса.

Визуальная диагностика малигнизации пигментных невусов даже для опытных специалистов остается трудной и значительно упрощается с применением вспомогательных методов визуализации, например, дерматоскопии.

К предмеланомным процессам кожи с высокой частотой озлокачествления относится ограниченный предраковый **меланоз Дюбрея**. Термин «предраковый меланоз» впервые применил Dubreuilh в 1912 г. Такой меланоз начинается с маленького коричневого пигментного пятна, медленно распространяющегося по периферии; пятно упорно увеличивается и достигает размеров детской ладони и более, поражает преимущественно пожилых людей.

Инкубационный период возникновения меланомы из меланоза Дюбрея варьирует от 10 до 15 лет. Характерной особенностью меланоза является неравномерная окраска пятна, наличие участков от светло-коричневого до темно-коричневого или синевато-черного цвета. Вначале пятно не возвышается над уровнем кожи, не уплотнено, в его пределах кожный рельеф не изменен. Меланоз примерно в 80% малигнизируется.

**Пигментная ксеродерма**, или злокачественный эфелидоз, представляет собой наследственный фотодерматоз. Заболевание характеризуется наличием множественных пигментных пятен на коже, возникающих вскоре после рождения преимущественно на открытых частях тела. Очень часто у этих пациентов к периоду полового созревания уже возникают множественные синхронные и метахронные злокачественные опухоли кожи, в том числе меланомы. Заболевание развивается в результате дефекта репарации ДНК, отличается повышенной светочувствительностью и характеризуется рецессивным типом наследования. Весьма незначительное число пациентов с этим заболеванием достигают зрелого возраста.

## Глава 4. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ МЕЛАНОМЫ

На сегодня скрининг является одним из основных путей снижения смертности от злокачественных новообразований и увеличения продолжительности жизни. Известно, что скрининг рака приводит не к снижению заболеваемости, а к «перераспределению» злокачественных опухолей в сторону увеличения ранних стадий и относительно увеличению выявляемости в тех возрастных группах, которые подлежали более тщательному обследованию. Вместе с тем, в процессе скрининга выявляются многие предопухолевые заболевания, своевременное лечение которых снижает риск возникновения злокачественных новообразований.

Углубленное обследование всего населения с применением наиболее информативных методов диагностики представляется нереальным и не оправданным с экономической точки зрения. Для ограничения контингента населения, подлежащего профилактическому обследованию, необходимо формирование групп риска.

Базой для создания рациональной формы индивидуальных профилактических осмотров, проводимых в амбулаторно-поликлинической сети, явились смотровые кабинеты как первичное звено онкологической службы. Эффективность работы смотровых кабинетов по обеспечению противораковой борьбы во многом определяется квалификацией персонала кабинета, его оснащенностью и возможностями проведения комплекса диагностических мероприятий, позволяющих более рационально проводить отбор лиц для углубленного обследования. Организационная структура проведения индивидуальных профилактических осмотров неорганизованного контингента населения включает следующие компоненты: организационно-подготовительную работу и санитарно-просветительную пропаганду; первичный отбор населения, подлежащего углубленному обследованию; целенаправленное медицинское обследование отобранной категории населения; анализ результатов проведенных профилактических осмотров. Организационно-подготовительные мероприятия предусматривают составление плана и графика проведения индивидуальных осмотров с учетом принципа участковости, численности подлежащего осмотру населения, пропускной способности и диагностической оснащенности поликлиники. Санитарно-просветительная работа должна быть направлена на разъяснение целей и задач профилактических осмотров и привлечение населения к профилактическим осмотрам. Эти мероприятия должны осуществляться всеми доступными методами и средствами: лекции, беседы, памятки, печать, радио, телевидение, интернет-ресурсы, мобильная связь.

Первичный индивидуальный отбор населения в смотровом кабинете должен осуществляться с целью формирования групп лиц с подозрением на предопухолевые и опухолевые заболевания, а также для последующего углубленного врачебного и инструментально-лабораторного обследования.

Индивидуальный отбор основан на методе целенаправленного выявления симптомов заболевания и доврачебного медицинского обследования средним медицинским персоналом. Все мероприятия по реализации индивидуальных профилактических осмотров неорганизованного населения, лечению выявленных больных с соматическими заболеваниями и диспансерному наблюдению за этой категорией больных возлагаются на амбулаторно-поликлиническое звено. Организационно-методическим центром, который осуществляет руководство мероприятиями по подготовке квалифицированного среднего медицинского персонала и контроль за их проведением, а также разработку инструктивно-методических рекомендаций и специальные диагностические исследования, является онкологический кабинет амбулаторно-поликлинического учреждения муниципального образования.

Ведущая роль для ранней диагностики меланомы кожи принадлежит врачу-дерматологу. При первичном осмотре дерматолог определяет группу здоровых лиц, группу больных меланоцитарными заболеваниями, и группу повышенного риска меланомы кожи. Активное наблюдение за лицами, включенными в группу повышенного онкологического риска, должно осуществляться врачами-онкологами, путем их осмотра 1 раз в год или более в зависимости от природы заболевания. При необходимости проводится морфологическое исследование. Каждое пигментное новообразование у людей старше 20-30 лет должно обследоваться с подозрением на меланому.

При подозрении на меланому пациент с направлением из первичного онкологического кабинета проходит обследование в онкологическом диспансере.

Согласно «Практическим рекомендациям по лекарственному лечению меланомы кожи» (Демидов Л. В. и соавт., 2016) обязательными методами для диагностики меланомы кожи являются:

1. Физикальный осмотр, тщательное исследование кожных покровов и видимых слизистых, пальпация периферических лимфатических узлов;
  2. Дерматоскопия может быть использована с целью дифференциальной диагностики специалистами, имеющими соответствующую квалификацию и опыт интерпретации полученных данных;
  3. Рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекции (флюорография недопустима!);
  4. УЗИ периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза.
  5. Морфологическое подтверждение диагноза является обязательным!
- Дополнительные методы (при наличии показаний):
- КТ органов грудной полости;
  - КТ/МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием;
  - КТ/МРТ головного мозга с в/в контрастированием;
  - радиоизотопное исследование костей скелета;
  - ПЭТ или ПЭТ/КТ для выявления отдаленных метастазов (начиная с III стадии).

## Алгоритм маршрутизации при диагностике меланомы кожи.



**При физикальном осмотре** все пигментные новообразования кожи тщательным образом осматриваются по одной из общепринятых систем (правила АБЦД, ФИГАРО и др.).

