МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Меланома кожи

МКБ 10: **C43**

Год утверждения (частота пересмотра): **2017 (пересмотр каждые 3 года)**

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Ассоциация онкологов России**
- **Ассоциация специалистов по проблемам меланомы**

Утверждены

Согласованы

Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации

__ _____201_ г.

Оглавление

Ключевые слова

- Меланома кожи
- Метастазы меланомы без выявленного первичного очага
- Иммунотерапия
- Таргетная терапия
- Биопсия сторожевого лимфоузла
- Адъювантная терапия
- Системная химиотерапия
- Лучевая терапия
- Хирургическое лечение меланомы кожи
- Диагностика

Список сокращений

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

БСЛУ - биопсия сторожевого лимфатического узла

БСЛУ – биопсия сторожевого лимфатического узла

в/в – внутривенный

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МК – меланома кожи

МКА – моноклональные антитела

МКБ-10 – международная классификация болезней, 10 пересмотр

МРТ магниторезонансная томография

ПЭТ позитронно-эмиссионная томография

ПЭТ-КТ позитронно-эмиссионная томография, свомещенная с компьютерной томографией

УЗДГ ультразвуковая допплерография

УЗИ ультразвуковое исследование

ФДГ - фтордезоксиглюкоза

ЭКГ – электрокардиография

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)

CKIT - 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 кооперированая онкологическая группа

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

iMEK – ингибитор немутатного белка MEK (малая молекула, блокирующая тирознкиназу MEK)

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

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

PD1 – рецептор программируемой смерти 1

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

Термины и определения

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 C17.2, а меланома сосудистой оболочки глаза – C69.3

1.2 Этиология

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 B (длина волны 290 - 320 нм) и типа A (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]. 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 иммунносупрессанты) [7]. Факторы риска меланомы других локализаций (например, меланомы слизистых оболочек, меланомы акральных локализаций, увеальной меланомы) изучены недостаточно [8-11]

1.3 Эпидемиология

В 2014 году в Российской Федерации меланомой кожи заболело 9493 человека. Грубый показатель заболеваемости (оба пола) составил 6,5 на 100000 населения, стандартизованный - 4,2 на 100 000 населения (4,4 и 3,6 у женщин и мужчин соответственно). В структуре заболеваемости меланома кожи в 2014 составила 1,4% у мужчин и 1,9% у женщин. Прирост заболеваемости составил 8,3% у мужчин (4-5 место по величине прироста) и 10% у женщин (8 место по величине прироста). Средний возраст заболевших оказался равным 61,2 лет. Грубый показатель смертности (оба пола) 2,5 на 100000 населения, стандартизованный 1,5 на 100000 населения (1,3 женщин и 1,8 у мужчин). Средний возраст умерших 63,5 года. Летальность на первом году составила 11,9% (в сравнении с 13,1% в 2011). Доля больных с I и II стадией на момент диагноза достигла 74,3% в 2014 г. Под наблюдением на конец 2014 года состояло 79945 больных (54,8 на 100 000 населения), из низ 5 лет и более наблюдались 45686 больных (57,2%). Индекс накопления контингентов составил 9,1 (в сравнении с 8,4 в 2011), а летальность 4,3% (в сравнении с 4,6% в 2011) [12].

1.4 Кодирование по МКБ-10

1. **Злокачественная меланома *кожи*** (С43, **С51, С60.9, С63.2**) [13]:

- С43.0 Злокачественная меланома губы
- С43.1 Злокачественная меланома века, включая спайку век
- С43.2 Злокачественная меланома уха и наружного слухового прохода
- С43.3 Злокачественная меланома других и неуточненных частей лица
- С43.4 Злокачественная меланома волосистой части головы и шеи
- С43.5 Злокачественная меланома туловища (включая кожу перианальной области, кожу ануса и пограничную зону, кожу грудной железы
- С43.6 Злокачественная меланома верхней конечности, включая область плечевого сустава
- С43.7 Злокачественная меланома нижней конечности, включая область тазобедренного сустава
- С43.8 Злокачественная меланома кожи, выходящая за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

- C43.9 Злокачественная меланома кожи неуточненная
- Злокачественные новообразования полового члена неуточненной локализации (C60.9)
- Злокачественные новообразования мошонки (C63.2)
- Злокачественное новообразование вульвы (C51)

<u>Метастазы меланомы без выявленного первичного очага:</u>

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

<u>Первичная меланома других локализаций:</u>

1. Злокачественное новообразование глаза и его придаточного аппарата (C69)
2. Злокачественные новообразования органов пищеварения (C15-C26)
3. Злокачественные новообразования женских половых органов (C51-C58)

<u>1.5 Классификация</u>

1.5.1 Морфологические типы

- поверхностно-распространяющаяся меланома кожи
- меланома кожи по типу злокачественного лентиго
- узловая меланома кожи
- подногтевая меланома кожи
- акральнолентигинозная меланома кожи

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.

1.6 Стадирование

1.6.1 Стадирование меланомы кожи по системе UICC TNM (7 пересмотр, 2009 [14])

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. Классификация по критерию T возможна только после удаления первичной опухоли и ее гистологического исследования:

pT_X – недостаточно данных для оценки первичной опухоли (включая случаи спонтанной регрессии опухоли, а также ошибки при хирургическом удалении опухоли).

pT_0 – отсутствие первичной опухоли

pT_{is} – меланома in situ (уровень инвазии по Кларку I) (атипическая меланоцитарная гиперплазия, тяжелая меланоцитарная дисплазия, неинвазивная злокачественная опухоль).

pT_1 – опухоль толщиной по Бреслоу ≤ 1 мм

pT_{1a} – уровень инвазии по Кларку II или III без изъязвления опухоли

pT_{1b} – уровень инвазии по Кларку IV или V или наличие изъязвления опухоли*[15]

pT_2 – опухоль толщиной по Бреслоу > 1 мм и ≤ 2 мм

pT_{2a} – без изъязвления опухоли

pT_{2b} – наличие изъязвления опухоли

pT_3 – опухоль толщиной по Бреслоу > 2 мм и ≤ 4 мм

pT_{3a} – без изъязвления опухоли

pT_{3b} – наличие изъязвления опухоли

pT_4 – опухоль толщиной по Бреслоу > 4 мм

pT_{4a} – без изъязвления опухоли

pT_{4b} – наличие изъязвления опухоли

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

Регионарными лимфатическими узлами следует считать для опухолей, расположенных преимущественно на одной стороне тела (левой или правой):

---

* В классификации AJCC 7-го пересмотра (широко распространена в клинической практике, но не может быть использована для целей кодирования в РФ) для классификации меланом толщиной менее 1 мм по Бреслоу также используется митотический индекс вместо уровня инвазии по Кларку. Так опухоли с количеством митозов $< 1/мм^2$ относят к T_{1a}, а опухоли с количеством митозов $\geq 1/мм^2$ относят к T_{1b}

• 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 ниже приведены анатомические ориентиры для определения пограничных зон шириной 4 см.

Таблица 1. 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.

N_X – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N_0 – поражения регионарных лимфатических узлов нет*.

N_1– метастаз в 1 регионарном лимфатическом узле.

* категории pN соответствуют таковым для N. Рекомендуемое минимальное число лимфоузлов для патологического исследования после лимфаденэктомии – не менее 6. Если даже было исследовано меньше лимфоузлов и в них не было обнаружено метастазов следует классифицировать как pN_0. Если для стадирования была выполнена только биопсия сторожевого лимфоузла это обозначают символом sn, например $pN_{1(sn)}$

N_{1a} – микрометастазы в 1 регионарном лимфатическом узле (клинически, включая инструментальные методы диагностики и визуализации, не определяемые).

N_{1b} – макрометастазы в 1 регионарном лимфатическом узле (определяемые клинически, включая инструментальные методы диагностики и визуализации).

N_2 – метастазы в 2-3 регионарных лимфатических узлах или только сателлитные или транзитные метастазы

N_{2a} – микрометастазы в 2-3 регионарных лимфатических узлах (клинически, включая инструментальные методы диагностики и визуализации, не определяемые).

N_{2b} – макрометастазы в 2-3 регионарных лимфатических узлах (определяемые клинически, включая инструментальные методы диагностики и визуализации).

N_{2c} – сателлитные или транзитные метастазы без метастазов в регионарных лимфатических узлах

N_3 – метастазы более чем в 3 регионарных лимфатических узлах, или конгломераты лимфатических узлов, или сателлитные/транзитные метастазы при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах.

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.*

Критерий М характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов

M_0 – отдаленных метастазов нет.

M_1 – наличие отдаленных метастазов.

M_{1a}– метастазы в кожу, подкожную клетчатку или лимфатические узлы (за исключением регионарных) при нормальном уровне ЛДГ крови;

M_{1b}– метастазы в легкие при нормальном уровне ЛДГ крови;

M_{1c}– метастазы в любые другие органы, или любая локализация метастазов при уровне ЛДГ выше верхней границы нормального диапазона.

