

Додаток
до наказу Міністерства охорони здоров'я України
__ 02.04.2014 __ № 234 __

АРХІВ

МЕЛАНОМА

Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах

2014

Робоча група з адаптації клінічної настанови

Коровін С.І.	Завідувач науково-дослідницьким відділення пухлин шкіри і м'яких тканин Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України, д.мед.н.
Седаков І.Є.	Головний лікар Донецького обласного протипухлинного центру, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Онкологія», д.мед.н., професор.
Літус О.І.	Професор кафедри дерматовенерології НМАПО ім. П.Л.Шупика, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дерматовенерологія», д.мед.н., професор.
Ліщишина О.М.	Директор Департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н., ст.н.с.
Авраменко Т.П.	Доцент кафедри управління охороною суспільного здоров'я НАДУ при Президентові України, асистент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги НМАПО імені П.Л. Шупика, к.держ.упр.
Богомолець О.В.	Директор Інституту дерматокосметології доктора Богомолець, професор кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету ім. О. Богомольця, д.мед.н.
Готовкин С.І.	Завідувач хірургічного відділення №1 ККЛПЗ «Донецький обласний протипухлинний центр», к.мед.н.
Кукушкіна М.М.	Науковий співробітник науково-дослідного відділення пухлин шкіри та м'яких тканин Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України.
Куценко І.В.	Головний лікар КЛПУ «Міський клінічний шкірно-венерологічний диспансер № 1 м. Донецьк», головний позаштатний дерматовенеролог головного управління охорони здоров'я Донецької обласної державної адміністрації, к.мед.н.
Лісовська Н.Ю.	Завідувач хіміотерапевтичного відділення №1 ККЛПЗ «Донецький обласний протипухлинний центр», к.мед.н.
Литвиненко Б.В.	Директор універсальної дерматологічної клініки «Євродерм», лікар-дерматовенеролог.

Матюха М.Ф.	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України – координатор груп спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина», завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, д.мед.н., професор.
Палівець А.Ю.	Старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пухлин шкіри та м'яких тканин Національного інституту раку МОЗ України, к.мед.н.
Радіонов Д.В.	Завідувач відділення дерматології, венерології та пухлин шкіри Луганського обласного шкірно-венерологічного диспансеру.
Свістунов І.В.	Головний позаштатний дерматовенеролог Управління охорони здоров'я Донецької міської Ради, завідуючий дерматологічним відділенням КЛПУ «Міський клінічний шкірно-венерологічний диспансер № 1 м. Донецька», професор кафедри шкірних і венерологічних захворювань Донецького Національного медичного університету, лікар-гістопатолог.
Семикоз Н.Г.	Головний позаштатний спеціаліст зі спеціальності “Променева терапія” МОЗ України, д.мед.н., професор.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Є.Л.	Начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій ДП «Державний експертний центр МОЗ України».
Шилкіна О.О.	Начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій в сфері охорони здоров'я ДП «Державний експертний центр МОЗ України».
Рубцова Є.І.	Провідний фахівець відділу методичного забезпечення новітніх технологій в сфері охорони здоров'я ДП «Державний експертний центр МОЗ України».

Державний експертний центр МОЗ України

є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



Рецензенти

Баштан В.П.	Завідувач кафедри онкології та радіології з радіаційною медициною ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», д.мед.н. професор.
Жильчук В.Є.	Завідувач хірургічного відділення №3 Рівненського обласного онкологічного диспансеру, д.мед.н.
Процик В.С.	Завідувач науково-дослідного відділення пухлин голови та шиї Національного інституту раку, д.мед.н., професор

Перегляд адаптованої клінічної настанови: січень 2017 року

Синтез настанови

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови **Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010**.

Ця оновлена настанова підготовлена для відділення клінічних стандартів Британської асоціації дерматологів (BAD). Вони складені підкомітетом терапії та рекомендацій (T&G) і підкомітетом клінічних стандартів та аудиту (A&CS). Вперше рекомендації видані Британською асоціацією дерматологів в 2002 році, переглянуті та оновлені в 2009 році.

Даний документ містить рекомендації щодо лікування меланоми шкіри, що ґрунтуються на даних доказової медицини, доступних на момент підготовки настанови, містить короткий огляд епідеміології, діагностики, лікування та прийняття подальших заходів.

Окремі положення цієї настанови адаптовані з наступних інформаційних джерел:

Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2012

Melanoma, NCCN Clinical Practice Guidelines for Oncology, 2013

Запропонована адаптована клінічна настанова (КН) не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. Адапована клінічна настанова «Меланома», відповідно до свого визначення, має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних засад медичної допомоги.

Клінічна настанова – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, заснованої на доказах ефективності, в першу чергу для практикуючих лікарів, які надають первинну, вторинну третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу.

На основі Адапованої клінічної настанови «Меланома» робоча група розробила Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Меланома», у якому використані доказові положення Адапованої клінічної настанови щодо ефективності медичних втручань, які також слугували основою для визначення індикаторів якості надання медичної допомоги пацієнтам з меланомою.

Представлена адаптована клінічна настанова має бути переглянута не пізніше 2017 р. мультидисциплінарною робочою групою за участю головних позаштатних спеціалістів МОЗ України, практикуючих лікарів, які надають медичну допомогу, науковців, організаторів охорони здоров'я, представників та ін. організацій, зацікавлених у підвищенні якості медичної допомоги.

Визначення рівня доказовості при підготовці цих рекомендацій.

Рівень	Тип доказів
Ia	Докази отримані з мета-аналізів рандомізованих контрольованих випробувань або мета-аналізів епідеміологічних досліджень.
Ib	Докази отримані з хоча б одного рандомізованого контрольованого випробування.
IIa	Докази отримані з хоча б одного добре спланованого контрольованого дослідження без рандомізації.
IIb	Докази отримані з хоча б одного добре спланованого квазіекспериментального дослідження іншого типу.
III	Докази отримані з добре спланованих неекспериментальних описових досліджень, наприклад, з порівняльних, кореляційних досліджень або вивчення окремого випадку.
IV	Докази отримані із звітів експертного комітету або з рішень чи клінічного досвіду відповідних владних органів.
Ступінь рекомендацій	
A	Добра доказова база на підтримку застосування процедури.
B	Недостатня доказова база на підтримку застосування процедури.
C	Погана доказова база на підтримку застосування процедури.
D	Недостатня доказова база на підтримку відмови від застосування процедури
E	Добра доказова база на підтримку відмови від застосування процедури.

Зміст

1. Перелік скорочень
3. Вступ
4. Профілактика меланоми
5. Біопсія за підозри на меланому
6. Гістопатологія
7. Дослідження та візуалізація
8. Лікування первинних уражень
10. Лікування басейнів лімфовузлів
11. Локо-регіональна рецидивна меланома шкіри та м'яких тканин
12. Ад'ювантна терапія
13. Меланома з невиявленим первинним вогнищем
14. Метастатична хвороба
15. Меланома, замісна гормональна терапія та вагітність
16. Спостереження віддалених результатів
17. Список літератури, представлений у прототипі

Перелік скорочень

БСЛВ	Біопсія сторожового лімфатичного вузла
ВЛВ	Висічення лімфатичних вузлів
БРВ	Безрецидивна виживаність
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ЗВ	Загальна виживаність
ЗЛ	Злоякісне лентиго
ІВК	Ізольована інфузія кінцівки
ІПК	Ізольована перфузія кінцівки
ІФН	Інтерферон
КТ	Комп'ютерна томографія
ЛЕ	Лімфаденктомія
ЛДГ	Лактатдегідрогеназа
МДК	Мультидисциплінарна команда
ММДГ	Місцева мультидисциплінарна робоча група
МРТ	Магнітно-резонансна томографія
ПАЦ	Пункційно-аспіраційна цитологія
ПЕГ ІФН	Пегельований інтерферон
РКД	Рандомізоване когортне дослідження
СМДГ	Спеціалізована мультидисциплінарна робоча група
УЗД	Ультразвукове дослідження
ФНП	Фактор некрозу пухлини
ФРВ	Фаза вертикального росту
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4, Цитотоксичний Т-лімфоцит-асоційований білок 4
FDA	Food and Drug Administration, Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів

Вступ

Відмова від відповідальності

В цих рекомендаціях відображені останні опубліковані дані, що були доступні на час підготовки рекомендацій. При інтерпретації даних необхідна обережність, оскільки результати майбутніх досліджень можуть дати підстави для перегляду або зміни висновків чи рекомендацій цього звіту. В інтересах конкретного пацієнта або за певних обставин може бути бажаним або, навіть, необхідним діяти врозріз з даними рекомендаціями. Оскільки, точне виконання цих рекомендацій не гарантує захисту від позовів на лікарську недбалість, тому відхилення від рекомендацій не може вважатися лікарською недбалістю.