Следует отметить, что клиническая диагностика зрелых форм меланомы затруднений обычно не представляет. В подавляющем большинстве случаев это характерная пигментная опухоль, ассиметричная, с неровными границами, разнородной окраски, диаметром более полусантиметра, часто с экзофитным компонентом.

Трудности же в той или иной степени возникают при ранних формах меланомы, когда кожный рисунок над опухолью не изменен, волосяной покров сохранен, опухоль симметрична и не всегда разнородна по окраске или характеризуется неправильностью границ. Особенно проблематична диагностика при наличии на поверхности кожи пациента множественных диспластических невусов – в этом случае ранняя меланома кожи может вообще внешне не выделяться среди имеющихся в большом количестве доброкачественных образований и затеряться среди них.

## Основные признаки (Правило ФИГАРО)

- Ф** – Форма – плоская или **нодулярная**
- И** – Изменения размеров, **ускорение роста**
- Г** – Границы – по краям **неровные, «изъеденные»**
- А** – Ассиметрия
- Р** – Размеры – **диаметр > 6 мм**
- О** – Окраска – **разные оттенки**

В этом случае существенную помощь онкологу может оказать выполнение эпилюминисцентной дерматоскопии.

**Дерматоскопия** – неинвазивный метод исследования, в ходе которого при помощи оптического прибора – дерматоскопа – можно изучить опухоль при значительном увеличении, 10-60 крат, а при использовании дополнительного оборудования – до 200 раз. Такое увеличение позволяет оценить ряд симптомов, которые невидимы невооруженным глазом, но являются высокоспецифическими для различных образований, и часть из них – специфическими для меланомы кожи.



Использование метода дерматоскопии основано на применении диагностических алгоритмов (трехбальная система оценка, алгоритм ABCD, правило семи признаков Аргензиано, паттерн-анализ и др.), выработанных в процессе многочисленных клинических исследований.

Для начинающих специалистов в 2001 году разработана трехбальная система оценки дерматоскопической картины. При этом оцениваются следующие три признака:

За наличие каждого признака присваивается один балл. Все новообразования, набравшие два и более балла необходимо удалять (иссекать) с последующим гистологическим исследованием материала.

При обращении пациента в онкологический диспансер врач-онколог выполняет уточняющую диагностику: подтверждает (исключает) наличие

подозрения на меланому и проводит обследование для определения распространенности опухолевого процесса.

1	<b>Асимметрия</b>	Асимметрия пигментации и строения	
2	<b>Атипичная сеть</b>	Пигментная сеть с отверстиями неправильной формы и утолщенными линиями	
3	<b>Бело-голубые структуры</b>	Любые структуры голубого и/или белого цвета (бело-голубая вуаль и структуры регрессии)	

Приказом Минздрава России от 20 декабря 2012 г. №1143н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при злокачественных новообразованиях кожи (меланома, рак) I-IV стадии (обследование в целях установления диагноза заболевания и подготовки к противоопухолевому лечению)» определен следующий перечень обследований:

1. Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный.
2. Морфологическое (гистологическое) исследование препарата кожи.
3. Цитологическое исследование препарата кожи и тканей лимфоузла.
4. Лабораторные исследования: анализы крови: общий клинический и биохимический общетерапевтический, определение основных групп крови (A, B, 0), определение резус-принадлежности. Проведение реакции Вассермана (RW), определение антигена к вирусу гепатита В (HBsAg Hepatitis B virus) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2); общий анализ мочи.

5. Инструментальные обследования: дерматоскопия, ультразвуковое исследование мягких тканей (одна анатомическая зона), ЭКГ,

рентгенография легких, комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов, иные обследования – по показаниям.

Цитологический метод подтверждения предварительного диагноза (метод мазков-отпечатков и пункционной биопсии аспирата опухоли) широко применяется в диагностике меланомы кожи в нашей стране. Данный метод прост, высокоэффективен в определении характера поражения первичной опухоли и лимфатических узлов регионарных зон. Достоверность его составляет 95%. Однако, ни один из методов хирургического лечения, в том числе электрокоагуляция и криодеструкция, при пигментных образованиях кожи и слизистых оболочек не должен проводиться без морфологической верификации диагноза (гистологического исследования) врачом-онкологом.

В настоящее время стадирование меланомы кожи проводится согласно 7-му изданию TNM/UICC Классификации злокачественных опухолей 2009 года. В соответствии с требованиями этой классификации для определения стадии заболевания должны использоваться следующие критерии: для первичной меланомы кожи – толщина первичной опухоли, наличие или отсутствие ее изъязвления, митотический индекс (количество митозов на  $1 \text{ мм}^2$  при толщине опухоли менее 1 мм; для метастазов в регионарные лимфоузлы – количество пораженных лимфоузлов, характер поражения (макро/микро), наличие или отсутствие изъязвления первичной опухоли; для отдаленных метастазов – их локализация и уровень ЛДГ.

При проведении гистологического исследования первичной меланомы кожи должны быть указаны следующие характеристики:

1. определение максимальной толщины опухоли в мм по Бреслоу;
2. определение уровня инвазии по Кларку;
3. наличие или отсутствие изъязвления первичной опухоли;
4. определение митотического индекса (количество митозов на  $1 \text{ мм}^2$ ) при толщине опухоли до 1 мм включительно;
5. наличие транзитных или сателлитных метастазов;
6. оценка краев резекции на наличие опухолевых клеток.

При проведении гистологического исследования метастазов меланомы в регионарные лимфоузлы должно быть указано:

1. Количество удаленных лимфатических узлов.
2. Количество пораженных лимфатических узлов
3. Прорастание капсулы лимфатического узла (есть/нет).

## Глава 5. Этапы оказания медицинской помощи больным меланомой кожи

Уровни медицинской помощи	Задачи, решаемые на данном этапе
Первый (амбулаторно-поликлинический)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- организация и проведение регулярных массовых профилактических осмотров населения с целью своевременного выявления меланомы и предмеланомных заболеваний кожи;</li> <li>- учет больных с выявленной патологией и контроль за дальнейшим лечебно-диагностическим процессом;</li> <li>- организация и проведение санитарно-просветительной работы среди населения по различным аспектам проблемы сохранения онкологического здоровья</li> </ul>
Второй (амбулаторно-стационарный)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- проведение высокоинформативной уточняющей диагностики меланомы и предмеланомных заболеваний кожи;</li> <li>- направление больных с выявленной меланомой на третий уровень медицинской помощи;</li> <li>- организация и проведение диспансеризации больных с меланомой кожи после проведенного специального лечения</li> </ul>
Третий (специализированный)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- завершение диагностического процесса, проведение противоопухолевого лечения,</li> <li>- проведение эффективной диспансеризации больных с меланомой кожи,</li> <li>- организационно-методическое руководство мероприятиями по борьбе с меланомой кожи, проводимыми медицинскими организациями муниципальных образований края</li> </ul>

Система эффективной профилактики и ранней диагностики меланомы кожи включает три этапа оказания медицинской помощи (три уровня). На первом уровне медицинская помощь оказывается в амбулаторно-поликлинических учреждениях общей лечебной сети: хирургом, терапевтом, врачом общей практики, семейным врачом. На втором уровне медицинская помощь оказывается как в амбулаторных, так и в стационарных условиях, в хирургических отделениях многопрофильных больниц – районными онкологами и дерматологами в поликлиниках и центральных районных больницах. На третьем уровне медицинская помощь оказывается специалистами в медицинских организациях онкологической службы.