Группировка по стадиям представлена в таблице 2:

Таблица 2. Группировка по стадиям меланомы кожи

Стадия	pT	N	M
0	is	0	0

I	1a, 1b ,2a	0	0
IA	1a	0	0
IB	1b	0	0
	2a	0	0
II	2b, 3a, 3b, 4a, 4b	0	0
IIA	2b	0	0
	3a	0	0
IIB	3b	0	0
	4a	0	0
IIC	4b	0	0
III	Любая	1,2,3	0
IIIA	1a, 2a, 3a, 4a	1a, 2a	0
IIIB	1a, 2a, 3a, 4a	1b, 2b, 2c	0
	1b, 2b, 3b, 4b	1a, 2a, 2c*	0
IIIC	1b, 2b, 3b, 4b	1b, 2b	
	Любая	3	
IV	Любая	Любая	1

- Метастазы меланомы кожи без выявленного первичного очага в периферические лимфоузлы одного региона следует стадировать как III стадию (III Tx)

1.6.2 Стадирование меланомы верхних дыхательных и пищеварительных путей (C00-06, 10-14, 30-32) по системе UICC TNM (7 пересмотр, 2009 [14])

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_X – недостаточно данных для оценки первичной опухоли (включая случаи спонтанной регрессии опухоли, а также ошибки при хирургическом удалении опухоли).

T_0 – отсутствие первичной опухоли.

T_{is} – критерий не применим .

T_1 – критерий не применим.

T_2 – критерий не применим.

T_3 – опухоль ограничена только эпителием и/или подслизистым слоем (болезнь слизистой оболочки).

T_{4a} – опухоль прорастает в подлежащие мягкие ткани, хрящ, кость или прилежащую кожу.

* В распространенной классификации AJCC 7-го пересмотра опухоли $T_{1b\text{-}4b}N_{2c}M_0$ отнесены к стадии IIIC

T_{4b} – 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, превертебральноую 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_x – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов

N_0 – поражения регионарных лимфатических узлов нет

N_1 – наличие метастазов в регионарных лимфоузлах

Критерий M характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов

M_0 – отдаленных метастазов нет.

M_1 – наличие отдаленных метастазов.

В таблице ниже приведена группировка меланомы слизистых оболочек по стадиям

Таблица 3. Группировка по стадиям меланомы слизистых оболочек верхних отделов дыхательных и пищеварительных путей

Стадия	T	N	M
III	3	0	0
IVA	4a	0	0
	3, 4a	1	0
IVB	4b	любая	0
IVC	Любая	Любая	1

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 [16].

  Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIA)

  Комментарии: *Ключевые факторы риска развития меланомы кожи приведены в разделе 1.2 (этиология)*

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). *[17-22]*

  Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIA)

  Комментарии: *Первично-множественные синхронные опухоли (меланомы и немеланомные опухоли кожи) могут быть обнаружены у 5-10% больных*). *[17-21]*

- Осмотр пациента рекомендуется проводить врачам, имеющим навыки ранней диагностики злокачественных новообразований кожи. [22-24]

  Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIA)

- 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 [25].

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

- Рекомендуется включить в осмотр также оценку состояния регионарных лимфатических узлов [16, 22]

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 [26-33](см. блок-схему 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 лактатдегилрогеназы), онкомаркер S100b [34-40](см. также таблицу 4)

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. 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.

При подтверждении диагноза меланома кожи по данным биопсии рекомендованные диагностические мероприятия суммированы в таблице ниже ***[41-46]****.*

Таблица 4*. План обследования в зависимости от результатов биопсии пигментного новообразования кожи и клинического осмотра*

Стадия	Физикальн	Инструментальн	Лабораторна	Биопсия	Молекулярн

заболевания[4]	ый осмотр	ая диагностика	я диагностика	сторожевого лимфоузла[5]	о-генетические тесты
0, I, IIA	Да	• УЗИ регионарных лимфатических узлов • Лучевая диагностика не рекомендуется, если нет симптомов	Нет	Да (при толщине опухоли 1,5 мм и более)	Нет
IIB, IIC, III	Да	• УЗИ регионарных лимфоузлов • Лучевая диагностика в полном объеме • МРТ головного мозга с в/в контрастом (для стадии III)	1. ЛДГ, S100 2. Общий и биохимический анализы крови	Да (для стадии IIB, IIC)	тест на мутацию BRAF может быть предложен
IV	Да	• УЗИ регионарных лимфоузлов • Лучевая диагностика в полном объеме • МРТ головного мозга с в/в контрастом (для стадии III)	1. ЛДГ, S100 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 CKIT

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.

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

[4] С учетом данных гистологического заключения и клинического осмотра

[5] Проводится в отдельных центрах. Процедура должна быть выполнена не позднее 2 месяцев после установления диагноза.

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. Для исключения или оценки динамики метастатического поражения легких внутривенное контрастирование не требуется. Альтернативной может быть ПЭТ-КТ с ФДГ в режиме «все тело»[47-50]. **Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - IIa)

  Комментарий: *если оптимальный вариант лучевой диагностики не может быть проведен в течение 2 недель после установки диагноза, то КТ органов грудной полости допускается заменить на рентгенография органов грудной полости, а КТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастом УЗИ органов брюшной полости и малого таза [51]* ***Уровень убедительности рекомендаций - С*** *(уровень достоверности доказательств - IV)*

  - 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[52-54].

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

- Рекомендуется выполнить МРТ головного мозга в течение 2 мес. после гистологического подтверждения диагноза «меланома кожи» стадия IIB и выше [54].

- **Уровень убедительности рекомендаций -** B (уровень достоверности доказательств - IIB)

- Рекомендуется выполнить остеосцинтиграфию при подозрении на метастатическое поражение костей скелета.
  Уровень убедительности рекомендаций - C (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.
  Уровень убедительности рекомендаций - C (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 [7].
  Уровень убедительности рекомендаций - B (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[16, 26-33].
  Уровень убедительности рекомендаций - B (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[7, 26, 27, 29-32]* ***Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIa)

- В случае подтверждения диагноза меланомы кожи рубец после биопсии иссекается с бо**л**ьшим отступом в сроки до 4-8 недель в зависимости от гистологических характеристик опухоли (см. принципы хирургического лечения) [16]

  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[16]:

  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^2) 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:

  7. локализация опухоли
  8. наличие или отсутствие спонтанной регрессии
  9. нейротропизм;
  10. десмоплазия;
  11. лимфоидная инфильтрация
  12. гистологичсекий подтип
  13. ангиолимфатическая инвазия

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – Ia)

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 [16, 55, 56].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – Ia)

- При отсутствии мутации в гене BRAF рекомендуется выполнить анализ биоптата опухоли на мутацию в гене CKIT (8,9,11,13,15,18 экзоны), если диагностированы или заподозрены отдаленные метастазы меланомы, это может повлиять на выбор таргетного агента в лечении метастатического процесса[57-63] .

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – Ia)

- При меланоме слизистых оболочек рекомендуется выполнить анализ биоптата опухоли на мутацию в гене в гене CKIT (8,9,11,13,15,18 экзоны), если диагностированы или заподозрены отдаленные метастазы меланомы, это может повлиять на выбор таргетного агента в лечении метастатического процесса[57-63] . При отсутствии мутации в гене CKIT рекомендуется выполнить анализ биоптата опухоли на мутацию в гене BRAF (15 экзон).

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – IIa)

3. Лечение

- Рекомендуется рассматривать хирургическое вмешательство как основной метод радикального лечения больных меланомой кожи 0-III стадии [16, 55, 64].

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

Комментарии: *по показаниям дополнительно проводится адъювантная терапия (см. раздел 3.3 «Адъювантная терапия 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.

- Выбор хирургического отступа формируется на основании результатов морфологического исследования, а именно толщины опухоли. В настоящее время при уже установленной стадии рекомендуется выполнять следующие отступы [65-74]:
  - 0,5 см для меланомы in situ;
  - 1,0 см при толщине опухоли по Breslow ≤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 [75-79].*

  - Рекомендуется для определения толщины опухоли на первом этапе использовать эксцизионную биопсию 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 недели (см также раздел 2.5. Биопсия) [65-74]

    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 п/о раны (например, различным видам сложной пластики). отступы [65-74]:

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

- Не рекомендуется рутинное выполнение профилактической лимфаденэктомии или проведение предоперационной лучевой терапии как на регионарные лимфатические узлы, так и на область первичной опухоли

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

- Рекомендуется выполнять биопсию сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) с последующей регионарной лимфаденэктомией (при обнаружении метастазов в сторожевом лимфоузле) при толщине первичной опухоли > 0,75 мм по Бреслоу [80-88].

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

  Комментарий*: Биопсия сторожевого лимфатического узла проводится в специализированных учреждениях, укомплектованных оборудованием имеющих обученный персонал. При отсутствии в учреждении технической возможности выполнить БСЛУ рекомендуется тщательное ультразвуковое исследование регионарных лимфатических узлов, тонкоигольная аспирационная биопсия подозрительных на метастаз участков лимфатического узла[89-93]. Профилактическую лимфаденэктомию или лучевую терапию выполнять не рекомендуется[94, 95].*

- Особое внимание рекомендуется уделить морфологическому исследованию удаленного (ых) сторожевого (ых) лимфатического (из) узла (ов) при БСЛУ: настоятельно рекомендуется выполнить как можно больше срезов, а также по мимо окраски гематоксилином и эозином использовать иммуногистохимическое окрашивание на меланома-специфические маркеры (Melan A, Тирозиназа, S100, HMB45). Иммуногистохимическое окрашивание рекомендуется рутинно выполнять в том числе и при отсутствии признаков метастатического поражения по данным окрашивания гематоксилином и эозином[96-99].