Представлені рекомендації одночасно опубліковані в British Journal of Dermatology (DOI 10.1111/j.1365-2133.2010.09883.x) та Journal of Reconstructive & Aesthetic Surgery (DOI 10.1016/j.bjps.2010.07.006).

Ці рекомендації з лікування меланоми шкіри є складеним на основі практичного досвіду терапевтичним посібником із визначенням потужності доказової бази, отриманої на час складання рекомендацій, та із стислим оглядом епідеміології, діагностики, дослідження та спостереження віддалених наслідків.

До складання цих рекомендацій була залучена велика кількість клініцистів. Це вже відомі науковці або представники чи працівники наступних груп і організацій: група вивчення меланоми Великобританії, Британська асоціація дерматологів, Британська асоціація пластичних, естетичних та реконструктивних хірургів, Лондонський королівський коледж лікарів, Асоціація лікарів раку, Лондонський королівський коледж рентгенологів, Англійський королівський коледж хірургів, Королівський коледж патологоанатомів (секція патології), Лондонський Королівський коледж лікарів загальної практики та Департамент охорони здоров'я.

Ці узгоджені рекомендації були створені мультидисциплінарними робочими групами за участі множини організацій, які координувалися Групою дослідження меланоми Великобританії та Британською асоціацією дерматологів. Рекомендації стосуються різних аспектів лікування меланоми, починаючи з її профілактики, різних етапів діагностики та початкового лікування та закінчуючи полегшенням прогресуючої хвороби.

При складанні цієї редакції рекомендацій для виявлення присвячених цій темі літературних джерел за період з 2000 по квітень 2010 був проведений літературний пошук за ключовими термінами, серед яких: генетика меланоми, епідеміологія, рання діагностика, фактори ризику, клінічні особливості, патологія, хірургічне лікування, хіміотерапія та клінічні випробування. Відповідні матеріали також бралися з оглядів та інших публікацій, виявлених пошуком в PubMed, за результатами незалежних пошуків авторів, а також з даних, зібраних авторами внаслідок їх професійної зацікавленості останніми досягненнями в цій клінічній царині. Рівень доказовості для підтримки цих рекомендацій ранжувався за чіткими критеріями. Консультативний процес з рекомендаціями Британської асоціації дерматологів та їх узгодженість з даними рекомендаціями вже висвітлювалися в інших джерелах.^{1,2} Аргументами на користь новітніх рекомендацій є методи класифікації, зокрема GRADE,³ однак автори вважають, що використана тут система має більше можливостей для досягнення консенсусу в тих галузях, де докази протирічать одне одному, і доказова база не придатна для прямого порівняння. В певних випадках пряме порівняння результатів унеможливорює навіть не відсутність високоякісних (рівня Ib) випробувань, а відмінності критеріїв залучення учасників або кінцевих точок дослідження. В інших випадках проблематичною є інтерпретація клінічної

важливості результатів. Для отримання уніфікованих рекомендацій з урахуванням викладених проблем в даних рекомендаціях використовувалася класифікація за «якістю доказовості», яка дещо відрізнялася від використаної в інших чинних рекомендаціях Британської асоціації дерматологів. Класифікація «сили рекомендацій» така ж, як і в більшості інших публікацій. У випадках, коли ранжування не дозволяло визначити рівень, докази відносилися до IV рівня.

Завданням робочого засідання було узгодження найкращих практик лікування меланоми, що, вірогідно, має забезпечити високі стандарти лікування по всій країні. Однак, слід враховувати, що це лише рекомендації. Відповідно до ситуації може вимагатися індивідуальна специфіка лікування. Через певний час ці рекомендації також будуть переглянуті для відображення змін практичного досвіду у світлі нової доказової бази.

Узгодженість з національними рекомендаціями з питань раку

Згідно рекомендацій звіту Кальмана/Хайна (Calman/Hine) найбільш бажаною моделлю є мультидисциплінарні лікування та спостереження за пацієнтом.⁴ За визначенням Національного інституту охорони здоров'я та клінічного вдосконалення (NICE) це означає «Покращання наслідків для людей з пухлинами шкіри, зокрема з меланомою».⁵ Базова допомога в межах відповідної мережі раку має надаватися Місцевою мультидисциплінарною групою з раку шкіри (ММДГ). Спеціалізована допомога забезпечується Спеціалізованою мультидисциплінарною групою з раку шкіри (СМДГ). Для меланоми має місце чітка специфіка лікування, наприклад, для прогресуючої первинної меланоми, для рідкісних підтипів меланоми чи дитячої меланоми, та пацієнтів, що відповідають критеріям відбору для участі у випробуваннях або для біопсії сторожових лімфовузлів (БСЛВ) ММДГ має негайно направляти на обстеження та лікування до СМДГ (таблиця 1).

Коментар робочої групи.

Алгоритм медичної допомоги хворим на онкопатологію шкіри в Україні відрізняється від Британської схеми, а саме: спеціалізоване лікування цим хворим повинно надаватися в онкологічних закладах. На жаль, в мережі українських обласних онкологічних диспансерів не існує мультидисциплінарних груп з раку шкіри.

Коментар робочої групи щодо поширеності меланому в Україні:

В Україні за даними Національного канцероєстру в 2011 році зареєстровано 3244 нових випадків захворювання на меланому. В цьому році від зазначеної патології загинуло 1165 пацієнтів. Стандартизований показник захворюваності на меланому в Україні серед чоловіків складає – 6,9 на 100 тыс., а серед жінок - 6,7 на 100 тыс. населення. Це 16-е місце серед усіх онкопатологій. Як і у всьому світі ми маємо неухильне збільшення показників захворюваності. З 1982 по 2011 роки кількість випадків захворювання на меланому зростає в три рази. Щорічний приріст захворюваності за останні 25 років склав +5,4%. Результати лікування меланоми шкіри вкрай незадовільні, середня кумулятивна 5-річна виживаність хворих в нашій країні складає 49,7%.

Табл. 1 Загальні показники 2011 року		♂	♀	⚭
Загальна кількість випадків захворювання		3244	1332	1912
Захворюваність (грубий показник)		7.1	6.3	7.8
Захворюваність (стандартизований показник, світовий стандарт)		4.5	4.5	4.7
Захворюваність (стандартизований показник, укр.стандарт 2000 року)		6.6	6.9	6.7
Загальна кількість померлих		1165	538	627
Смертність (грубий показник)		2.6	2.6	2.6
Смертність (стандартизований показник, світовий стандарт)		1.6	1.8	1.4
Смертність (стандартизований показник, укр. стандарт 2000 року)		2.4	2.8	2.1
Не прожили 1 року з числа вперше захворілих в 2011 р., %		12.6	16.1	10.2
З числа вперше захворілих – з діагнозом, встановленим посмертно, %		0.1	0.2	0.1
Морфологічно підтверджений діагноз, %		98.0	97.3	98.5
Гістологічно підтверджений діагноз, %		94.2	93.6	94.6
Виявлено хворих на профілактичних оглядах, %		43.6	40.8	45.6
Охоплено спеціальним лікуванням первинних хворих, %		92.1	91.0	92.8
З них отримали:				
- тільки хірургічне лікування, %		71.7	69.3	73.4
- комбіноване або комплексне лікування, %		24.9	27.3	23.3
Захворюваність дитячого населення (0-17 років):	кількість випадків	15	4	11
	показник на 100 000 дитячого населення	0.1	0.1	0.2
Смертність дитячого населення (0-17 років):	кількість померлих	0	0	0
	показник на 100 000 дитячого населення	0.0	0.0	0.0

Профілактика меланому

Людам, особливо дітям, варто уникати сонячних опіків (рівень І)⁶⁻⁹. Метааналіз досліджень по схемі «випадок-контроль» надав переконливі докази, що меланому в основному викликають стрімкі зміни інтенсивності сонячного опромінення, тому особам із чутливою шкірою протягом всього свого життя необхідно обмежувати рекреаційний вплив сонячного проміння (рівень І)¹⁰. Найбільше ця порада стосується людей з підвищеним ризиком розвитку меланому, тобто з ластовинням або рудим чи білявим волоссям, осіб, у яких сонце швидко спричиняє опіки шкіри, у людей з великою кількістю родимок або із спадковою історією меланому.