Технология использования предлагаемой системы профилактики и ранней диагностики предполагает стандартизацию мероприятий, тактики и способов решения задач на каждом уровне медицинской помощи.

Эффективный механизм внедрения представленной системы профилактики и ранней диагностики в практическое здравоохранение муниципального образования предполагает регулярную оценку качества оказания медицинской помощи по ряду показателей. Эти показатели заложены в стандарты качества, характеризующие деятельность как амбулаторно-поликлинических учреждений, так и онкологической службы.

Для амбулаторно-поликлинических учреждений стандартами качества признаны: уровень выявляемости меланомы кожи при профилактических осмотрах в сравнении с показателями краевыми, российскими; удельный вес онкологических больных, выявленных активно (в процессе диспансеризации населения); удельный вес ранних форм меланомы среди первично выявленных больных; удельный вес запущенных форм меланомы кожи; удельный вес умерших в течение года с момента установления диагноза меланомы кожи; удельный вес больных с запущенными формами меланомы кожи вследствие низкого уровня онкологических знаний медицинских работников.

При оценке качества работы онкологических диспансеров, прежде всего, необходимо учитывать своевременность и качество оказания консультативно-диагностической и лечебной помощи онкологическим больным, ориентируясь на следующие показатели: длительность установления диагноза меланомы; частота непосредственных осложнений специального лечения; частота рецидивов болезни, а также генерализация процесса в течение текущего года по стадиям заболевания; сравнительная динамика заболеваемости и смертности – важнейший показатель деятельности онкологической службы, отражающий ее общий уровень (состояние диспансеризации, диагностики и лечения); выживаемость больных; накопление контингентов; удельный вес больных, получивших специальное лечение из числа первично зарегистрированных; первичный выход на инвалидность.

## Глава 6. КЛАССИФИКАЦИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Классификация злокачественных опухолей TNM, седьмого издания  
(Л.Х. Собин, М.К. Господарович, К. Виттекинд, 2011)

### Объединенная TNM/UICC система стадирования меланомы кожи

Критерий	Определение	
<i>pT — первичная опухоль</i>		
pT <sub>x</sub>	Толщина не определена	
pT <sub>0</sub>	Без признаков роста опухоли	
pT <sub>is</sub>	Меланома in situ	Уровень инвазии I (атипичная меланоцитарная гиперплазия, выраженная меланотическая дисплазия, неинвазивная злокачественная опухоль)
pT <sub>1</sub>	≤1,0 мм	pT <sub>1a</sub> : без изъязвления и митотический индекс <1/мм <sup>2</sup> pT <sub>1b</sub> : с изъязвлением или митотический индекс ≥1/мм <sup>2</sup>
pT <sub>2</sub>	1,01–2,0 мм	pT <sub>2a</sub> : без изъязвления pT <sub>2b</sub> : с изъязвлением
pT <sub>3</sub>	2,01–4,0 мм	pT <sub>3a</sub> : без изъязвления pT <sub>3b</sub> : с изъязвлением
pT <sub>4</sub>	>4,0 мм	pT <sub>4a</sub> : без изъязвления pT <sub>4b</sub> : с изъязвлением

<i>N — регионарные лимфоузлы</i>		
pN <sub>x</sub>	Недостаточно данных для оценки состояния л/у	
pN <sub>0</sub>	Нет метастазов в лимфоузлах	
pN <sub>1</sub>	Метастаз в 1 лимфоузле	N <sub>1a</sub> : Определяется только микроскопически N <sub>1b</sub> : Определяется макроскопически (клинически)
pN <sub>2</sub>	Метастазы в 2–3 лимфоузлах	N <sub>2a</sub> : Определяются только микроскопически N <sub>2b</sub> : Определяются макроскопически (клинически) N <sub>2c</sub> : Транзиторные метастазы/сателлиты без регионарных метастазов
pN <sub>3</sub>	Метастазы в 4-х и более л/у или конгломерат лимфатических узлов или транзиторные метастазы/сателлиты с регионарными метастазами	

<i>M — отдаленные метастазы</i>	
M <sub>1</sub>	M <sub>1a</sub> : метастазы в коже, подкожно-жировой клетчатке или нерегионарных лимфоузлах, нормальный уровень ЛДГ M <sub>1b</sub> : легкие, нормальный уровень ЛДГ

## Группировка по стадиям

Стадия 0	pTis	N0	M0
Стадия I	pT1	N0	M0
	pT1a	N0	M0
	pT1b	N0	M0
	pT2a	N0	M0
Стадия II	pT2b	N0	M0
	pT3a	N0	M0
	pT3b	N0	M0
	pT4a	N0	M0
	pT4b	N0	M0
Стадия III	Любая pT	N1, N2, N3	M0
	pT1a-4a	N1a, 2a	M0
	pT1a-4a	N1b, 2b, 2c	M0
	pT1b-4b	N1a, 2a, 2c	M0
	pT1b-4b	N1b, 2b	M0
	Любая pT	N3	M0
Стадия IV	Любая pT	Любая N	M1