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

- 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 [89-93].

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

3.2 Лечение меланомы кожи 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 стадии). Рекомендации по лечению больных нерезектабельной меланомой кожи IIIC будут рассмотрены в разделе "лечение больных метастатической и нерезектабельной меланомой" (3.4).

- Рекомендуется выполнить адекватное иссечение первичной опухоли (если не было выполнено ранее) (см. пункт 3.1) [65-74].

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

- Рекомендуется выполнять регионарную лимфаденэктомию всем пациентам с резектабельной меланомой кожи III стадии[100-103].

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

- Пациентам, у которых метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов было установлено в результате процедуры биопсии сторожевого лимфатического узла, рекомендуется предлагать полную лимфаденэктомию в той анатомической области, где были обнаружены метастатически измененные сторожевые лимфатические узлы. [80-88]

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

- 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) [100-103].

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

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 доходить до 20-24% [104].*

- Рекомендуется определять следующие параметры при гистологическом исследовании метастазов меланомы в регионарные лимфоузлы[16]
    - 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 - А (уровень достоверности доказательств - Ia)

- Рекомендуется предлагать пациентам после радикальной лимфаденэктомии при отсутствии противопоказаний адъювантную иммунотерапию, информируя пациента о потенциальных преимуществах и ограничениях данного метода лечения (см. раздел 3.3) [105-110].

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. [111, 112]

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[112].К факторам высокого риска регионарного рецидива следует относят:*

— *вовлечение в опухолевый процесс 4 и более лимфатических узлов;*

— *прорастание метастаза за пределы капсулы лимфатического узла;*

Исследованный режим лучевой терапии в данном случае составлял 48 Гр за 20 фракций в течение не более 30 дней[112].

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 2009 которая включает в себя основные прогностические факторы (см. также таблицу 6). [14, 15]

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

- Рекомендуется предлагать пациентам с высоким и промежуточным риском прогрессирования после радикального хирургического лечения (т.е. больными со стадиями IIB–III, т.е. при толщине опухоли по Breslow 2,01-4,0 мм с изъязвлением поверхности [T3b] или при толщине по Breslow 4,01 мм и более вне зависимости от наличия изъязвления [T4a-b], или при наличии поражения регионарных лимфоузлов [14, 15] (см. таблицу 6)) при отсутствии противопоказаний адъювантную иммунотерапию, информируя пациента о потенциальных преимуществах и ограничениях данного метода лечения (см. раздел 3.3) [105-110]

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

  Комментарий: *К настоящему моменту показано, что существует эффективное адъювантное лечение меланомы кожи препаратами рекомбинантного интерферона альфа 2 a,b (ИФН альфа) и МКА блокаторами рецептора CTLA4 (ипилимумаб). Результаты последнего метаанализа проведенного в 2013 году демонстрируют улучшение выживаемости без прогрессирования на фоне применения интерферона альфа (ОР (относительный риск) = 0,83; 95% ДИ (доверительный интервал) от 0,78 до 0,87, P < 0, 00001) и общей выживаемости (ОР = 0,91; 95% ДИ от 0,85 до 0,97; P = 0,003) по сравнению с другими вариантами лечения/наблюдения [113] Результаты нескольких крупных проспективных рандомизированных исследований свидетельствуют, что использование рекомбинантного ИФН альфа приводит к статистически значимому увеличению медианы безрецидивной выживаемости больных МК II-III стадий на 9-11 мес. [107,*

109] Увеличение 5-летней безрецидивной выживаемости на фоне терапии интерфероном по сравнению с наблюдением составляет 9-11%.[105-107]. Эффект рекомбинантного ИНФ альфа на общую выживаемость больных менее очевиден и подтвержден данными двух исследований и одного метаанализа [108-110]. Результаты недавно проведенного исследования EORTC 18071 продемонстрировали, что ипилимумаб в дозе 10 мг/кг достоверно увеличивает общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования, время до появления отдаленных метастазов. Снижение риска смерти при применении ипилимумаба составляет 28%, снижение риска появления отдаленных метастазов и прогрессирования 24%. Пятилетняя общая выживаемость, пятилетняя выживаемость без отдаленных метастазов и пятилетняя выживаемость без прогрессирования составляют 65% в и 54%, 48% и 39%, 41% и 30% соответственно в группе ипилимумаба и в группе плацебо. Частота иммунно-опосредованных нежелательных явлений в группе ипилимумаба существенно выше [114]. Прямое сравнение двух лекарственных препаратов (ИФН альфа и ипилимумаба) в настоящее время продолжается (NCT01274338).

Не рекомендуется в рутинной практике (вне рамок клинических исследований) в адъювантном режиме использовать другие препараты, кроме препаратов ИФН альфа, включая ипилимумаб. **Уровень убедительности рекомендаций - С** *(уровень достоверности доказательств - IV)*

- Для пациентов, радикально оперированных по поводу отдаленных метастазов меланомы кожи, в настоящее время не разработано. Рекомендовано проводить таким пациентам динамическое наблюдение или предлагать участие в клинических исследованиях (если таковые имеются)[16, 55].

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

- Не рекомендуется проводить адъювантную терапию ИФН альфа больным МК благоприятного прогноза, имеющим низкий риск прогрессирования заболевания (IA, IB, IIA стадии).[115, 116]

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

- Не рекомендуется проводить адъювантную терапию ИФН альфа больным МК, у которых риски, связанные с развитием нежелательных явлений на фоне применения ИФН, перевешивают ожидаемую пользу [117-120]:.

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

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) [117-120]:*

- *Тяжелая депрессия*
- *Цирроз печени любой этиологии*
- *Аутоиммунные болезни*[6]
- *Выраженная (степ. 3-4 по CTCAE ver. 3.0[121]) 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 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 наблюдениями, поэтому эксперты не рекомендуют назначать ИФН данной категории больных.

[6] За исключением случаев аутоиммунного тиреоидита с исходом в первичный гипотиреоз и полной лекарственной компенсацией. Если на фоне лечения интерфероном не удается добиться компенсации функции щитовидной железы, то ИФН следует отменить

- Рекомендовано начинать адъювантную иммунотерапию в сроки не позже 9 недель с момента хирургического лечения после полного заживления послеоперационной раны. Не рекомендуется начинать адъювантное лечение в том случае, если с момента операции прошло более 9 недель.[108, 109, 118, 122].

  Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - IB)
- При удовлетворительной переносимости (и отсутствии признаков прогрессирования основного заболевания) максимальная рекомендуемая длительность лечения составляет 12 месяцев. [123].

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

- В рутинной практике использовать режимы адъювантного лечения меланомы кожи, приведенные в таблице 5 [108, 109, 122, 124]

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

Таблица 5. Рекомендуемые режимы иммунотерапии для адъювантного лечения меланомы кожи

	Индукционная фаза	Поддерживающая фаза	Ссылка
1. «Высокие дозы»	Интерферон альфа 2b 20 млн/м^2 в/в в 1–5 дни × 4 нед.	Интерферон альфа 2b 10 млн/м^2 п/к × 3 р/нед × 11 мес.	[108, 109]
2. «Низкие дозы»	Интерферон альфа 2 a, b 3–5 млн ЕД п/к × 3 р/нед × 12 мес.		[122, 124]

- Учитывая отсутствие данных об эффективности других режимов назначения ИФН альфа, их не следует использовать в рутинной практике.

  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 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 низкодозными режимом, но обладает значимой токсичностью [125]. В этой связи препарат не рекомендован для рутинного применения для адъювантной терапии меланомы кожи

Комментарий: *В настоящее время не существует доказательств преимущества высоких доз ИФН альфа перед низкими, полученных в результате их прямого сравнения [107, 126]. При принятии решения следует также учесть мнение пациента и доступность препаратов ИФН альфа для проведения лечения.*

- В рандомизированных исследованиях не было показано преимуществ прерывистых режимов назначения интерферона альфа, потому их ***не*** рекомендуется использовать в рутинной практике [117, 127].

  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 [128-135]. ***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 [136], относительно других препаратов имеющихся научных данных недостаточно для их безопасного применения.