Для здоров'я людини вкрай важливе достатнє для синтезу вітаміну D опромінення сонячним світлом або достатнє постачання вітаміну D3 харчовим шляхом. Сьогодні загальновизнаною проблемою є дефіцит вітаміну D.¹¹ Тому недоцільно занадто обмежувати сонячне опромінення для людей, що не мають перелічених вище факторів ризику. Останні дослідження показали, що у Великобританії серед пацієнтів з меланомою рівні вітаміну D часто нижчі за оптимальні^{12,13}. Людам із чутливою шкірою, які уникають інтенсивного сонячного опромінення через підвищений ризик меланому, варто приймати харчові добавки вітаміну D3, звісно, за відсутності медичних протипоказань до цього.

Останній метааналіз надав докази, що сонячні ванни збільшують ризик меланому, особливо у віці до 35 років, тому рекомендується відмовитися від таких процедур (рівень Іа).¹⁴

Таблиця 1. Пацієнти з меланомою, яких місцева мультидисциплінарна група раку шкіри має направляти до спеціалізованої мультидисциплінарної групи раку шкіри (СМДГ) (Національний інститут охорони здоров'я та клінічного вдосконалення, програма покращення наслідків для людей з раком шкіри, в тому числі, з меланомою, 2006⁵).

- Пацієнти з меланомою, яких лікували фахові групи іншого профілю, наприклад, гінекологічного, слизової оболонки, голови/шиї (крім офтальмологічного).
- Пацієнти з стадією ІВ первинної меланому або вище за результатами біопсії сторожових лімфовузлів (БСЛВ), якщо ця процедура доступна у відповідній мережі. За відсутності БСЛВ, до СМДГ направляють пацієнтів із стадією меланому ІІВ або вище (класифікаційна система стадій пухлин Американського об'єднаного комітету раку).
- Пацієнти з меланомою будь-якої стадії, залучені до клінічних випробувань, участь яких була схвалена на рівні Cancer Network («онкологічна мережа»).
- Пацієнти з множинною первинною меланомою.
- Діти та молоді люди віком до 19 років з меланомою.
- Всі пацієнти з метастатичною меланомою, діагностованою за наявності або при спостереженні віддалених наслідків.
- Пацієнти з гігантськими вродженими родимими плямами за підозри на злоякісну трансформацію.
- Пацієнти з ураженнями шкіри невизначеного потенціалу злоякісності.

Направлення до лікаря та клінічна діагностика

Меланома лишається відносно рідкісним захворюванням, тому можливість напрацювання діагностичних навичок загалом обмежується закладами первинної медичної допомоги. Всі особи з підозрою на меланому мають терміново (як правило, протягом 2 тижнів) направлятися до місцевих скринінгових служб, якими зазвичай повинні керувати дерматологи.

Коментар робочої групи:

Наказ МОЗ України №208 від 30.12.1992 р. «Про заходи подальшого покращення і розвитку онкологічної допомоги населенню» регламентує направлення пацієнта до онколога впродовж 10 днів, обстеження відповідно до наказу МОЗ України №554 від 17.09.2007 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «онкологія» має бути проведене в загальнолікарняній мережі впродовж 3 днів, в консультативній поліклініці спеціалізованої установи впродовж 8 днів, до 10 днів передбачається обстеження в умовах стаціонару онкологічного закладу.

В Англії та Уельсі це ММДГ. В Шотландії відповідно до Шотландських рекомендацій направлення з приводу раку таких пацієнтів направляють до місцевої клініки невідкладної протиракової допомоги (Rapid Access Cancer Clinic). Для ідентифікації меланоми може бути корисним семипунктовий перелік або «правило ABCD», хоча він відрізняється більшою чутливістю, ніж специфічністю.¹⁵⁻¹⁷ Термінове направлення до ММДГ показане у наступних випадках:

- Поява після статевого дозрівання нових родимок, які змінюють форму, колір або розмір.
- Зміна кольору, форми або розміру давнішої родимої плями.
- Будь-яка родима пляма, що має три або більше кольори і стає несиметричною.
- Родима пляма, що кровоточить або свербить.
- Будь-яке нове стійке ураження шкіри, особливо, якщо воно розростається, пігментоване або на вигляд має судинну структуру, також випадки невизначеного діагнозу.
- Нова пігментна лінія на нігтях, особливо якщо вона пов'язана із ураженням нігтя.
- Ураження, яке розростається під нігтем.

Ураження із підозрою на меланому не варто видаляти в закладах первинної медичної допомоги. Це пояснюється важливістю клініко-патологічної кореляції для точності діагнозу, який в свою чергу визначає прогноз та варіанти додаткових лікувальних заходів, а також необхідністю проведення діагностичної операції спеціально підготовленими медичними працівниками. Раннє визначення меланоми забезпечує кращі можливості для лікування^{15,19-22} (рівень III, ступінь A).

Всім пацієнтам, які демонструють атипові меланоцитарні ураження або мають велику кількість родимих плям, необхідно провести повне обстеження шкіри та оцінку факторів ризику. В руках досвідченого клініциста, що проводить скринінг пігментних уражень, вкрай ефективним інструментом є дермоскоп, оскільки він забезпечує високу точність діагностики.²³ Так, дермоскоп корисний для моніторингу множинних пігментних уражень, оскільки фотографії дермоскопічних зображень дають змогу фіксувати зміни (рівень Ia, ступінь A). В таблиці 2 наведені рекомендації з документального обліку клінічних особливостей в ММДГ.

Таблиця 2. Рекомендації для місцевих мультидисциплінарних груп з раку шкіри щодо обліку клінічних особливостей хвороби.

Як мінімум, облік повинен включати:

Історію (реєструється наявність або відсутність наступних змін):

- Тривалість ураження;
- Зміна розміру;
- Зміна кольору;
- Зміна форми;
- Симптоми (сверблячка, кровотеча і т.д.);

Результати обстежень:

- Локалізація;
- Розмір (максимальний діаметр);
- Опуклість (пласка, пальпується, вузлова);
- Опис (неправильні краї, нерівномірна пігментація, наявність виразкових уражень).

(рівень III, ступінь V).

Коментарі робочої групи. поправити

Як було зазначено, у зв'язку з особливостями структури медичної допомоги в Україні, первинну допомогу хворим на меланому шкіри надає лікар загальної практики – сімейний лікар, спеціалізовану допомогу хворим на меланому шкіри надає хірург-онколог.

Скринінг та спостереження груп підвищеного ризику

Є певні категорії осіб з підвищеним ризиком меланоми, яких необхідно направляти до спеціалізованих клінік. За ступенем ризику цю категорію можна розділити на такі дві загальні групи:

1. Особи з помірним підвищенням ризику (приблизно у 8-10 разів відносно загальної популяції) потребують консультування відносно ризиків та інструктаж щодо самостійного обстеження і спостереження змін своїх родимих плям. В цьому випадку тривале спостереження віддалених наслідків не застосовується. До таких пацієнтів відносять тих, у кого вже була первинна меланома в минулому, або осіб з великою кількістю родимих плям, що можуть бути клінічно атиповими (рівень Ia, ступінь V).²⁴⁻²⁸ Реципієнти пересаджених органів також відносяться до цього рівня підвищеного ризику (рівень III, ступінь V).^{29,30}

2. Особи із суттєвим підвищенням ризику меланоми (більш ніж у 10 разів відносно загальної популяції). Пацієнти з гігантськими вродженими пігментованими і вкритими волоссям родимими плямами (визначення: «у діаметрі 20 см і більше» або «5% поверхні тіла») протягом всього життя мають спостерігатися спеціалістами через високий ризик злоякісних змін, який однак погано піддається кількісному визначенню (рівень III, ступінь V).^{31,32} Може знадобитися ексцизійна біопсія підозрілої ділянки великої вродженої родимої плями із наступним спеціалізованим гістопатологічним обстеженням. Максимальний ризик меланоми у пацієнтів із значним родинним анамнезом меланоми. В деяких родинах, особливо континентальної Європи та Північної Америки, спадковий ризик меланоми також пов'язаний із ризиком раку підшлункової залози.³³ Осіб, у яких в родині було три або більше випадків меланоми або раку підшлункової залози необхідно направляти на консультацію до клінік, які спеціалізуються на лікуванні спадкової схильності до раку (за участі дерматологів і (або) клінічних генетиків).

Згідно спільного рішення Консорціуму генетики меланоми (Melanoma Genetics Consortium, <http://www.genomel.org>) поки що передчасно пропонувати стандартні генетичні тести, однак ситуація може змінитися після того, як будуть знайдені гени, що відповідають за схильність до меланоми.³⁴ Для родин, в яких меланою уражені не більше двох членів родини, ризик низький. Для тих же родин, в яких в уражених членів має місце синдром атипових родимок або в анамнезі є множинна первинна меланома чи рак підшлункової залози, необхідне направлення на консультацію. Інших членів таких родин частіше за все відносять до групи помірно підвищеного ризику.