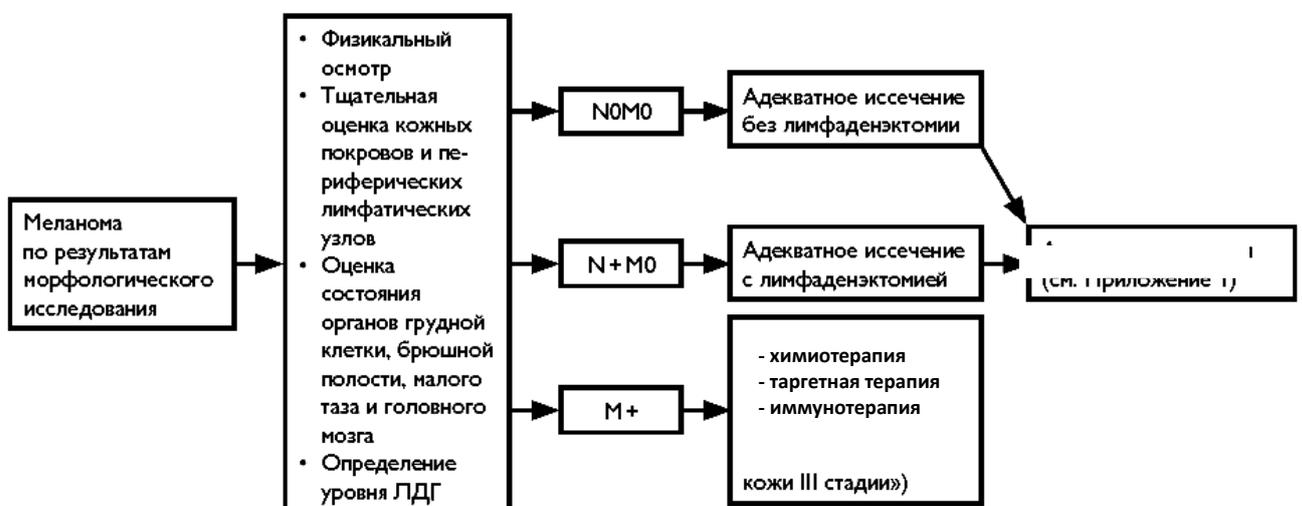
## Глава 7. ЛЕЧЕНИЕ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Метод лечения меланомы кожи в значительной мере зависит от особенностей ее роста и стадии заболевания. В настоящее время используют следующие виды лечения: хирургическое, лучевое и лекарственное.

К сожалению, возможности самостоятельного хирургического лечения меланомы, особенно у больных с повышенным риском метастазирования, являются весьма ограниченными. При планировании адекватной лечебной тактики должен иметь принципиальное значение тот факт, что «скрытая диссеминация» может иметь место при любой стадии развития меланомы. По данным А.С. Барчука (НИИ им.Н.Н. Петрова), у 10-15% больных меланомой кожи I-II стадии в течение 5 лет после радикальной операции наступает генерализация процесса. Безудержная тенденция этой злокачественной опухоли к быстрому и неуловимому распространению дает основание рассматривать ее как системное заболевание, которое требует не только местного, но и системного контроля. Следовательно, радикальность вмешательства при меланоме, особенно у больных с опухолями II и III стадии весьма условна, причем не столько в хирургическом, сколько в биологическом отношении из-за наличия субклинических метастазов. Поэтому для повышения эффективности лечения меланом оправданы комбинированные подходы, предусматривающие сочетание радикальной операции с лекарственным воздействием.

Согласно «Практическим рекомендациям по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO)», под редакцией В.М. Моисеенко, 2016г.:

### Алгоритм первичного обследования и лечения



**Лечение локальных стадий заболевания (I-II)** заключается в радикальном иссечении первичной опухоли в пределах здоровых тканей является обязательным этапом лечения локальной меланомы кожи.

Выбор хирургического отступа формируется на основании результатов морфологического исследования, а именно толщины опухоли. В настоящее время общепринятыми отступами для уже установленной стадии являются следующие:

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

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

Для определения толщины опухоли возможно на первом этапе использование эксцизионной биопсии пигментного образования с отступом не более 0,5 см. В случае подтверждения диагноза МК рубец после биопсии иссекается с большим отступом в сроки 4–8 недель.

Если эксцизионная биопсия не проводится из-за очевидности диагноза, отступы от видимых краев опухоли никогда не следует расширять более чем на 3 см, так как без точных знаний микростадии это будет приводить к излишним манипуляциям, связанным с закрытием п/о раны (например, различным видам сложной пластики).

Не рекомендуется рутинное выполнение профилактической лимфаденэктомии или проведение предоперационной лучевой терапии на регионарные лимфатические узлы и зону первичной опухоли.

Биопсия сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) с последующей регионарной лимфаденэктомией при его поражении при толщине опухоли > 1,5 мм является необходимой процедурой, проводимой только в специализированных учреждениях.

В отсутствие возможности выполнения БСЛУ следует максимально тщательно исследовать регионарные лимфоузлы, используя УЗИ для навигации на подозрительный лимфатический узел с последующей тонкоигольной пункцией и цитологическим исследованием.

В настоящее время разработаны подходы к адьювантной терапии больных меланомой кожи высокого риска метастазирования. При проведении лечения следует руководствоваться рекомендациями, приведенными в Приложении 1 (при отсутствии противопоказаний).

В рутинной практике не рекомендуется использовать с профилактической целью химиотерапию.



**Лечение меланомы кожи III стадии** заключается в адекватном иссечении первичной опухоли, регионарной лимфаденэктомии, адьювантной иммунотерапии (интерферон альфа, начиная с IIВ стадии при отсутствии противопоказаний).

Проведение химиотерапии в адьювантном режиме не рекомендовано.

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

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

**Лечение рецидивов и прогрессирования заболевания** проводится после оценки распространения опухолевого процесса.

**Лечение меланомы кожи IV стадии и нерезектабельной меланомы кожи III стадии.** Приоритетным является участие пациентов в клинических исследованиях.

При выборе тактики лечения пациентов с метастатической меланомой рекомендуется выполнение молекулярно-генетического исследования опухоли на наличие BRAF-мутации. Определение мутаций в опухолевой ткани должно проводиться только в сертифицированных лабораториях.

Оптимальным лечением для пациентов, имеющих в опухоли активирующую мутацию BRAF V600, является назначение препаратов из группы ингибиторов BRAF-киназ: вемурафениба или дабрафениба, а также

их комбинаций с ингибиторами MEK. Лечение проводится до прогрессирования заболевания или развития выраженных токсических явлений.

При медленно прогрессирующей метастатической и/или местнораспространенной меланоме (M1a – M1b стадии) у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 12-24 недель при отсутствии противопоказаний, независимо от статуса мутации BRAF, возможно использование иммуноонкологических препаратов (зарегистрированы на территории Российской Федерации с 2016 года): ингибитора антигена 4 цитотоксического Т-лимфоцита (CTLA 4) – ипилимумаб и ингибиторов иммунных контрольных точек (PD-1) – ниволумаб и пембролизумаб.

При отсутствии возможности обеспечения современными таргетными и иммуноонкологическими препаратами, а также при наличии противопоказаний к их использованию для лечения диссеминированной меланомы кожи могут быть использованы стандартные режимы химиотерапии в виде монокимиотерапии (дакарбазин, темозоламид) и полихимиотерапии (с включением дакарбазина, препаратов платины – цисплатин и карбоплатин, винкаалкалоидов, препаратов нитрозомочевины, таксанов), а также химиоиммунотерапии (сочетание дакарбазина, цисплатина, винкаалкалоидов, препаратов нитрозомочевины с интерфероном-альфа и/или интерлейкином-2).