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

Таблица 6. Рекомендации по адъювантному лечению меланомы кожи

Стадия	TNM	Риск	Рекомендуемое адъювантное лечение*†
IA	T1a	низкий	Адъювантное лечение не рекомендуется в связи со степенью риска
IB	T1b		
IIA	T2a		
	T2b		
	T3a		
IIB	T3b	Промежуточный	A. ИФН альфа 3–5 млн Ед п/к × 3 р/нед. × 12 мес. B. ИФН альфа 20 млн Ед/м2 в/в в дни 1–5 × 4 нед., далее 10 млн Ед/м2 п/к 3 р/нед.× 11 мес.
	T4a		
IIC	T4b	Высокий	A. ИФН альфа 20 млн Ед/м2 в/в в дни 1–5 × 4 нед., далее 10 млн Ед/м2 п/к 3 р/нед. × 11 мес. B. ИФН альфа 3–5 млн Ед п/к × 3 р/нед. × 12 мес.
IIIA	N1a-N2a, при T1-4a	Промежуточный	A. ИФН альфа 3–5 млн Ед п/к × 3 р/нед. × 12 мес. B. ИФН альфа 20 млн Ед/м2 в/в в дни 1–5 × 4 нед., далее 10 млн Ед/м^2 п/к 3 р/нед. × 11 мес.
IIIB	N1a N2a при T1-4b	Высок Высокий ий	A. ИФН альфа 20 млн Ед/м^2 в/в в дни 1–5 × 4 нед., далее 10 млн Ед/м^2 п/к 3 р/нед. × 11 мес. B. ИФН альфа 3–5 млн п/к Ед × 3 р/нед. × 12 мес.
	N1b- N2b при T1-4a		
IIIC	N1b-N2b при T1-4b		
	N3		
IV	M1a-c	Сверх высокий	Эффективность адъювантного лечения не доказана

* Порядок расположения режимов (A, B) приведен в соответствии с уровнем клинической значимости для данной группы пациентов. Всегда следует выбирать режим A, при невозможности проведения режима A, допускается его заменить режимом B.

† Пациентам всех групп следует предлагать участие в клинических исследованиях при наличии таковых в данном лечебном учреждении

3.4 Лечение больных метастатической и нерезектабельной меланомой кожи (IIIC нерезектабельная -IV)

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

Комментарий: *На выбор терапии первой линии у больных метастатической или неоперабельной меланомой кожи оказывает влияние множество факторов: биологические особенности заболевания, общее состояние пациента и его сопутствующая патология, доступность методов лечения – все они должны быть учтены для оставления оптимального плана лечения в каждом конкретном случае*.

- Рекомендуется провести тщательное определение распространенности заболевания («стадирование») заболевания в объеме МРТ головного мозга с в/в контрастом (не более 4 недель после установки диагноза); КТ органов грудной полости или (если не может быть проведено в течение 2 недель после установки диагноза) рентгенография органов грудной клетки; КТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастом или (если не может быть проведено в течение 2 недель после установки диагноза) УЗИ органов брюшной полости и малого таза; УЗИ периферических лимфоузлов, зон послеоперационных рубцов. При наличии реакций на йод-содержащий контраст допускается замена КТ брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием на МРТ с внутривенным контрастированием. Всегда следует отдавать предпочтение КТ или МРТ в сравнении с УЗИ или рентгенографией для оценки распространенности заболевания, если только это не повлияет на длительность процесса стадирования. ПЭТ-КТ также может заменить собой КТ грудной, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием на этапе первичной оценки распространенности заболевания. Убедительных сведений об улучшении выживаемости при применении ПЭТ-КТ вместо КТ как для оценки первичной распространенности, так и для оценки эффекта лечения не имеется. В этой связи рекомендуется использовать наиболее доступный метод диагностики [47-50, 52-54].
  Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - III)

- Рекомендуется выполнить развернутый общий и биохимический анализы крови с определением уровня лактатдегидрогеназы [34-40]
  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – Ia)

- Рекомендуется выполнить оценку состояния пациента по шкале ВОЗ/ECOG (см. Приложение Г1)[137], наличие сопуствующей патологии, ожидаемой продолжительности жизни.

  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 [16, 55, 56].

  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 CKIT (8,9,11,13,15,18 экзоны), если это может повлиять на выбор таргетного агента в лечении метастатического процесса[58, 138-144].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – Ia)

- При отсутствии возможности выполнить молекулярно-генетическое исследование опухоли на наличие мутации в гене BRAF (или CKIT) 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 пунктом 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 V600 в первой линии терапии рекомендуется использовать либо монотерапию анти-PD1, либо комбинацию ингибиторов BRAF и MEK. При недоступности комбинированного лечения ингибиторами BRAF и MEK или анти-PD1 возможно проведение монотерапии ингибиторами BRAF [145-155]. Лечение проводится до прогрессирования заболевания или развития выраженных некупируемых токсических явлений. Режимы применения приведены в таблице 7 и 8.

  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 МЕК*

- Не рекомендуется проводить терапию ингибиторами BRAF или комбинацией ингибиторов BRAF и МЕК 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 [156, 157]
  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – III)

- Не рекомендуется комбинирование ингибитора BRAF и ингибитора МЕК разных производителей, так как такие комбинации изучены недостаточно.
  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – IV)

- Учитывая особый профиль дерматологических нежелательных явлений этих препаратов, 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 МЕК может быть продолжена без перерыва в лечении и/или без редукции дозы препарата [158].
  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – Ia)

- При проведении ингибиторами BRAF или комбинацией ингибиторов BRAF и МЕК 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 4, пункт 2.4) а также стандартные критерии ответа на цитостатическую терапию (RECIST 1.1 или ВОЗ) [159, 160].
  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – Ia)

Таблица 7. Режимы назначения ингибиторов BRAF и МЕК

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни, режим	Ссылка
Комбинированная	Вемурафениб	960 мг	внутрь	ежедневно	длительно	[145,

терапия		2 раза в день				146]
	Кобиметиниб	60 мг 1 раз в сутки	внутрь	с 1 по 21 день, 7 дней перерыв	длительно	
Комбинированная терапия	Дабрафениб	150 мг 2 раза в день	внутрь	ежедневно	длительно	[147]
	Траметиниб	2 мг 1 раз в сутки	внутрь	ежедневно	длительно	
Монотерапия	Вемурафениб	960 мг 2 раза в день	внутрь	ежедневно	длительно	[161, 162]
Монотерапия	Дабрафениб	150 мг 2 раза в день	внутрь	ежедневно	длительно	[163] [164]

- При наличии признаков прогрессирования заболевания на фоне применения ингибиторов BRAF или комбинации ингибиторов BRAF и МЕК, 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 [148-154, 165]. Режимы применения приведены в таблице 8.

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – Ib)

Таблица 8. Режимы применения блокаторов рецепторов PD1

Схема терапии	**Препарат**	**Доза**	**Путь введения**	**Дни введения**	**Длительность цикла, дни, режим**	**ссылка**
Монотерапия	ниволумаб	3 мг/кг массы тела (но не более 240 мг)[166]	в/в капельно 60 мин	1 раз в 14 дней	длительно	[148-150]
Монотерапия	пембролизумаб	2 мг/кг массы тела (но не более 200 мг)	в/в капельно 30 мин	1 раз в 21 день	длительно	[151-154]

- 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 мес.[167]

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 МЕК (см. таблицу 7) не рекомендуется переключать пациентов на другой ингибитор BRAF или другую комбинацию ингибитора BRAF и МЕК. Имеющиеся преклинические данные позволяют предположить аналогичные механизмы действия и формирования резистентности к вемурафенибу/кобиметинибу и дабрафенибу/траметинибу [168, 169]. 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 МЕК,) или в случае ее непереносимости [170-172]. Режим применения приведен в таблице 9

  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 9. Режим применения блокатора рецептора CTLA4 при меланоме кожи

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим	ссылка
Монотерапия	ипилимумаб	3 мг/кг массы тела	в/в капельно 90 мин	1 раз в 21 день	максимум 4 введения	[170-172]

- При невозможности проведения терапии (или сроками ожидания начала такой терапии более 1 мес.) ингибиторами BRAF или комбинацией ингибиторов BRAF и МЕК 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 [173-181]. Наиболее распространенные режимы химиотерапии (монотерапия или комбинации) приведены в таблице 10.

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 МЕК 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 10. Режимы химиотерапии, имеющие распространение при метастатической меланоме кожи

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни, режим	ссылка
Монотерапия	*Дакарбазин*	1000 мг/м^2	в/в	1-й	21–28	[173-175]
Монотерапия	*Дакарбазин*	250 мг/м^2	в/в	1-й – 5-й	21–28	
Монотерапия	*Темозоломид*	200 мг/м^2	внутрь или в/в	1-й – 5-й	28	[176]
Монотерапия	*Арабинопиранозилметил нитрозомочевина*	1000 мг	в/в медленно	день 1-3	28-35	[177]

Комбинация	*Цисплатин*	20 мг/м^2	в/в	1-4	28	[180, 181]
	Винбластин	2 мг/м^2		1-4		
	Дакабазин	800 мг/м^2		1		
Комбинация	*Паклитаксел*	175-225 мг/м^2	в/в	1	21	[178, 179, 182]
	Карбоплатин	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 4, пункт 2.4) а также стандартные критерии ответа на цитостатическую терапию (RECIST 1.1 или ВОЗ).[159, 160]

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 CKIT

- У пациентов с мутацией в гене CKIT в качестве терапией первой линии рекомендована либо монотерапия анти-PD1, либо ингибитором CKIT иматинибом. Лечение иматинибом проводится до прогрессирования заболевания или развития выраженных некупируемых редукцией дозы токсических явлений. Режимы применения приведены в таблице 11 [183].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – Ib)

Таблица 11. 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	внутрь	ежедневно	длительно

- Оценку эффекта терапии 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 4, пункт 2.4), а также стандартные критерии ответа на цитостатическую терапию (RECIST 1.1 или ВОЗ).[159, 160]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – III)

- Не рекомендуется проводить терапию иматинибом пациентам с неизвестным статусом опухоли в отношении мутации в гене CKIT, так как сведения о клинической пользе от применения иматиниба у больных без активирующей мутации в гене CKIT отсутствуют[184-187].