Зазначених вище осіб з підвищеним ризиком меланоми консультують щодо специфічних меланомних змін, та інструктують стосовно необхідності щомісячного самостійного обстеження своєї шкіри (рівень III, ступінь B). В таких групах високого ризику для виявлення ранньої меланоми додатково можуть використовуватися фотографії великим та загальним планом (рівень III). Від таких осіб необхідно отримати письмову згоду і дозвіл на доступ до зображень меланоми і родимок. Зразки таких знімків викладені на сайтах: <http://www.genomel.org> або <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/contents/f36b1656-cc74-4867-8498-cc94b378312a.pdf>.

Рекомендації з скринінгу та спостереження представників групи високого ризику наведені в таблиці 3.

Таблиця 3. Рекомендації з скринінгу та спостереження груп високого ризику.

- Пацієнтам із помірним підвищенням ризику меланоми необхідна консультація з цього приводу та інструктаж щодо самообстеження. Це також стосується пацієнтів з атиповим фенотипом родимок, які вже раніше мали меланому та реципієнти пересаджених органів (рівень Ia, ступінь B).
- Найвищий ризик меланоми у пацієнтів з гігантськими вродженими пігментованими родимками, тому для них вимагається тривале спостереження віддалених наслідків (рівень IIIa, ступінь B).
- Осіб, в родинному анамнезі яких є три або більше випадки меланоми або раку підшлункової залози, необхідно направляти на консультацію до клінічного генетика або в спеціалізовані дерматологічні служби. Цю рекомендацію також можна поширити на осіб, в родинному анамнезі яких лише два випадки вказаних захворювань, особливо якщо один з них це множинна первинна меланома або родимка з атиповим фенотипом (рівень IIa, ступінь B).

Біопсія за підозри на меланому

Якщо необхідно виключити можливість меланоми, або за підозри ураження на меланому, це місце необхідно сфотографувати і потім повністю видалити. Вісь видалення має бути орієнтована таким чином, щоб полегшити в подальшому можливість широкого витину патологічного утворення із оточуючими тканинами. Загалом при видаленні на кінцівці вісь видалення розташовують вздовж довгої осі кінцівки. При невизначеності пацієнта направляють безпосередньо до мультидисциплінарної команди (МДК), яка забезпечить відповідне планування подальшої операції. Ексцизійна біопсія має охоплювати всю пухлину з клінічною границею на рівні 2 мм здорової шкіри із витином жирової клітковини. Ця біопсія дасть змогу підтвердити діагноз дослідженням всього ураження і наступне кінцеве лікування планувати на підставі товщини за Бреслау (Breslow).^{35–37}

Діагностичну бритвену (тангенціальну) біопсію не варто виконувати, оскільки вона може дати неправильний діагноз через помилку вибіркового дослідження і унеможливить точне визначення патологічної стадії ураження (рівень III). З тих же причин не рекомендується часткове видалення родимки для діагностики, а часткове видалення меланоцитарної родимки може показати вкрай подібну до меланоми клінічну та патологічну картину (псевдомеланому). Це дасть підстави для непотрібних запобіжних заходів і таких процедур треба уникати. За певних випадків є прийнятною пункційна або інцизійна біопсія, наприклад, при диференційному діагнозі злоякісного лентіго (ЗЛ) на обличчі або акральної меланоми, однак за будь-яких обставин інцизійну або пункційну біопсію мають виконувати фахівці МДК з раку шкіри (рівень III). За певних обставин доцільно виконати повний витин ураження без репарації, рану закрити пов'язкою до отримання результатів характерної патології. При підозрі на піднігтьову меланому біопсію має виконувати хірург, який регулярно займається проведенням таких процедур. Для належного взяття зразку необхідно видалити ніготь до нігтьового ложа і за наявності клінічно виразної пухлини виконати біопсію. Не рекомендується профілактичний витин родимок або малих (діаметром < 5 см) вроджених родимок за відсутності обґрунтованої підозри (рівень III, ступінь D). В гістопатологічну форму записують всі клінічні подробиці, зокрема історію ураження, відповідну попередню історію, дані про локалізацію та диференційний діагноз. Всі видалені меланоцитарні ураження, незалежно від показань до видалення, відправляють на гістопатологічне дослідження, яке має проводити патолог з ММДГ або СМДГ.

Діагноз меланоми *in situ* та інвазивної меланоми має повідомлятися або контролюватися лікарем, що пройшов розширене навчання з комунікативних навичок, і ця процедура має відповідати внутрішній політиці повідомлення термінових поганих новин. При цьому для надання необхідної підтримки має бути присутня медсестра, що спеціалізується на раку шкіри.

Коментарі робочої групи.

В Україні, посади медичної сестри, що спеціалізується на раку шкіри, не існує.

Гістопатологія

Загальний коментар

Королівський коледж патологів розробив мінімальний набір даних для гістопатологічного звіту.³⁸ Для всіх меланом та родимок із сильною дисплазією рекомендується продубльована звітність, якщо наявні ресурси дають змогу забезпечити це протягом 14 днів.⁵

Гістопатологічний звіт

В звіті повідомляється наступне:

Клінічна інформація:

- Локалізація пухлини;
- Тип хірургічної процедури: витин або повторний витин, інцизійна чи пункційна біопсія;
- Вся інша важлива інформація.

Макроскопічний опис:

Контур, колір і розмір пухлини та видаленого зразка шкіри у міліметрах.

Мікроскопія:

Наявність або відсутність виразкування: Виразкування має прогностичну цінність, тому її

наявність необхідно підтвердити під мікроскопом як факт втрати епідермісу по всій товщині з реактивними змінами, до яких зокрема відносять фібринозний ексудат та виснаження або акантоз прилеглого епідермісу. Слід відрізнити дійсне виразкування від артефакту.³⁹

Товщина: Пухлину необхідно виміряти від гранулярного шару поверхневого епідермісу до найглибших клітин дерми, яку вважають злоякісною. Товщину пухлин з виразкуванням вимірюють від основи виразки. При вимірюванні товщини необхідно виключити оболонку, яку пухлина формує навколо відростків, крім випадків, коли меланома проникає у прилеглу ретикулярну дерму при вимірюванні традиційними засобами. У випадку гістологічного регресу проводять вимірювання товщини залишкової меланоми. До вимірів товщини не включають мікросателіти (рівень III, ступінь B).

Мітотичне число: Кількість мітозів має прогностичну цінність і зараз цей параметр включений до системи класифікації меланом $\leq 1,0$ мм Американського об'єднаного комітету раку (AJCC)^{40,41}. Це число визначають як кількість мітозів на мм^2 площі максимальної кількості мітозів у фазі вертикального росту (ФВР). Параметр має прогностичне значення для будь-якої товщини.

Гістологічні підтипи: Десмопластична меланома з нейротропізмом або без нього потребує реєстрації через високу змінність біологічної поведінки та клінічного наслідку.⁴² Підтипи поверхнево-поширеної меланоми, вузлової меланоми, меланоми типу злоякісного лентиго та акральної лентигінозної меланоми мають хорошу клініко-патологічну кореляцію, однак їх прогностичне значення не встановлене.

Границі видалення: Тут зазначається чи було видалення повним, і виміри в міліметрах мінімальної границі видалення до периферійних та глибинних тканин. Якщо видалення або повторне видалення було неповним, вказують тип пухлини на границі витину – in situ чи інвазивна. За можливості зазначають було ураженням первинною чи вторинною меланомою.

Патологічна класифікація: Використовується класифікація за TNM і AJCC (Таблиця 4).

Фаза росту: Інвазивна меланома без ФВР визначається як мікроінвазивна.⁴³ Оцінка критеріїв мікростадій виконується виключно для ФВР.

Регресія: Регрес пухлини не продемонстрував стійкого впливу на віддалений наслідок. До прояснення значущості регресії, повідомляється сегментарне заміщення меланоми фіброзом, що не має надто виразних варіацій.⁴⁴

Таблиця 4. Система класифікації Американського об'єднаного комітету раку (AJCC) 2009.