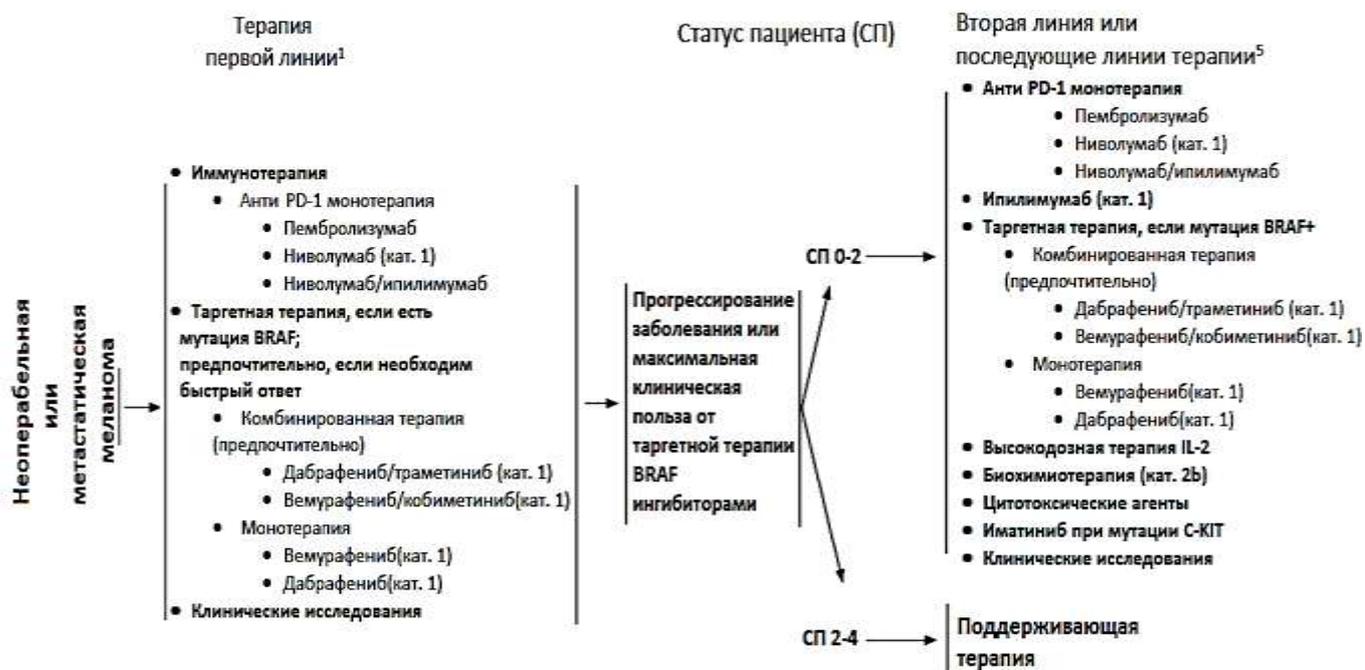
Хирургическое удаление или радиохирургическое лечение метастазов может быть проведено в отдельных случаях у больных с хорошим соматическим статусом и изолированным опухолевым поражением. Также возможно удаление оставшихся опухолевых очагов при эффективности системной терапии.

Возможности паллиативной лучевой терапии рассматриваются при наличии множественного поражения головного мозга или при симптомном поражении костей, мягких тканей и лимфоузлов.

Для пациентов с особым типом изолированного метастазирования в виде поражения кожи и/или мягких тканей конечности может быть рекомендован метод изолированной перфузии конечности, который выполняется в специализированных центрах (ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ).

В США по состоянию на начало 2017 года лекарственная терапия неоперабельной или метастатической меланомы представлена в руководстве NCCN (National Comprehensive Cancer Network) по клинической онкологии (NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology: Melanoma. ver.1.2017; [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)).

## Системная терапия неоперабельной и метастатической меланомы



В первой линии терапии лидирующие позиции принадлежат иммуноонкологическим препаратам (PD-1 ингибиторы), объективный ответ на них регистрируется позднее, но сохраняется дольше. Если необходим быстрый ответ на лечение, при наличии BRAF-мутации предпочтительнее применение комбинации BRAF и MEK ингибиторов.

В рандомизированных исследованиях эти препараты продемонстрировали значительно более высокую частоту объективных ответов и статистически значимое преимущество в отношении общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования заболевания в сравнении с дакарбазином (непрямое сравнение клинических исследований 3 фазы, проф. Г. Лонг, Австралийский институт меланомы, EADO 2017).

## Метастатическая меланома: Общая Выживаемость



1. M. Middleton Ann Oncol 2007;18:1691.
2. Hodi FS et al *NEJM* 2010;363:711.
3. Schadendorf D et al JCO 2015;33:1889.
4. Robert C et al *NEJM* 2011;364:2517.
5. Maio M et al. JCO 2015; 33:1191.
6. Chapman PB et al Poster presentation SMR 2015.
7. Hauschild A et al Poster presentation ESMO 2014. Abstract 1092.
8. Atkinson V et al Poster presentation SMR 2015.
9. Hodi FS et al Oral presentation AACR 2016. Abstract CT001.
10. Carlino M et al Oral presentation AACR 2016. Abstract CT00

## **Глава 8. ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ**

Прогноз при меланоме серьезен и зависит, прежде всего, от стадии заболевания, формы роста и локализации опухоли. По данным Популяционного ракового регистра Краснодарского края показатель пятилетней наблюдаемой выживаемости больных с меланомой кожи с 2006 по 2015 гг. составил 53,4%, при I стадии заболевания – 76,3%, при II – 56,1%, при III – 28,6%, а при IV стадии – 15,0%. Отмечена положительная динамика показателя однолетней наблюдаемой выживаемости с 2006 г. (79,1%) по 2015 г. (81,3%) с учетом всех стадий и при I-III стадиях заболевания отдельно (I стадия – с 95,1% до 96,8%, II – с 87,9% до 90,6%, III – с 66,7% до 68,8%), что говорит о правильной тактике проводимого специального противоопухолевого лечения. Девятилетняя скорректированная выживаемость при меланоме кожи за 2006-2015 гг. несколько выше (все стадии – 58,3%, I стадия – 79,1%, II – 63,8%, III – 34,3%), чем наблюдаемая (при I-III стадиях), что связано с влиянием неонкологических причин на уровень наблюдаемой выживаемости.