  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 [188, 189]. Режимы применения приведены в таблице 8.

  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 CKIT в опухоли при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0-2) и ожидаемой продолжительности жизни более 3 мес. возможно проведение цитотоксической химиотерапии [173-181]. Наиболее распространенные режимы химиотерапии (монотерапия или комбинации) приведены в таблице 10.

  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 CKIT 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 CKIT всегда, когда это возможно.*

3.4.4. Выбор терапии первой линии у больных без мутаций в генах BRAF или CKIT

- У больных без мутаций в генах BRAF или CKIT при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0-2) и ожидаемой продолжительности жизни более 3 мес. оптимальным вариантом терапии следует считать модуляторы иммунологического

синапса – блокаторы рецептора PD1 [149-153, 190, 191]. Стандартные режимы применения приведены в таблице 8.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – Ia)

- При очевидном прогрессировании болезни на фоне терапии блокаторами рецепторов PD1 (см. также раздел 3.4.5 и таблицу 12) у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 6 мес. при отсутствии противопоказаний, независимо от статуса мутации BRAF, рекомендуется использование препарата ипилимумаб [192]. Режим применения приведен в таблице 9.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – IIb)

- При очевидном прогрессировании болезни на фоне терапии одним из блокаторов рецептора PD1 нет никаких научных оснований для переключения пациентов на 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 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 CKIT в опухоли при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0-2) и ожидаемой продолжительности жизни более 3 мес. рекомендуется проведение цитотоксической химиотерапии [173-181]. Наиболее распространенные режимы химиотерапии (монотерапия или комбинации) приведены в таблице 10.

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 CKIT всегда, когда это возможно.*

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

***Комментарий**: 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 проводится 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). [149-153, 190, 191, 193].

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) [193](см. таблицу 12).

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

Таблица 12. Сравнение традиционных критериев (на примере RECIST) и критериев оценки ответа на модуляторы иммунологического синапса (mRECIST или irRC) [193, 194]

Опухолевый ответ	RECIST	irRC
ПО (полный ответ)	Исчезновение всех очагов	Исчезновение всех очагов, в том числе новых
ЧО (Частичный ответ)	Уменьшение СППД таргетных очагов на >30% при отсутствии прогрессирования со стороны других очагов поражения либо появления новых	Уменьшение СППД таргетных + новых очагов на > 30% Допускается появление новых очагов
СЗ (стабилизация)	уменьшение опухолевых образований менее чем на 30% или увеличение не более чем на 20%	уменьшение опухолевых образований менее чем на 30% при отсутствии новых

	при отсутствии новых поражений	поражений или увеличение не более чем на 20% Допускается появление новых очагов
ПЗ (прогрессирование)	Увеличение СППД таргетных очагов на > 20% и/или появление новых очагов	Увеличение СППД таргетных + новых очагов на > 20%

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

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

- Ингибитор рецептора CTLA4 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 ипилимумабом (также не более 4 введений)[170].

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

- Ингибиторы рецептора PD1 применяются в постоянном режиме с интервалом 2 (ниволумаб) или 3 (пембролизумаб) недели до наступления прогрессирования (см. также раздел 3.4.5 и таблицу 12) или непереносимости, но не более двух лет терапии [149-153, 190, 191].

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

- Однако по данным проведённых исследований отмена терапии у пациентов, достигших полного, частичного ответа на лечение не приводит к прогрессированию заболевания. [195]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 радиологических исследования [КТ или МРТ] с интервалом не менее 8 недель) длящимся более 6 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 в отдельных специализированных центрах (ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»,

Москва и ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург) 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) [196-199].

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

- При обширных по площади поражениях кожи лица (меланома по типу злокачественного лентиго) для пациентов, не желающих быть подвергнутыми реконструктивно-пластической операции на лице, одной из рекомендованных лечебных опций является использование крема имиквимод 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 [200-202].

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

3.4.8. Лечение пациентов с метастазами в головном мозге

- Рекомендуется строить алгоритм выбора тактики лечения у больных с метастазами в головной мозг на основании следующих критериев [203, 204].
  - 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 Карновсокго (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 [203] **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[203]

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[204].*

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

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;
- 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 - B (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 метахронных опухолей кожи.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	Выполнена морфологическая верификация диагноза до начала лечения, за исключением случаев явной клинической картины опухоли кожи и случаев экстренной хирургии	IIa	B
2.	Выполнена оценка факторов риска прогрессирования у больных со I-III стадией заболевания	Ia	A
3.	Наличие назначения на определение статуса генов BRAF, (при отрицательном результате - в гене CKIT) в случае метастатической болезни (IV стадия), если ранее тест не выполнялся)	Ia	A
4.	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)	IIb	B
5.	Выполнен отступ не менее 1 см и не более 3 см при первичной инвазивной меланоме кожи (при хирургическом вмешательстве)	Ia	A
6.	Наличие консультации химиотерапевта, нейрохирурга и/или лучевого терапевта с опытом проведения стереотаксической радиохирургии у пациента с метастатическим поражением головного мозга	IIb	B
7.	Наличие назначений на терапию анти-PD1, ингибиторами BRAF или iBRAF + iMEK при отсутствии противопоказаний у пациентов с метастатической меланомой и наличием мутации в гене BRAF V600	Ia	A
8.	Наличие назначений на терапию ингибиторами модуляторов иммунологического синапса (анти-PD1 или анти-CTLA4) при отсутствии противопоказаний у пациентов с метастатической меланомой без мутации в гене BRAF V600	Ia	A
9.	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	Ia	A
10.	Своевременная диагностика и адекватное лечение специфических нежелательных явлений ингибиторов BRAF или BRAF + MEK,	Ia	A

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
	модуляторов иммунологического синапса (анти-PD1 или анти-CTLA4)		
11.	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	IIb	B
12.	Выполнено ультразвуковое исследование регионарных лимфатических узлов (при установлении диагноза)	IIa	B
13.	Выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза и/или компьютерная томография органов малого таза и/или магнитно- резонансная томография органов малого таза (при установлении диагноза)	IIa	B
14.	Выполнена рентгенография органов грудной клетки и/или компьютерная томография органов грудной клетки (при установлении диагноза)	IIa	B
15.	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)	IIa	B
16.	Выполнено морфологическое и/или иммуногистохимическое исследование препарата удаленных тканей (при хирургическом вмешательстве)	Ia	A
17.	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	IIb	B

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
	терапии)		
18.	Выполнена дозиметрическая верификация рассчитанного плана (при лучевой терапии)	IIb	B
19.	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	IV	C
20.	Выполнена адъювантная 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)	IIa	B
21.	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)	IIa	B

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, Kadekaro 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. 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.
8. 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 research* 2011, **24**(5):879-897.
9. Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, Stefanovic V: **Primary mucosal melanomas: a comprehensive review**. *Int J Clin Exp Pathol* 2012, **5**(8):739-753.
10. 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.
11. 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.
12. Давыдов МИ, Аксель ЕМ: **Статистика злокачественных новообразований в 2014 г. Данные по России**. *Евразийский онкологический журнал* 2016, **4**(4):824-861.
13. **International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision** [http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en]
14. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds.): **The TNM classification of malignant tumours 8th edition**, 8th edn: Wiley-Blackwell; 2009.
15. 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**. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009, **27**(36):6199-6206.
16. 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 1.2017** In.: National Comprehensive Cancer Network, Inc; 2016: 161.
17. P DES, Valiante M, Silipo V: **Familial melanoma and multiple primary melanoma**. *G Ital Dermatol Venereol* 2017.

18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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 research* 2015, **28**(6):747-751.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.

33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Agarwala SS, Keilholz U, Gilles E, Bedikian AY, Wu J, Kay R, Stein CA, Itri LM, Suciu 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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**. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010, **28**(18):3042-3047.
46. 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.
47. 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.

48. 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.
49. 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.
50. Jouvet 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.
51. 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).
52. 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.
53. 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.
54. Tas F, Erturk K: **Recurrence behavior in early-stage cutaneous melanoma: pattern, timing, survival, and influencing factors**. *Melanoma Res* 2017.
55. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, Committee EG: **Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up**. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2015, **26 Suppl 5**:v126-132.
56. 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.
57. 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.
58. Abysheva 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.
59. Allegra M, Giacchero 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**. *The Journal of investigative dermatology* 2014, **134**(5):1473-1476.
60. Bastian BC, Esteve-Puig R: **Targeting activated KIT signaling for melanoma therapy**. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013, **31**(26):3288-3290.
61. Becker JC, Brocker EB, Schadendorf D, Ugurel S: **Imatinib in melanoma: a selective treatment option based on KIT mutation status?** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007, **25**(7):e9.
62. 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.