Стадія	Первинна пухлина (pT)	Лімфатичні вузли (N)	Метастази (M)
IA	< 1 мм, відсутність виразкування, мітози < 1 мм^2		
IB	< 1 мм, наявність виразкування або мітози $\geq 1 \text{ мм}^2$ 1,01-2 мм, відсутність виразкування		
IIA	1,01-2 мм, наявність виразкування 2,01-4 мм, відсутність виразкування		
IIB	2,01-4 мм, наявність виразкування > 4 мм відсутність виразкування		
IC	> 4 мм, наявність виразкування		
IIIA	Будь-яка товщина за Бреслау, без виразкування.	Мікрометастази 1-3 вузли	

Стадія	Первинна пухлина (pT)	Лімфатичні вузли (N)	Метастази (M)
IIIb	Будь-яка товщина за Бреслау з виразкуванням	Мікрометастази в 1-3 вузли	
	Будь-яка товщина за Бреслау, відсутність виразкування	1-3 метастатичні вузли, що пальпуються	
	Будь-яка товщина за Бреслау, відсутність виразкування.	Відсутність вузлів, але наявні транзитні або сателітні метастази	
IIIc	Будь-яка товщина за Бреслау, з виразкуванням	До трьох лімфовузлів, що пальпуються	
	Будь-яка товщина за Бреслау, наявність або відсутність виразкування.	Чотири або більше вузлів, сплутані вузли або транзитні метастази+ лімфатичні вузли	
	Будь-яка товщина по Бреслау, з виразкуванням.	Відсутність вузлів, але наявні транзитні або сателітні метастази.	
IV, M1a			Шкірна, підшкірна або віддалено-вузлова хвороба
IV, M1b			Метастази в легенях.
IV, M1c			Інші локалізації метастазів або будь-яка локалізація метастазів з підвищенням лактатдегідрогенази.

^a Інколи, коли мітотичне число точно визначити не вдається, для визначення T1b меланоми можна застосовувати рівень інвазії за Кларком IV або V. Кожного пацієнта з меланою необхідно точно класифікувати за системою AJCC. Для цього може знадобитися проведення біопсії сторожових лімфовузлів, якщо це узгоджується з рекомендацією спеціалізованої мультидисциплінарної групи з раку шкіри. Після рецидиву стратифікацію необхідно повторити.

Т-лімфоцити, що інфільтрують пухлину: Прогностичне значення Т-лімфоцитів інфільтруючих пухлину невідоме.⁴⁰ Категорії «відсутні», «активні» чи «неактивні» мають значну варіабельність залежно від спостерігача. «Відсутність» означає відсутність Т-лімфоцитів інфільтруючих пухлину, що, однак, не виключає наявності лімфоцитів в прилеглій дермі. «Неактивність» означає плямистий або переривчастий інфільтрат у периферійних клітинах або в центрі пухлини, а «активність» - суцільний інфільтрат, який однак може бути прив'язаний до периферійних клітин. Ця ситуація класифікується як слабка, помірна або тяжка інтенсивність.

Лімфатична або судинна інвазія. Судинна або лімфатична інфільтрація має прогностичну цінність і її наявність має фіксуватися, навіть, якщо вона спостерігається досить рідко.

Периневральна інфільтрація. Периневральна інфільтрація, що виникає за межами основної маси пухлини, корелює з підвищеною частотою локальних рецидивів. Найчастіше така

ситуація пов'язана з десмопластичною меланомою.⁴⁶

Мікросателіти. Під цим терміном маються на увазі осередки пухлини > 0,05 мм в тканині під основною інвазивною масою меланоми, які, однак, відділені від неї 0,3 мм прошарками нормального колагену (але не пухлинною стромою або регресивним склерозом).⁴⁷ В поточній класифікації AJCC вимагає наявності сателітів у лімфатичних вузлах, що було відсутнє в попередніх редакціях цієї класифікації і може в подальшому бути переглянute. Наявність мікросателітів є предиктором регіональних метастазів в лімфовузлах, що відповідає стадії N2c.

Родимки – попередники. Має реєструватися наявність суміжних меланоцитарних родимок.

Рівень дермальної інвазії за Кларком. Цей індикатор менш надійний ніж товщина і він погано піддається спостереженню. В редакції AJCC 2009 цей параметр не застосовувався для визначення меланоми T1, за винятком IV та V рівня інвазії за Кларком, які використовуються для визначення меланоми T1b в тих рідкісних випадках, коли не вдається визначити мітотичне число для невиразкової T1 меланоми.

Вимоги до мікроскопії меланоми

Ці вимоги наведені в таблиці 5.

Таблиця 5. Вимоги до мікроскопії меланоми.

• Виразкування; • Товщина; • Мітотичне число;^a • Гістологічний підтип; • Межі видалення; • Патологічна стадія;	• Фаза росту; • Регрес; • Т-лімфоцити, що інфільтрують пухлину; • Лімфатична або судинна інвазія; • Периневральна інвазія; • Мікросателіти.^b
^a Мітотичне число з'явилося в редакції класифікаційної системи Американського об'єднаного комітету раку за 2009 рік. ^b Мікросателіти не включені до вимірювання товщини. [Зміни, внесені до таблиці 5: після он-лайн публікації 15 липня 2010 року видалені стовпчики заголовків та «Рівень за Кларком» під стовпчиком, який раніше мав назву «Бажані особливості»].	

Підозрілі ураження

Інколи доброякісне меланоцитарне ураження не має патологічних відмінностей від меланоми. Таких пацієнтів необхідно направляти до СМДГ на клінічне та патологічне обстеження. Рішення про лікування такого утворення подібно до меланоми приймається СМДГ після обговорення з пацієнтом. Товщина вимірюється як і для меланоми.

Патологія сторожових лімфовузлів

Патологічна оцінка

Ця процедура виконується стандартизованим чином, що необхідно для можливості порівняння результатів різних медичних центрів (рівень III, ступінь B).

Витин

Витин виконують біклапанним або множинним розшаруванням, хоча перевагу надають останній процедурі.⁴⁸⁻⁵⁰ Здійснюють не менше шести послідовних шарових зрізів, однак

максимальна надійність виявлення метастазів забезпечується розширеним покроковим розшаруванням з імуногістохімією на кожному рівні. Лишається нез'ясованою клінічна значущість малих метастазів, визначених за допомогою таких розширених процедур.

Фарбування

Застосовують гематоксилін та еозин із імуногістохімією. Найбільш придатними імуногістохімічними барвниками є S100 та Мелан А, однак також можуть застосовуватися і змішані методи, наприклад PanMel.

Оцінка пухлинного навантаження

Така оцінка дає додаткову прогностичну інформацію. Рекомендується наступне: Оцінка глибини метастазів з внутрішньої сторони капсули сторожового лімфовузла, класифікація метастазів за місцем їх локалізації (субкапсулярна або паренхіматозна), вимірювання максимального розміру найбільшої суцільної групи меланомних клітин.⁵⁰⁻⁵²

Зразки фінальної лімфаденектомії

При патологічному дослідженні регіональних лімфовузлів, видалених після позитивної БСЛВ, робиться спроба дослідити всі лімфовузли, хоча б на одному рівні, із визначенням кількості уражених лімфовузлів. Наявність екстракапсулярного поширення та ураження навколівузлової жирової клітковини фіксують разом із розмірами границь тканини, вільної від пухлини. Це полегшує імуногістохімію з барвниками Мелан А або S100.

Коментарі робочої групи.

На жаль, українська практична онкологія не в змозі повною мірою забезпечити морфологічну класифікацію меланоми останньої редакції (№7). В переважній більшості онкологічних диспансерів не виконується вимірювання товщини пухлини за Бреслау. Біопсія «сторожового» лімфатичного вузла виконується лише в клініці Національного інститута раку. Імуногістохімічне дослідження «сторожового» лімфатичного вузла виконується не в кожному випадку у зв'язку з низьким рівнем матеріальної забезпеченості. Крім того, в нашій країні рестадіювання не регламентовано.

Дослідження та візуалізація

Стадії I та II меланоми

Для асимптоматичних пацієнтів з первинною меланомою рутинні дослідження не вимагаються. Аналіз крові не дає будь-якої корисної інформації про меланому.

Для пацієнтів з меланомою I та II стадій рутинна комп'ютерна томографія (КТ) не рекомендується через вкрай низьку ймовірність вірно-позитивних результатів та високу частоту хибно-негативних результатів. На вимогу відповідної СМДГ або за умовою участі в дослідженні пацієнтам, особливо з первинною меланомою високого ризику, можуть виконуватися КТ дослідження для визначення стадії пухлини. Наразі відсутні показання до рутинної візуалізації, включно з оглядовою рентгенографією, позитрон-емісійною томографією (ПЕТ)/КТ та магнітно-резонансною томографією (МРТ). Для пацієнтів з первинною меланомою ПЕТ/КТ не ефективна для пошуку позитивних сторожових лімфовузлів та віддалених метастазів⁵³⁻⁵⁸ (рівень Па, ступінь E).

Коментарі робочої групи:

Вважаємо доцільним дослідження пацієнтів з верифікованою меланомою шкіри I-II

стадії в об'ємі УЗД черевної порожнини та рентгенографії грудної порожнини.