Девятилетняя наблюдаемая выживаемость с 2006 по 2015 гг. в целом у женщин трудоспособного возраста на 7-8% выше, чем у мужчин трудоспособного возраста, причем в I стадии – на 14%, в III – на 67%. Однако, во II и IV стадии показатели у женщин ниже, чем у мужчин (на 20% и 57%, соответственно).

Случаи заболевания меланомой кожи среди детей единичны. В течение 2006-2015 гг. в крае зарегистрировано 22 ребенка в возрасте 0-17 лет с этим диагнозом. Девятилетняя наблюдаемая выживаемость среди детского контингента (аналогично скорректированной) равна 80%.

## Глава 9. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Согласно «Практическим рекомендациям по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO)», под редакцией В.М. Моисеенко, 2016 г.: 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 и своевременно обращаться к врачу при выявлении каких-либо изменений. Основываясь на рисках возникновения прогрессирования болезни, рекомендуется следующий график обследований.

Больным с очень низким риском прогрессирования заболевания (стадия 0) рекомендованы ежегодные физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов.

Больным с низким риском прогрессирования (I-IIА стадии) рекомендованы физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов каждые 6 месяцев в течение 5 лет, затем ежегодно. Проведение инструментального обследования только по показаниям.

Больным с высоким риском прогрессирования заболевания (IIВ – III стадии и IV стадия после удаления солитарных метастазов) – не имеющим клинических признаков заболевания – рекомендовано наблюдение не реже 1 раза в 3 месяца в течение 2 лет, затем каждые 6 месяцев 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;
- у пациентов с впервые выявленными отдаленными метастазами рекомендовано выполнение КТ или МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием для исключения метастатического поражения головного мозга.

Сотрудниками ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» министерства здравоохранения Краснодарского края разработана универсальная учетная регистрационная карта морфо-статистической оценки для включения данных в Единый стандарт на территории РФ в соответствии с требованиями GMPF.

Введение новой регистрационной карты морфо-статистической оценки в практику врачей ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» улучшило качество диагностики и лечения больных с меланомой кожи, позволило создать Единый российский реестр, а также внедрить международные стандарты лечения с учетом распределения пациентов по стадиям и подстадиям.

<b>Ф.И.О пациента</b>				<b>возраст</b>	<b>пол</b>
из	отделения	больницы		и/б №	
Материал взят	201__ г	Доставлен в ПАО		20 г	
Лечащий врач	Принял				
<b>Тип биопсии</b>	Эксцизионная		Широкое иссечение		Неуточненная
<b>Регионарная клетчатка</b>				Есть	Нет

<b>Клинические данные</b>	
Локализация удаленного новообразования	
Длительность существования новообразования	
Возникновение изменений размеров, цвета, контуров, перифокальной гиперемии, появление шелушения, изъязвления, др.	
Давность возникновения изменений	
Наличие факторов риска и провокационных причин (травма, инсоляция, солярий, др.)	
Наличие субъективных ощущений (зуд, боль, др.)	
Наличие семейного анамнеза	
Результаты дерматоскопии	Ассиметрия пигментации и строения
	Атипичная пигментная сеть
	Бело – голубые структуры

<b>Клинический диагноз</b>	
--------------------------------	--

**Макроописание:**

<b>Лоскут кожи</b> размерами:	ширина	мм	длина	мм	толщина ПЖК	мм
<b>Границы резекции</b>	Периферическая в		мм	блоки №		
	Глубокая в		мм			

<b>Образование</b>	Узловое	Пятно		блоки №
	<b>Максимальный диаметр</b>		мм	
	<b>Высота</b>		мм	
	Границы	четкие	нечеткие	
	Пигментация	есть	нет	
<b>Сателлиты</b>	Есть	Нет		количество

**Микроописание:**

**Границы резекции**

Периферическая	опухолевого роста	нет	есть (in situ / инвазивный )
Глубокая	опухолевого роста	нет	есть (in situ / инвазивный )
<b>Тип роста</b>	Лентиго меланома	Поверхностно-распространяющийся	Узловой

	Акральнo - лентигенозный			Десмопластический			Нейротропический			
Основной компонент			in situ			инвазивный				
<b>Breslow</b>		mm	<b>Klark level</b>			<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>	<b>V</b>
Изъязвление	есть (максимальный диаметр)						mm		нет	
Инвазия в лимфатические/кровеносные капилляры						есть			нет	
Периневральная инвазия						есть			нет	
Регрессия						есть			нет	
Микросателлиты						есть			нет	
Предсуществующий невус		есть	нет	сомнительно		диспластический невус		есть	нет	
Митотическая активность									на mm <sup>2</sup>	
Лимфоидная инфильтрация			отсутствует		слабо выраженная		выраженная			
<b>Тип клеток</b>	эпителиоидные			веретенообразные			невусообразные			
				баллонообразные			гигантские			
<b>В клетчатке обнаружено</b>					лимфоузлов, из них с mts		блоки №			
<b>Генетическое исследование</b>										
<b>BRAF</b>			<b>NRAS</b>			<b>C-KIT</b>				
<b>Патогистологическое заключение:</b>										
Патогистологическая стадия		pT	N	M						

Врач

Дата

201\_\_ г

## Тестовые задания для самоконтроля

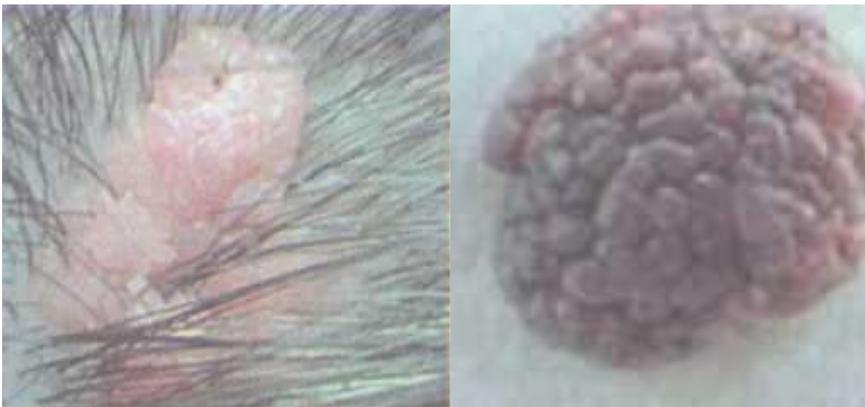
1. О чем свидетельствует наличие множественных или единичных папиллом на коже:
  - а) об аллергической реакции;
  - б) о наличии инфекций, передающихся половым путем;
  - в) об инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека;
  - г) о HPV-носителстве;
  - д) верно б и в.
  