63. 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**. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008, **26**(12):2046-2051.
64. 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.
65. 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**. *The New England journal of medicine* 1988, **318**(18):1159-1162.
66. Ringborg U, Andersson R, Eldh J, Glaumann B, Hafstrom L, Jacobsson S, Jonsson PE, Johansson H, Krysander 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.
67. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, Breivald M, Ingvar C, Johansson H, Jonsson PE, Krysander 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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**. *The New England journal of medicine* 2004, **350**(8):757-766.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. Felton S, Taylor RS, Srivastava D: **Excision Margins for Melanoma In Situ on the Head and Neck**. *Dermatol Surg* 2016, **42**(3):327-334.

77. 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.
78. Moehrle M, Metzger S, Schippert W, Garbe C, Rassner G, Breuninger H: **"Functional" surgery in subungual melanoma**. *Dermatol Surg* 2003, **29**(4):366-374.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. Stoffels I, Dissemond 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. Morton DL: **Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy: community standard care or clinical investigation?** *Cancer J Sci Am* 1997, **3**(6):328-330.
87. 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.
88. 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**. *The New England journal of medicine* 2014, **370**(7):599-609.
89. 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.
90. 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.
91. 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?** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009, **27**(30):4994-5000.
92. 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.

93. АЛЛАХВЕРДЯН ГС, ЧЕКАЛОВА МА, КОКОСАДЗЕ НВ: **ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ МЕТАСТАЗОВ МЕЛАНОМЫ КОЖИ В РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ**. *ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ* 2013, **7**(4-4):9-14.
94. 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.
95. 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.
96. 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**. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1999, **17**(10):3238-3244.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. Diller ML, Martin BM, Delman KA: **Lymph node dissection for stage III melanoma**. *Surg Oncol Clin N Am* 2015, **24**(2):261-277.
101. 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.
102. 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.
103. Hughes TM, Thomas JM: **Combined inguinal and pelvic lymph node dissection for stage III melanoma**. *Br J Surg* 1999, **86**(12):1493-1498.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.

108. 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.
109. 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.
110. Wheatley K, Ives N, Eggermont A, Kirkwood J, Cascinelli N, Markovic SN, Hancock B, Lee S, Suciu 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.
111. 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**. *The Lancet Oncology* 2012, **13**(6):589-597.
112. 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**. *The Lancet Oncology* 2015, **16**(9):1049-1060.
113. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V: **Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma**. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(6):CD008955.
114. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM *et al*: **Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy**. *The New England journal of medicine* 2016, **375**(19):1845-1855.
115. 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**. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1998, **16**(4):1425-1429.
116. Barth A, Morton DL: **The role of adjuvant therapy in melanoma management**. *Cancer* 1995, **75**(2 Suppl):726-734.
117. 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.
118. Eggermont AM, Suciu 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.
119. Gogas H, Bafaloukos D, Ioannovich J, Skarlos D, Polyzos A, Fountzilas 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.

120. 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.
121. 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.
122. Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, Souteyrand P, Sassolas B, Cesarini JP, Lionnet S *et al*: **Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma**. *Lancet* 1998, **351**(9120):1905-1910.
123. Hancock BW, Wheatley K, Harris S, Ives N, Harrison G, Horsman JM, Middleton MR, Thatcher N, Lorigan PC, Marsden JR *et al*: **Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study--United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma**. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2004, **22**(1):53-61.
124. Eggermont AM, Suciu S, MacKie R, Ruka W, Testori A, Kruit W, Punt CJ, Delauney M, Sales F, Groenewegen G *et al*: **Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial**. *Lancet* 2005, **366**(9492):1189-1196.
125. 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**. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2016, **27**(8):1625-1632.
126. 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.
127. 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.).
128. 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.
129. 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.
130. 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.

131. 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.
132. 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.
133. Karakousis C, Blumenson L: **Adjuvant chemotherapy with a nitrosourea-based protocol in advanced malignant melanoma**. *Eur J Cancer* 1993, **29A**(13):1831-1835.
134. 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.
135. 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.
136. Kleeberg UR, Suciu S, Brocker EB, Ruiter 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.
137. 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.
138. 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.
139. Kim J, Lazar AJ, Davies MA, Homsi 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.
140. Lv J, Kong Y, Cai X, Zhou X: **Analysis of KIT and BRAF mutations in Chinese melanoma**. *Pathology* 2016, **48 Suppl 1**:S140.
141. 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.
142. McDonnell K, Betz B, Fullen D, Lao CD: **V559A and N822I double KIT mutant melanoma with predictable response to imatinib?** *Pigment cell & melanoma research* 2011, **24**(2):390-392.
143. 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.
144. 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.

145. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, Atkinson V, Liszkay G, Maio M, Mandala M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L *et al*: **Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma**. *The New England journal of medicine* 2014, **371**(20):1867-1876.
146. 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**. *The Lancet Oncology* 2014, **15**(9):954-965.
147. 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.
148. 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.
149. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E *et al*: **Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation**. *The New England journal of medicine* 2015, **372**(4):320-330.
150. 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.
151. 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.
152. 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**. *The New England journal of medicine* 2015, **372**(26):2521-2532.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.

158. 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.
159. 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.
160. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A: **Reporting results of cancer treatment**. *Cancer* 1981, **47**(1):207-214.
161. 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**. *The New England journal of medicine* 2012, **366**(8):707-714.
162. 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**. *The Lancet Oncology* 2014, **15**(3):323-332.
163. 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**. *The Lancet Oncology* 2012, **13**(11):1087-1095.
164. 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.
165. 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.
166. **Modification of the Dosage Regimen for Nivolumab** [http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm520871.htm]
167. 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**. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016, **34**(suppl; abstr 9510).
168. 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.
169. 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.
170. 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**. *The New England journal of medicine* 2010, **363**(8):711-723.
171. 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.

172. Самойленко ИВ, Харкевич ГЮ, Демидов ЛВ: **ПРИМЕНЕНИЕ БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ CTLA4 В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ**. *РОССИЙСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ* 2015, **21**(1):4-9.
173. 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.
174. Serrone L, Zeuli M, Sega FM, Cognetti F: **Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview**. *J Exp Clin Cancer Res* 2000, **19**(1):21-34.
175. Hill GJ, 2nd, Krementz 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.
176. 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**. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2000, **18**(1):158-166.
177. 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 РОНЦ им Н Н Блохина РАМН* 2000, **11**(2):4.
178. 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**. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009, **27**(17):2823-2830.
179. 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 metaststic melanoma refractory to BRAF/MEK inhibitors**. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016, **34**:No 15_suppl (May 20 Supplement), 2016: 9552.
180. 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**. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007, **25**(34):5426-5434.
181. 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**. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008, **26**(35):5748-5754.
182. 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**. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017:JCO2016718023.
183. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013, **31**(26):3182-3190.

184. 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.
185. 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.
186. 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**. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011, **29**(21):2904-2909.
187. 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.
188. 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**. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017, **35**(2):226-235.
189. 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.
190. 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.
191. 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**. *The New England journal of medicine* 2013, **369**(2):134-144.
192. Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ, Sosman JA, Slingluff 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**. *The Lancet Oncology* 2016, **17**(7):943-955.
193. 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**. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2009, **15**(23):7412-7420.
194. 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**. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2013, **19**(14):3936-3943.
195. 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 prresentation on ASCO 2016 Annual Meeting**. *Journal of clinical oncology*

: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2016, **34**(suppl; abstr 9503).

196. Creech O, Jr., Ryan RF, Krementz ET: **Treatment of melanoma by isolation-perfusion technique**. *J Am Med Assoc* 1959, **169**(4):339-343.
197. 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.
198. 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.
199. 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**. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006, **24**(25):4196-4201.
200. 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.
201. Cotter MA, McKenna JK, Bowen GM: **Treatment of lentigo maligna with imiquimod before staged excision**. *Dermatol Surg* 2008, **34**(2):147-151.
202. 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.
203. Liew DN, Kano H, Kondziolka D, Mathieu D, Niranjan 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.
204. 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.
205. **Алгоритм осмотра кожи** [http://melanoma-russia.ru/]

Приложение А1. Состав Рабочей группы

1. **Алиев М.Д.,** академик РАН**,** д.м.н., директор НИИ детской онкологии и гематологии, ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
2. **Гафтон Г.И.,** д.м.н., заведующий научным отделением общей онкологии и урологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
3. **Демидов Л.В**., профессор, д.м.н., заведующий отделением хирургическим N10 биотерапии опухолей ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
4. **Новик А.В.,** к.м.н., старший научный сотрудник научного отдела онкоиммунологии, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
5. **Орлова К.В.** к.м.н., старший научный сотрудник отделения хирургического N10 биотерапии опухолей ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
6. **Проценко С.А.,** д.м.н., заведующий отделением химиотерапии и инновационных технологий, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
7. **Самойленко И.В.,** к.м.н., старший научный сотрудник отделения хирургического N10 биотерапии опухолей ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
8. **Трофимова О.П.,** д.м.н., ведущий научный сотрудник радиологического отделения отдела радиационной онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
9. **Харатишвили Т.К., д.м.н., профессор,** ведущий научный сотрудник отдела общей онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
10. **Харкевич Г.Ю.** к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения хирургического N10 биотерапии опухолей ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

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 РБ 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 (AHCPR, 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 квазиэксперементальном 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.