Біопсія сторожових лімфовузлів та ультразвукова/пункційна аспіраційна цитологія

Як вже обговорювалося вище, біопсія сторожових лімфовузлів має найвищу чутливість та специфічність діагностування субклінічного ураження регіональних лімфовузлів.

УЗ/пункційна аспіраційна цитологія (ПАЦ) є наступним за рівнем чутливості та специфічності методом, і його заявлена чутливість визначається діапазоном 4,7% - 80%; більшу чутливість забезпечує лише картування сторожових лімфовузлів і ПАЦ сторожових лімфовузлів (незалежно від морфологічного прояву).⁵⁹⁻⁶² Подальше визначення стадії пухлини КТ візуалізацією після виявлення позитивного сторожового лімфовузла до фінальної лімфаденектомії має вкрай низьку результативність.⁶³⁻⁶⁵ Тому цю процедуру рекомендується проводити лише після обговорення з інформованим пацієнтом і виключно в СМДГ (рівень Па, ступінь D).

Коментарі робочої групи.

Виконання біопсії «сторожового» лімфатичного вузла можливо лише при необхідному матеріально-технічному забезпеченні.

Меланома III та IV стадії

При меланомі III або IV стадії СМДГ розробляє план стратегії візуалізації.

Для адекватного виключення можливості метастазів зазвичай достатньо КТ сканування голови, черевної порожнини, грудної клітки та тазу. Таке обстеження найбільш підходить для меланоми III стадії перед плануванням витину регіональних лімфовузлів (ВЛВ) і регіональної хіміотерапії. Якщо пацієнтів набирають до участі в додатковому дослідженні після проведення лімфаденектомії, тоді щоб уникнути непотрібного дублювання СМДГ також має визначати момент проведення обстеження.

За наявності клінічних підозр на IV стадію захворювання розглядають доцільність КТ сканування голови та всього тіла. Симптоми, протоколи клінічних випробувань або необхідність уточнення чи переоцінки результатів попередньої візуалізації можуть вимагати додаткової візуалізації. Загалом для встановлення факту IV стадії меланоми навряд чи має клінічну доцільність додаткова ПЕТ/КТ. ПЕТ/КТ може виявитися корисною при плануванні метастазектомії для виключення різновидів хвороби, для яких не показана операція. У всіх пацієнтів з підозрою на IV стадію меланоми вимірюють сироваткові рівні лактатдегідрогенази (ЛДГ).

Наразі відсутні показання до сканування кісток для встановлення стадії меланоми, окрім випадків, коли симптоми вказують на можливе ураження кісток. Дослідження для встановлення стадії меланоми стисло показані в таблиці 6.

Таблиця 6. Діагностичні дослідження залежно від стадії меланоми.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Пацієнтам з меланою I, II та IIIA стадій для рутинної класифікації загалом не показана візуалізація та інші подібні методи через низьку ймовірність вірно-позитивного та високу частоту хибно-позитивних результатів (рівень Па, ступінь E). • Пацієнтам з меланою IIIB або IIIC стадії після огляду СМДГ перед операцією призначають візуалізацію комп'ютерною томографією голови, грудної клітки, черевної порожнини та тазу (рівень Па, ступінь A). |
|---|

- Пацієнтам з меланомою IV стадії візуалізацію призначають відповідно до клінічної потреби та висновків огляду СМДГ. Також вимірюють рівень лактатдегідрогенази (рівень III, ступінь A).

СМДГ - спеціалізована мультидисциплінарна група з раку шкіри.

Лікування первинних уражень

При меланомі єдиним варіантом лікування локалізованої форми є хірургічне. Після взяття матеріалу для встановлення діагнозу та вимірювання мікроскопічної товщини за Бреслау, межі операційного поля поширюють вище та глибше для повного видалення первинного ураження і всіх метастазів. Глибина терапевтичного видалення – зазвичай до рівня м'язової фасції або глибше, і наразі немає підстав для перегляду цього підходу.

Бічні межі хірургічного витину при інвазивній меланомі залежать від товщини за Бреслау і визначені за даними п'яти рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), в яких загалом приймали участь 3300 пацієнтів, а також Узгоджувальної групи національних інститутів здоров'я.⁶⁶⁻⁷³ Однак лише одне з цих досліджень мало достатню потужність, а в двох інших проводився вузький огляд з метою визначення зменшення кількості випадків ослаблення/відсутності хвороби або загальної виживаності.^{68,69,71} В більшості цих досліджень до критерію виключення входила меланома голови, шиї та/або кінцівок.⁷⁴ В нещодавньому систематичному огляді оцінена загальна виживаність було продемонстровано перевагу більш широкого видалення (співвідношення ризиків 1,04; 95% довірчий інтервал 0,95-1,15, P=0,40), хоча відмінності не мали статистичної достовірності. Тому з упевненістю не можна виключати незначної, але потенційно важливої, відмінності загальної виживаності між широкою та вузькою межами витину. Отриманих на сьогодні даних рандомізованих випробувань недостатньо для визначення оптимальних меж витину первинної меланоми шкіри.⁷⁵

Рекомендуються клінічно вимірювані під час операції межі витину, однак адекватність витину в подальшому має підтверджуватися оцінкою гістології повторного видалення з поправкою на середнє скорочення 20%.⁷⁶ Остаточне рішення про розмір межі мультидисциплінарна група має виносити після обговорення з пацієнтом. Рекомендації мають ґрунтуватися з урахуванням функціональних та косметичних ускладнень вибраної межі. Всі пацієнти з IB стадією меланоми та вище перед лікуванням мають направлятися до СМДГ (за відповідних результатів БСЛВ). Якщо пацієнта не направляють до СМДГ, то первинну меланому відносять до стадії IIB або IIC. Наразі відсутні дані рандомізованих контрольованих випробувань, які б дали змогу встановити розмір межі ЗЛ або інших меланом *in situ*.

Злоякісне лентиго та поверхнево поширена меланома *in situ*

Злоякісне лентиго (ЗЛ) та інші меланоми *in situ* рідко дають метастази і завданням лікування є повне видалення ураження з чіткою гістологічною границею, хоча розмір межі наразі не встановлений. Іншого додаткового лікування не вимагається.

ЗЛ лікують повним видаленням через ризик субклінічної мікроінвазії. Така мікроінвазія може бути пропущена інцизійною біопсією через помилку взяття зразків.⁷³ Ризик прогресування в інвазивну меланому кількісно визначений недостатньо, але для людей старечого віку таке прогресування навряд чи встигне стати загрозливим протягом решти їх життя. Тому за певних конкретних клінічних ситуацій може бути доцільним лікування іншими методами, зокрема

променевою терапією, або ж достатньо лише спостереження. Наразі мало доказів на підтримку кріотерапії, але таке лікування може спричинити подальший прогресування пухлини, яке буде важко виявити. Місцеве лікування іміквімодом наразі немає підтвердженої ефективності, тому може застосовуватися лише у контексті клінічних випробувань.⁸² Якщо пацієнта з ЗЛ лікують не хірургічними способами, то підстави такого рішення мають бути обговорені і всебічно задокументовані мультидисциплінарною командою (МДК).

Локальні рецидиви ЗЛ виникають у приблизно 5% пацієнтів за 2-х річний період.²⁷ Доцільно робити витин з мікрографічним контролем хірургічних границь, хоча встановити гістологічне очищення інколи досить важко.⁸³ Меланома *in situ* на акральних ділянках або на шкірі статевих органів також пов'язана з високим ризиком локального рецидиву, хоча частота таких рецидивів менша, ніж за інших типів меланом *in situ*. Теоретично меланома *in situ* метастазів не дає, але інколи такі випадки трапляються. Це може відбуватися коли гістологічний регрес маскує подальше прогресування пухлини, через пропущену мікроінвазію або через прогресування після неповного видалення ураження *in situ*.

Меланома з товщиною за Бреслау до 1,0 мм

Було проведено три рандомізованих контрольованих випробування за участі пацієнтів з такою товщиною меланом.^{66,68,69,73} Рекомендовані хірургічні границі вибрані на підставі даних Об'єднаного групового дослідження меланоми 10 Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ).^{66,73} В цьому рандомізованому випробуванні порівнювалися границі 1 та 3 см для меланом з товщиною до 2 мм. За всіх досліджуваних значень границь не було жодного випадку локальних метастазів у пацієнтів з меланомами глибиною <1 мм за відсутності відмінностей загальної виживаності. Однак ці висновки були отримані на підставі аналізу даних лише 359 пацієнтів. В дослідженнях, які проводилися у Франції та Швеції, порівнювалися границі 2 та 5 см, і в шведському дослідженні до цієї групи включали лише пацієнтів з товщиною меланом 0,8 мм і більше.^{68,69} Для цієї групи була визнана безпечною границя 1 см (рівень Ib, ступінь A).