2. К группе риска по заболеваемости саркомой Капоши относятся:
  - а) геи и бисексуалы с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека;
  - б) мужчины пожилого возраста;
  - в) жители Центральной Африки и Средиземноморья;
  - г) пациенты с трансплантированными органами;
  - д) верно а, в и г.
  
3. Развитие саркомы Капоши (геморрагического саркоматоза) связывают с:
  - а) вирусом герпеса 8-го типа;
  - б) вирусом иммунодефицита;
  - в) вирусом HPV;
  - г) верно а и б;
  - д) верно а, б и в.
  
4. Вместе с саркомой Капоши часто диагностируют:
  - а) лимфогранулематоз (ЛГМ);
  - б) лимфолейкоз;
  - в) грибовидный микоз;



- г) миеломную болезнь;
- д) верно а, б, в и г.

5. Наиболее меланомоопасный пигментный невус:

- а) пограничный;
- б) гигантский пигментный невус;
- в) внутридермальный;
- г) меланоз Дюбрейля.



6. К группе повышенного риска развития рака кожи не относят лиц:

- а) с темной кожей и темными глазами;
- б) с белой кожей и голубыми глазами;
- в) с болезнью Педжета;
- г) имеющих пигментную ксеродерму;
- д) с болезнью Боуэна.

7. Какое образование имелось до травмы, если оно после полового созревания из плоского пигментного пятна на коже до 0,8 см увеличилось до 1,5см, у одного из его краев появилось темно-коричневое опухолевидное образование:

- а) атерома;
- б) пограничный невус;
- в) смешанный невус;
- г) внутридермальный невус;
- д) базалиома.

8. Факторами риска малигнизации пигментных невусов являются:

- а) механическая травма;
- б) микроволны сотового телефона;
- и) гормональные перестройки в организме;
- г) воздействие ультрафиолетового излучения при загаре;
- д) верно б, в и г;
- с) верно а, в и г.

9. Наиболее частой злокачественной опухолью кожи является:

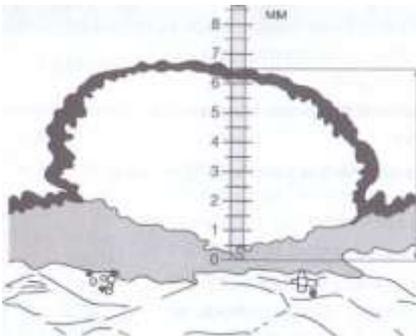
- а) плоскоклеточный ороговевающий рак;
- б) плоскоклеточный неороговевающий;
- в) базальноклеточный;
- г) аденокарцинома из придатков кожи;
- д) саркома кожи.

10. Для базальноклеточного рака не характерна:

- а) узловая форма;
- б) язвенная;
- в) пигментированная;
- г) склерозирующая;
- д) поверхностно распространяющаяся;
- е) характерны все формы: а, б, в, г и д.



11. Базальноклеточный рак характеризуется:
- а) агрессивным течением;
  - б) местнодеструктирующим ростом;
  - в) отсутствием метастазирования в регионарные лимфатические узлы;
  - г) перламутровым отблеском краев опухоли и «пупкообразным» вдавлением в центре;
  - д) верно б, в и г.
12. Благоприятными прогностическими факторами меланом являются:
- а) горизонтальная фаза опухолевого роста;
  - б) вертикальная фаза;
  - в) толщина опухоли по Бреслоу;
  - г) глубина инвазии по Кларку;
  - д) наличие сателлитов.



13. Толщину опухоли по Бреслоу можно измерить:
- а) линейкой;
  - б) при тангенциальном проведении УЗИ;

- в) при рентгенографии;
- г) при МРТ;
- д) верно а и б.



14. Достоверно глубина инвазии по Кларку может быть установлена:
- а) при УЗИ;
  - б) МРТ;
  - в) при гистологическом исследовании послеоперационного препарата;
  - г) при пункционной биопсии;
  - д) не может быть установлена.
15. Расшифровать недостающий симптом малигнизации невуса согласно аббревиатуре АБСД:
- а) А — асимметричное изменение формы;
  - б) Б (бордюр, край) — изменение края;
  - в) С ( ) — изменение\_\_\_ ;
  - г) Д — изменение (диаметра) величины.
16. При подозрении на меланому следует выполнить:
- а) инцизионную биопсию;
  - б) мазки-отпечатки;
  - в) касательную пункционную биопсию;
  - г) эксцизионное иссечение с отступом от края опухоли в зависимости от толщины опухоли;
  - д) провести осмотр под лупой;
  - е) верно б, в, г и д.

17. Невус лучше удалить, если:
- а) находится в зоне постоянного трения;
  - б) невус начинает быстро расти;
  - в) изъязвляться;
  - г) при контакте кровоточит;
  - д) верно а, б, в и г.
18. О каких опухолях говорят — «Non tange me»:
- а) пигментированных базалиомах;
  - б) пигментных невусах;
  - в) меланомах;
  - г) верно а и б;
  - д) верно б и в .
19. Основным методом лечения меланом при отсутствии поражения регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов является:
- а) лучевой;
  - б) хирургическое иссечение с профилактическим удалением регионарных лимфатических узлов;
  - в) иммунотерапевтический;
  - г) комбинированный;
  - д) хирургическое иссечение без удаления лимфатических узлов.
20. При хирургическом иссечении отступать от краев опухоли следует:
- а) не менее 5 см во всех направлениях;
  - б) 1 см при толщине меланомы менее 1 мм;
  - в) при большей толщине ширина краев в см равна соответственно толщине опухоли в мм;
  - г) верно б и в;
  - д) необходимо всегда отступать от краев не менее 3 см.

21. Во избежание рассеивания опухолевых клеток и получения материала для гистологического исследования лучше использовать:

- а) электрохирургический скальпель;
- б) лазерный скальпель;
- в) криоаппарат;
- г) верно а и б;
- д) верно а, б и в.