Уровень убедительности рекомендации	Уровни достоверности доказательств	Описание
		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 валидизации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидизации 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-детских 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 три года с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов с РБ. 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 ведения пациента

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

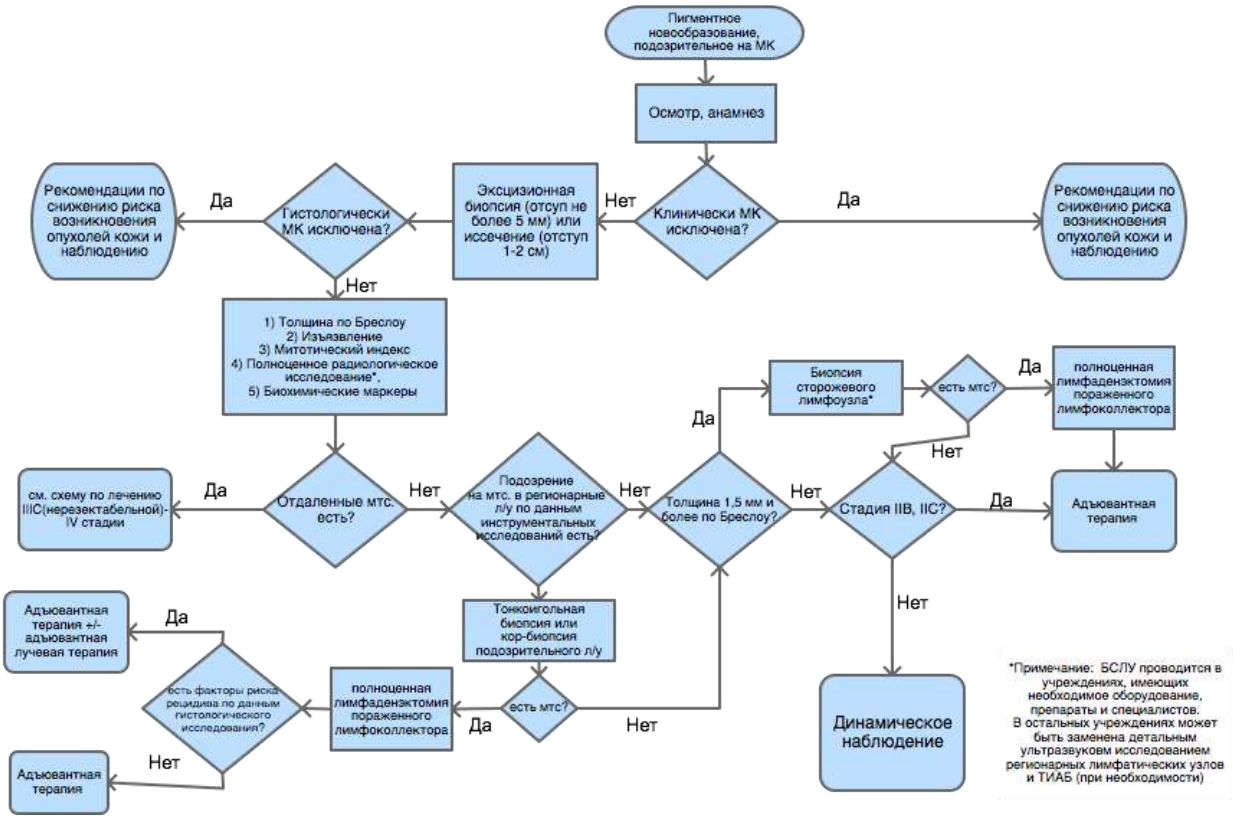


Рисунок 2. Блок-схема диагностики и лечения пациентов меланомой кожи с метастатической или нерезектабельной меланомой и мутацией в гене BRAF

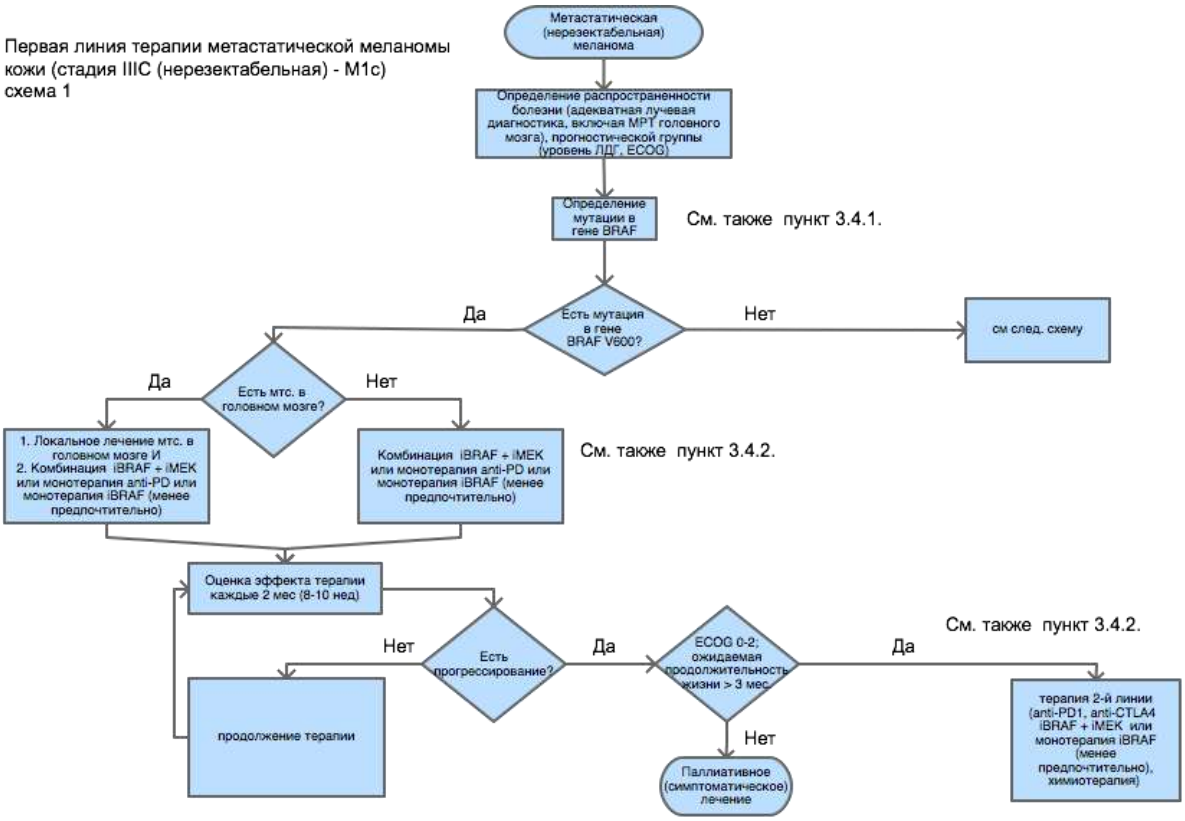


Рисунок 3. Блок-схема диагностики и лечения пациентов меланомой кожи с метастатической или нерезектабельной меланомой и мутацией в гене CKIT