Меланома з товщиною за Бреслау 1,01-2,0 мм

Було проведено чотири дослідження за участі пацієнтів цієї категорії. Дослідження ВООЗ в групі границі 1 см показало незначне перевищення частоти локальних метастазів як першого місця рецидиву.^{66,73} Між групами значень границі 1 та 3 см не було відмінностей загального виживання, однак це дослідження не мало достатньої потужності для статистично достовірного встановлення цього факту. «Міжгрупове випробування меланоми» порівнювало границі 2 та 4 см видалення уражень товщиною 1 - 4 мм.^{67,70} Між цими групами не було виявлено відмінностей ні за локальними рецидивами, ні за виживаністю. В двох інших дослідження приймали участь пацієнти з меланомою до 2 мм, при лікуванні яких також застосовувалися границі 2 або 5 см.^{68,69} В цих роботах також не було виявлено відмінностей наслідку між групами. В жодному з досліджень не виконувалося прямого порівняння розмірів границь 1 проти 3 см, 2 проти 4 см або 2 проти 5 см, однак ні в одному з досліджень з порівняннями відносно границі 2 см, не було встановлено переваг більших границь. Однак дослідження менших границь (наприклад, границь 1 проти 2 см) або не проводилися, або мали недостатню потужність для отримання чіткого висновку про адекватність границі 1 см. Отримані дані показували обґрунтованість мінімальної границі 1 см, хоча границя 2 см має рівнозначну відповідність. Остаточне рішення має виноситися на підставі анатомічної локалізації, висновків огляду МДК, і після обговорення з поінформованим пацієнтом (рівень Ib, ступінь A).

Меланома з товщиною за Бреслау 2,01-4,0 мм

Міжгрупове дослідження меланоми не показало відмінностей частоти локальних метастазів між групами пацієнтів із значеннями границі 2 та 4 см.⁶⁷ Однак спостереження віддалених наслідків виявило зниження загальної виживаності в групі границі 2 см, хоча ця відмінність дещо не досягла статистичної достовірності.⁷⁰ Результати рандомізованого випробування границі 3 см показали достовірне зростання частоти локо-регіональних рецидивів у пацієнтів групи границі 1 см, але зниження пов'язаної з меланою виживаності знову ж дещо не досягало статистичної достовірності, за відсутності відмінностей загальної виживаності.⁷¹ Значення цього спостереження невідоме, і результати випробувань значень границь 2 проти 4 см і 1 проти 3 см не придатні для прямого порівняння. До вирішення цієї невизначеності (а це, ймовірно, справа віддаленого майбутнього, через необхідність значної кількості пацієнтів для виявлення відмінності між границями 2 та 3 см), для мінімізації ризику локо-регіональних та віддалених метастазів використовується рекомендована раніше позиція. Таким чином, в цій групі вимагається границя не менше 2 см, хоча границя 3 см має рівнозначну відповідність. Остаточне рішення має виноситися на підставі анатомічної локалізації, потреби в шкірній пластиці, висновків огляду БФГ, і після обговорення з інформованим пацієнтом (рівень Ib, ступінь A).

Меланома з товщиною за Бреслау понад 4 мм

В цій групі ризик локо-регіональних та віддалених метастазів понад 50%. Однак для мінімізації ризику локо-регіональних та віддалених метастазів тут діють ті ж самі хірургічні завдання. Було проведене лише одне рандомізоване дослідження, в якому приймали участь пацієнти з товщиною меланоми понад 4 мм.⁷¹ В цій роботі порівнювалися границі 1 та 3 см. Результати показали достовірне зростання частоти локо-регіональних рецидивів при границі 1 см. При цьому зменшення пов'язаного з меланою виживаність дещо не досягало достовірності за відсутності відмінностей загальної виживаності. Наразі немає даних про ефективність границь менших за 3 см. Всі результати для цієї групи вказуються на значення границі 3 см. Також немає ознак необхідності в границі > 3 см. Остаточне рішення має виноситися на підставі анатомічної локалізації, потреби в шкірній пластиці, висновків огляду МДК, і після обговорення з поінформованим пацієнтом (рівень Ib, ступінь B).

Рекомендовані границі хірургічного видалення наведені в таблиці 7.

Таблиця 7. Рекомендовані границі хірургічного витину.

Товщина за Бреслау	Границі витину	Рівень доказовості	Ступінь доказовості
In situ	5 мм границя до забезпечення повного гістологічного витину	III	B
< 1 мм	1 см	Ib	A
1,01 – 2 мм	1 - 2 см	Ib	A
2,01 – 4 мм	2 - 3 см	Ib	A
> 4 мм	3 см	Ib	B

Коментарі робочої групи.

Вважаємо за доцільне використання меж витину затверджених NCCN 2013 року. Максимальний розмір відступу від межі пухлини не перевищує 2 см.

Лікування басейнів лімфовузлів

Обстеження і лікування басейнів лімфатичних вузлів у пацієнтів з меланою проводиться СМДГ таким чином, щоб планування хірургічного лікування та обстеження відбувалися одночасно. Наразі немає підстав рекомендувати профілактичну лімфаденектомію для терапії первинної меланоми, крім, звісно, випадків, коли ця процедура невідворотна через поширення первинної меланоми за межі басейну лімфатичного вузла (рівень Ib, ступінь A). Пацієнт повинен мати доступ до середнього медичного персоналу із спеціалізацією на раку шкіри, для звернення при підозрі на рецидив.

Коментарі робочої групи.

В практиці клінічної онкології України в алгоритмі звернення та обстеження хворих середній медичний персонал не задіяний.

Пацієнти з клінічно негативними лімфовузлами

БСЛВ (біопсія сторожових лімфовузлів) була розроблена як засіб виявлення першого лімфатичного вузла, до якого здійснюється дренаж з шкіри, де виникла меланома.⁸⁴ Процедура проводиться одночасно з остаточним широким видаленням первинної меланоми.⁸⁵ БСЛВ дає інформацію для прогнозу і все частіше застосовується в клінічних випробуваннях допоміжної терапії. Пацієнти з меланою з товщиною за Бреслау 1,2-3,5 мм та позитивною БСЛВ мають 75% п'ятирічну виживаність порівняно з 90% при негативності БСЛВ.⁸⁶ Доцільність БСЛВ зазвичай розглядають для пацієнтів з меланою ≥ 1 мм, серед яких позитивна БСЛВ у 20%. Разом з тим, при меланомі $< 1,0$ мм частота позитивної БСЛВ становить лише 5%.^{86,87} Процедура пов'язана з 5% захворюваністю, що менше, ніж при повному витині лімфовузлів. У 20% пацієнтів з позитивною БСЛВ виявляються патологічні ознаки метастазів в інші регіональні лімфовузли.⁸⁴ Пацієнтам з позитивною БСЛВ зазвичай призначають фінальну лімфаденектомію. Приблизно у 5% пацієнтів не вдається визначити сторожовий вузол ні за допомогою лімфосцинтиграфії, ні хірургічно, ні обома способами. Пацієнтів попереджають про це обмеження. Лишається невизначеним важливість більш детальної оцінки сторожового лімфовузла та її кореляція з прогнозом.⁸⁸ MSLT-1 за загальною п'ятирічною виживаністю не

продемонстрували переваг БСЛВ чи фінальної лімфаденектомії, також лишається нез'ясованим питання, чи покращує БСЛВ локальний контроль басейнів лімфатичного вузла.^{85,86} Очікується кінцевий звіт результатів тривалого спостереження віддалених наслідків.

Рекомендації з лікування пацієнтів з клінічно негативними лімфовузлами наведені в таблиці 8.

Таблиця 8. Рекомендації з лікування пацієнтів з клінічно негативними лімфовузлами

• Профілактичне видалення лімфовузлів недоцільне (рівень I, ступінь E). • При меланомі ІВ стадії і вище необхідність у БСЛВ визначається фахівцями спеціалізованих мультидисциплінарних груп з раку шкіри (рівень Іа, ступінь А). • Пацієнтам пояснюють концепцію БСЛВ як процедури визначення стадії пухлини, яка не має будь-якої доведеної терапевтичної цінності. • Також пояснюють хірургічні ризики БСЛВ, можливість невдачі пошуку сторожового лімфовузла та отримання хибно-негативного результату.
БСЛВ = біопсія сторожових лімфовузлів.

Лікування пацієнтів з клінічно або радіологічно підозрілими лімфовузлами

За клінічних сумнівів щодо ураження лімфовузлів рекомендується ПАЦ лімфовузла. При збереженні сумнівів навіть при негативному результаті ПАЦ призначають повторну пункційну аспірацію або трепан-біопсію під візуалізаційним контролем.