## Ответы

1-г

2-д

3-г

4-д

5-г

6-а

7-б

8-е

9-в

10-б

11-д

12- а

13-д

14-в

15 –цвет

16-е

17-д

18-д

19-д

20-г

21-г

## Литература:

### Основная:

1. Анисимов В.В., Семилетова Ю.В., Барчук А.С., Раджабова З.А. Актуальные вопросы хирургического лечения больных первичной меланомой кожи // Сибирский онкологический журнал. – 2010. - №2 (38). – С. 55-58.
2. Гарин А.М., Базин И.С. Заболеваемость, смертность, отдаленные результаты и последствия лечения онкологических больных в разных странах мира // Российский онкологический журнал. – 2016. – 21 (№1-2). – С. 11-17.
3. Гилязутдинов И.А. Злокачественные опухоли мягких тканей и меланома кожи/ И.А. Гилязутдинов, Р.Ш. Хасанов, И.Р.Сафин, В.Н.Моисеев. – М., Практическая медицина, 2010. – 203с.
4. Демидов Л.В., Булавина И.С., Гладков О.А., Зинькевич М.В., Марочко А.Ю., Новик А.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи // Злокачественные опухоли. – 2015. - № 4, спецвыпуск. – С. 162-170.

### Дополнительная

1. Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю. Меланома кожи: стадирование, диагностика и лечение // РМЖ. 2003. №11. С. 658).
2. Закурдяева И.Г., Цыб А.Ф. Диссеминированная меланома кожи (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. – 2011. - №1 (43). – С. 70-76.
3. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. О.В. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016 г. – 250 с.
4. Семилетова Ю. Лечение больных первичной меланомой кожи. Современное состояние проблемы/ Ю.В. Семилетова, В.В.Анисимов, Р.И Вагнер// Сибирский онкологический журнал. – 2010. – Т.40, №4. – С.71-77.
5. TNM, 7-е изд.: Классификация злокачественных опухолей / Под ред. Л.Х. Собина, М.К. Господарович, К. Виттекинд, \_ М.: Логосфера, 2011 – 304 с.
6. Albrecht K., Droll H., Giesler J.M., Nashan D., Meiss F., Reuter K. Self-efficacy for coping with cancer in melanoma patients: its association with physical fatigue and depression. *Psychooncology*. 2013; 22(9): 1972-8. doi: 10.1002/pon.3238.).
7. Ascierto P, et al: coBRIM: A phase III, double-blind placebo-controlled study of vemurafenib vs vemurafenib + cobimetinib in previously untreated BRAF v600 mutation–positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma. Society for Melanoma Research 2015 Congress. Presented November 18-21, 2015.

8. Ballantyne A.D., Garnock-Jones K.P. Dabrafenib: first global approval. *Drugs*. 2013; 73: 1367-76.

9. Griewank K.G., Ugurel S., Schadendorf D., Paschen A. New developments in biomarkers for melanoma. *Curr. Opin. Oncol.* 2013; 25(2): 145-51.

10. Hodi F. Stephen, Kluger Harriet, Sznol Mario, Carvajal Richard, Lawrence Donald, Atkins Michael, Powderly John, Sharfman William, Puzanov Igor, Smith David, Leming Philip, Lipson Evan, Taube Janis, Anders Robert, Horak Christine, Jiang Joel, McDermott David, Sosman Jeffrey, Brahmer Julie, Pardoll Drew, Topalian Suzanne. Durable, long-term survival in previously treated patients with advanced melanoma (MEL) who received nivolumab (NIVO) monotherapy in a phase I trial. [abstract]. In: *Proceedings of the 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*; 2016 Apr 16-20; New Orleans, LA. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2016;76(14 Suppl):Abstract № CT001.

**Использованная авторами:**

11. Hodi F. Stephen, Postow Michael Andrew, Chesney Jason Alan et al : Overall survival in patients with advanced melanoma who discontinued treatment with nivolumab plus ipilimumab due to toxicity in a phase II trial (CheckMate 069). *Journal of Clinical Oncology*, 2016 ASCO Annual Meeting (June 3-7, 2016). Vol 34, No 15\_suppl (May 20 Supplement), 2016: 9518.

12. Larkin J et al., Update of progression-free survival and correlative biomarker analysis from coBRIM: cobimetinib plus vemurafenib in advanced BRAF-mutated melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2015 ASCO Annual Meeting (May 29 - June 2, 2015). Vol 33, No 15\_suppl (May 20 Supplement), 2015: 9006 © 2015 American Society of Clinical Oncology

13. Long G. V., Atkinson V., Ascierto P. A., Robert C., Hassel J. C., Rutkowski P., Savage K. J., Taylor F., Coon C., Gilloteau I., Dastani H. B., Waxman I. M. and Abernethy A. P.: Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study. *Ann. Onc.*, Aug 2016; 10.1093/annonc/mdw265.

14. Long G.V., Weber J.S., Infante J.R. et al. Overall Survival and Durable Responses in Patients With BRAF V600–Mutant Metastatic Melanoma Receiving Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol* 34:871-878. © 2016 by American Society of Clinical Oncology.

15. Postov M., Chesney J., Pavlick A. et al: Initial report of overall survival rates from a randomized phase II trial evaluating the combination of nivolumab and ipilimumab in patients with advanced melanoma. 2016 AACR Annual Meeting. Abstract CT 002. Presented April 17,2016.

16. Read J. Recent advances in cutaneous melanoma: towards a molecular model and targeted treatment. *Australas. J. Dermatol.* 2013; 54(3): 163-72 Jan 18. Doi: 10.1111/ajd.12013.

17. Robert C., Karaszewska B., Schachter J., Rutkowski P., Mackiewicz A., Stroiakovski D., Lichinitser M., Dummer R., Grange F., Mortier L., Chiarion-

Sileni V., Drucis K., Krajsova I., Hauschild A., Lorigan P., Wolter P., Long G.V., Flaherty K., Nathan P., Ribas A., Martin A.M., Sun P., Crist W., Legos J., Rubin S.D., Little S.M., Schadendorf D. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(1):30–9.

18. Robert C., Schachter J., Long G.V., Arance A., Grob J.J., Mortier L., Daud A., Carlino M.S., McNeil C., Lotem M., Larkin J., Lorigan P., Neyns B., Blank C.U., Hamid O., Mateus C., Shapira-Frommer R., Kosh M., Zhou H., Ibrahim N., Ebbinghaus S., Ribas A. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma, (KEYNOTE-006). *N. Engl J. Med.* 2015;372(26):2521–32.

19. Sznol M. Advances in treatment of metastatic melanoma: new immunomodulatory agents. *Semin. Oncol.* 2012; 39: 192-203.

20. Wright C.J., McCormack P.L. Trametinib: first global approval. *Drugs.* 2013; 73: 1245-54.



**Полноценное обследование и лечение онкологических заболеваний  
проводится в Государственном бюджетном учреждении  
здравоохранения  
«Клинический онкологический диспансер №1»  
министерства здравоохранения Краснодарского края:**

***350040 г.Краснодар, ул.Димитрова, 146  
Телефоны: регистратура поликлиники,  
предварительная запись (861) 233-66-04.***