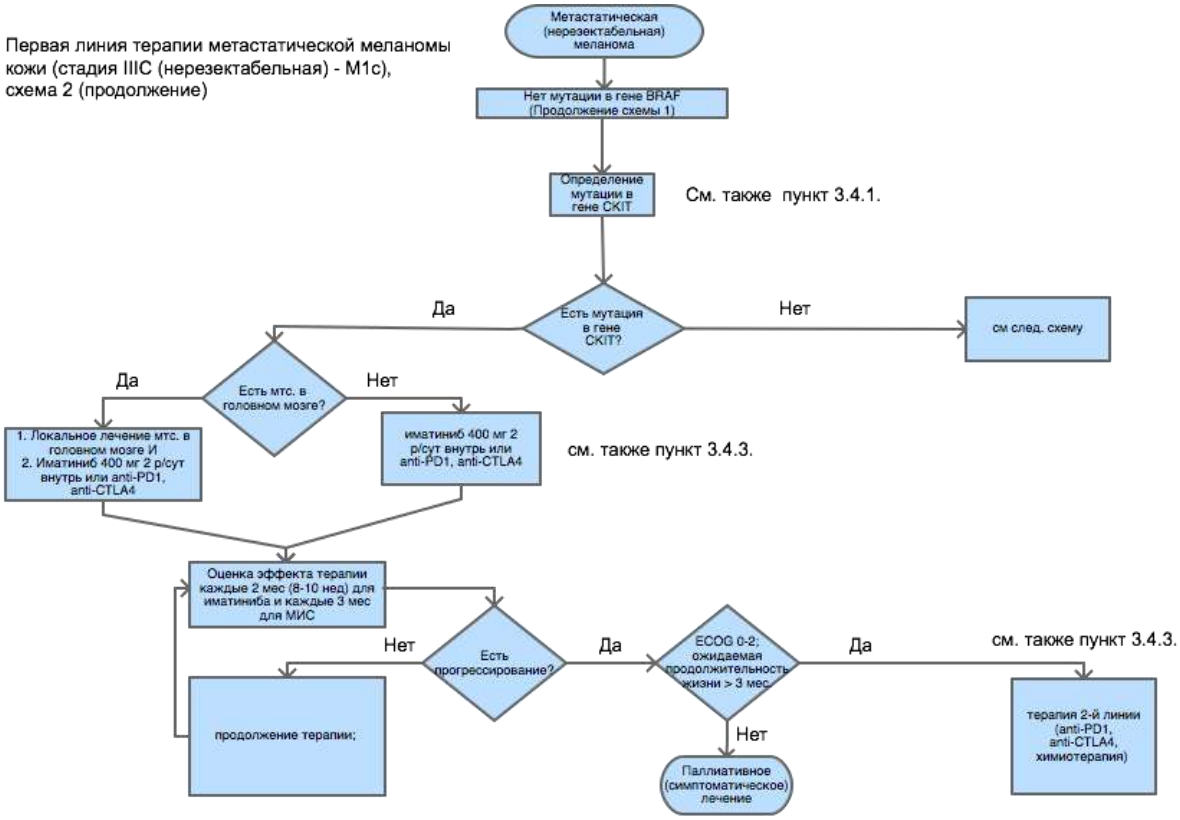
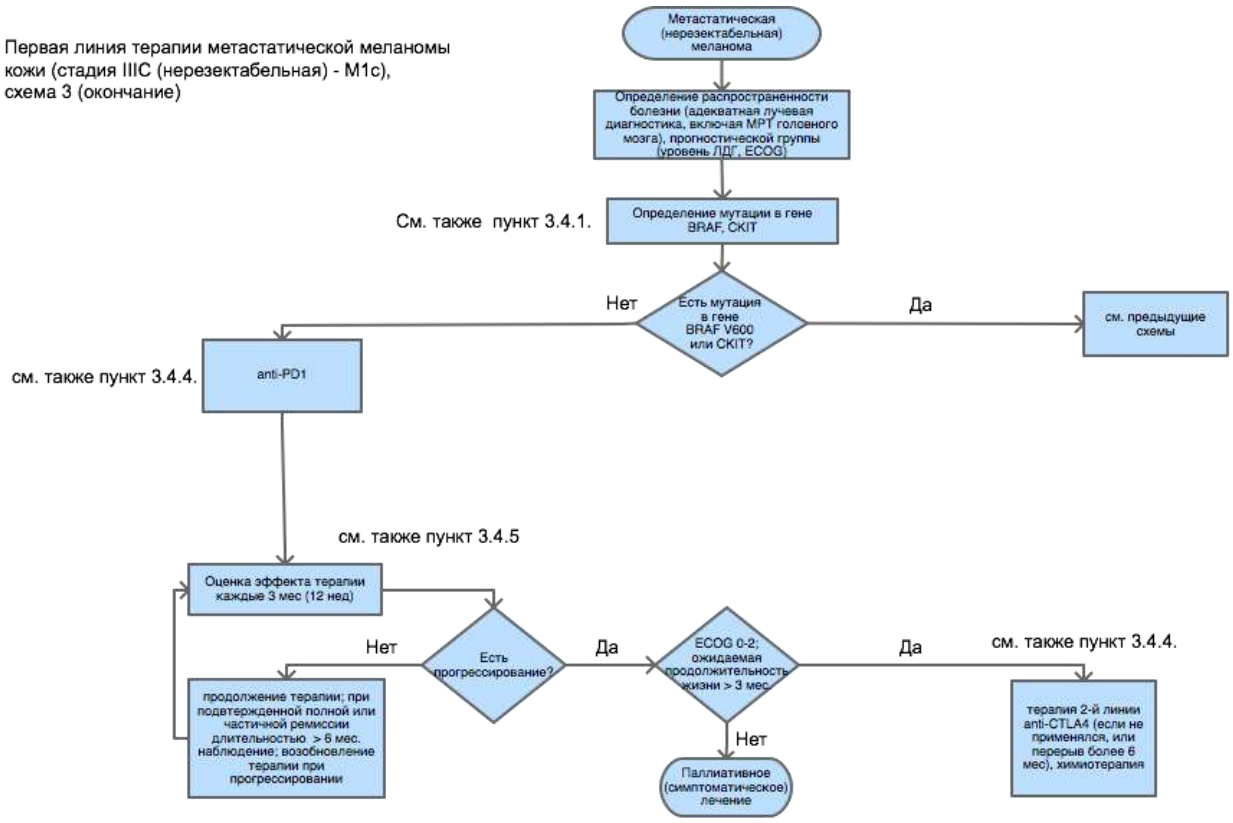


Рисунок 4. Блок-схема диагностики и лечения пациентов меланомой кожи с метастатической или нерезектабельной меланомой без мутаций в гене BRAF или CKIT



Приложение В1. Информация для пациента

Раздел В1.1 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:

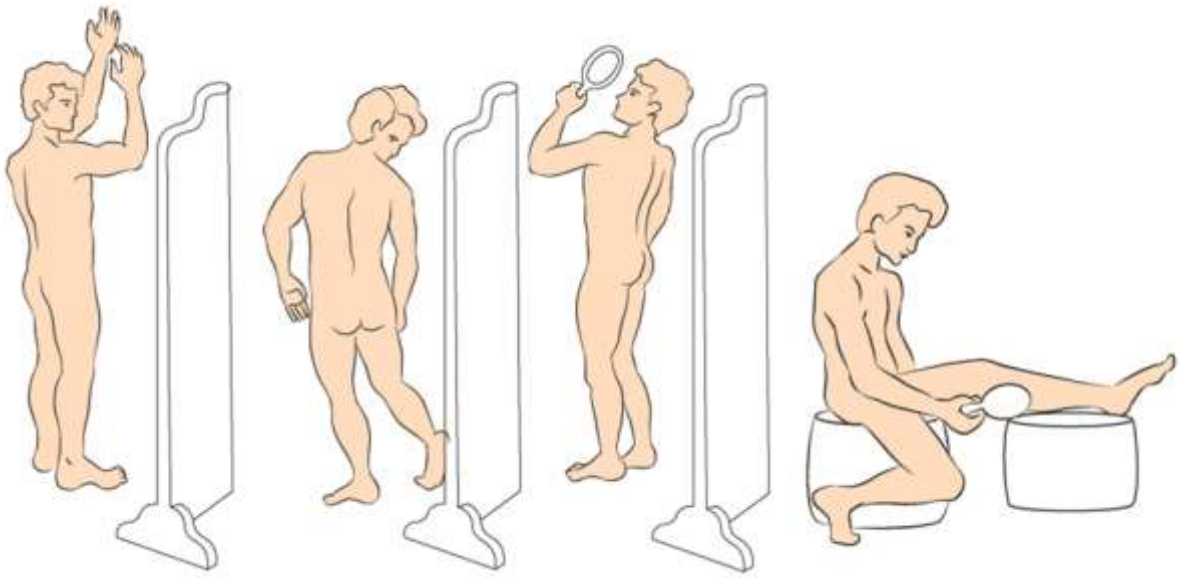
- Пребывание на пляже только до 11:00 утра и после 16:00 вечером.
- Использование солнцезащитного крема широкого спектра действия (предотвращающего воздействие ультрафиолета как типа А, так и типа В), сила которого (т.н. SPF – sun protecting factor) адекватна для вашего фототипа кожи (т.е. лицам с более 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 ассиметрией 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 бледненть и исчезать) – такие образования также потребуют проверки у врача, специализирующегося на ранней диагностике опухолей кожи.

Рисунок 5. Алгоритм осмотра кожи [205]



Раздел В1.2. Рекомендации при осложнениях химиотерапии

Рекомендации при осложнениях химиотерапии - связаться с химиотерапевтом.

1). **При повышении температуры тела 38°С 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

Раздел B1.3 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 могу 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:

Побочные явления/ Воздействие на организм	Описание симптома
Диарея	• Увеличение актов дефекации до 2-х и более раз в день или любая диарея в ночное время • Любой стул со слизью и кровью
Боли в животе	• Боли в животе или чувство озноба, а также боли, требующие медицинского вмешательства
Глаза	• Красные болезненные глаза или желтоватая окраска

	белков глаз • Затуманенный взгляд, воспаление или припухлость глаз
Кожа	• Жёлтая окраска или покраснение кожи • Зудящая сыпь • Чувствительность на солнце
Дыхание	• Вновь возникший кашель или одышка
Общее	• Усталость или сонливость • Затруднённая концентрация внимания или спутанность • Головная боль, боль в теле или в месте опухоли • Лихорадка (до 38 С) • Внезапная потеря или увеличение веса • Вновь появившаяся эректильная дисфункция или потеря интереса к интимной жизни

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 Г1. Шкала оценки общего состояния пациента ВОЗ / ECOG

Шкала для оценки тяжести состояния пациента по версии восточной онкологической кооперированной группы [137]

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)