Відкрита біопсія рекомендується у випадках, коли зберігається клінічна підозра навіть при негативному результаті ПАЦ із успішною аспірацією лімфоцитів. При виконанні відкритої біопсії розріз виконуються таким чином, щоб не завдати перешкод і ризику подальшому повному витину формального блоку регіональних лімфовузлів. Цю процедуру мають виконувати виключно фахівці СМДГ.⁵

Обстеження або видалення новоутворень басейну лімфовузла, який дренає місце відомої первинної меланоми перед проведенням кінцевого хірургічного лікування може збільшувати ризик рецидиву меланоми в цьому басейні.⁸⁹ Всіх пацієнтів з новоутвореннями в басейні лімфовузла необхідно без будь-якого попереднього обстеження терміново направляти до СМДГ для обстеження та планування лікування (рівень III, ступінь B).

Лікування пацієнтів з підтвердженими метастазами лімфовузлів

Радикальну лімфаденектомію (ЛЕ) мають виконувати виключно фахівці СМДГ, які на рік загалом проводять не менше 15 пахвинних або пахових лімфодисекцій.^{5,90}

Передопераційне дослідження для визначення стадії пухлини виконують аналогічно тому, як це було описано для меланоми III стадії. Якщо таке обстеження проводити до операції недоцільно, а операція вважається необхідною навіть при виявленні віддалених метастазів, тоді рекомендується рентгенографія та вимірювання ЛДГ.

Зразок видаленого блоку відповідним чином маркується і відправляється патологу. Пахвинна ЛЕ при меланомі має охоплювати всі вузли I-III рівнів, що може потребувати витину або розділення малого грудного м'язу. Зберігаються сумніви щодо доцільності лікування метастазів в пахові лімфовузли. У 30 – 44% пацієнтів з клінічним ураженням поверхневих пахових вузлів також уражені тазові лімфовузли, і цей ризик збільшується відповідно до кількості уражених поверхневих лімфовузлів.^{91–97} За позитивності вузла Клоке (лімфатичний вузол стегнового каналу) ризик ураження тазових лімфовузлів коливається від 44% до

90%.^{93,96,97} Наразі не повідомлялося про розвиток ускладнень у зв'язку з об'єднаним видаленням тазових та поверхневих лімфовузлів.⁹⁴ Після здухвинно-пахового видалення уражених лімфовузлів пахової ділянки, що пальпуються, п'ятирічний термін виживаності залежить від ступеня ураження лімфовузлів тазу: при одному тазовому лімфовузлі 49%, при двох чи трьох вузлах 28% і при ураженні більше 3 вузлів 7%.⁹⁷⁻¹⁰⁰

Можливість проведення пахової ЛЕ розглядають у наступних випадках:

- Один клінічно уражений паховий вузол або вузол стегнового трикутника;
- Один позитивний поверхневий паховий сторожовий лімфовузол (рівень Ib, ступінь A).

Доцільність здухвинної лімфодисекції розглядають у таких випадках:

- Більше одного клінічно пальпованого вузла паху і/або вузла стегнового трикутника.
- КТ або УЗ ознаки існування більше одного ураженого лімфовузла(ів) паху і/або стегнового трикутника, або ж ураження тазового лімфовузла(ів).
- БСЛВ свідчить про мікроскопічне ураження більш ніж одного лімфовузла.
- Конгломерат лімфовузлів паху і/або стегнового трикутниками.
- Мікроскопічне або макроскопічне ураження вузла Клоке (рівень III, ступінь B).

Шийні рецидиви має лікувати хірург СМДГ, що спеціалізується на раку шкіри голови та шиї, в тому числі й меланомі, або ж мультидисциплінарна група голови та шиї, яка спеціалізується на меланомі⁵. Виконується повне (не селективне) видалення рецидивів на шиї (рівень III, ступінь A). Під терміном «повне видалення» мається на увазі:

- Радикальне видалення рівнів 1-5;
- Модифіковане радикальне видалення, – те ж саме, що пункт вище, але із збереженням додаткового хребтового нерва, внутрішньої яремної вени та грудинно-ключично-сосковидного м'язу.
- Розширене радикальне видалення – радикальне видалення разом з навколоушним і/або заднім потиличним ланцюгом.

Незважаючи на проведення радикальної операції ризик майбутніх локо-регіональних рецидивів становить 16-32%.^{101,102}

Локо-регіональна рецидивна меланома шкіри та м'яких тканин

Хірургчне лікування є варіантом вибору для окремих локальних або регіональних метастазів. Витин має бути клінічно та гістологічно повним, однак широка границя не вимагається. Множинні малі ураження дерми (< 1 см) добре реагують на лікування CO₂ лазером. Для пухлинного ураження дерми, яке прогресує незважаючи на хірургічне видалення або лікування лазером, а також для підшкірних або глибоких метастазів на кінцівках розглядають можливість хіміотерапії з ізольованою регіональною інфузією кінцівки (ІВК) мелфалану і актиноміцину D або ж з ізольованою перфузією кінцівки (ІПК)^{104,105} (рівень IIb, ступінь B). ІВК є менш інвазивною процедурою, ніж ІПК, і може з легкістю бути повторена, хоча вона й не така ефективна.¹⁰⁵ ІВК доцільне для пацієнтів з невеликим об'ємом ураження (< 5 см) та за наявності супутніх захворювань, що є протипоказаннями для ІПК. Пацієнтам з масивними ураженнями (> 5 см) краще допоможе ІПК із застосуванням комбінації мелфалану з фактором некрозу пухлин

(ФНП), однак нещодавне випробування монотерапевтичного застосування мелфалану не підтвердило переваг додавання ФНП.¹⁰⁶ Променеву терапію можна призначати пацієнтам, хворобу яких іншими способами контролювати не вдається. Пацієнтів, яких відбирають для проведення ІВК/ІПК мають направляти до спеціалізованих центрів. Роль електрохіміотерапії з системним або внутрішньовогнещевим введенням блеоміцину наразі ще проходить оцінку. Рекомендації для локо-регіональної рецидивної меланоми наведені в таблиці 9.

Таблиця 9. Рекомендації щодо лікування локо-регіональної меланоми.

- Перед проведенням формального витину блоку беруться зразки з лімфовузлів з клінічними підозрами на меланому за допомогою пункційно-аспіраційної цитології (ПАЦ). Якщо, незважаючи на наявність лімфоцитів, ПАЦ дає негативний результат і підозри зберігаються, виконують відкриту або трепан-біопсію (рівень III, ступінь B).
- Перед витинком лімфовузлів, який має проводити виключно фахівець відповідної спеціалізації, необхідно якомога швидше встановити стадію пухлини за допомогою КТ сканування (рівень III, ступінь B).
- Лікування локо-регіональних рецидивів на кінцівках носить полегшувальний характер. Можуть розглядатися варіанти хірургічного витину, CO₂ лазер або ізольована перфузія або ізольована регіональна інфузія кінцівки (рівень IIb, ступінь B).

Коментарі робочої групи:

В Україні жодний профільний онкологічний заклад не має технічних можливостей для проведення ізольованої регіонарної інфузії та перфузії кінцівки, а лікування CO₂ лазером проводиться в обмеженій кількості онкологічних диспансерів, тому в даних випадках вважаємо за доцільне в нашій країні застосування хірургії та променевої терапії

Ад'ювантна терапія

Наразі немає доказів переваг виживаності від застосування для пацієнтів з меланомою допоміжної хіміотерапії.¹⁰⁷ Це також поширюється і на допоміжну регіональну хіміотерапію шляхом ІПК, або, відповідно, ІВК.¹⁰⁸

Оцінювалися різні дози та лікувальні схеми інтерферону серед груп пацієнтів низького, проміжного та високого ризику. За висновками нещодавнього мета-аналізу даних окремих пацієнтів застосування інтерферону пов'язане з достовірним впливом на безрецидивну виживаність та з незначним впливом на загальну виживаність (переваги за 5-річною виживаністю 3%, $P < 0,05$).¹⁰⁹ Хоча переваги спостерігалися для всіх схем інтерферону, максимальні переваги мали місце при меланомі без виразкування. Наразі відсутні чіткі вказівки щодо оптимальної дози або тривалості застосування інтерферону. Очікуються результати аналізу із включенням останніх даних. Інтерферон не рекомендується застосовувати у якості стандартного засобу допоміжної терапії при первинній меланомі та при III стадії цієї хвороби (рівень Ia, ступінь A). Це пояснюється невизначеністю клінічної значущості впливу на безрецидивну виживаність і, хоча мета-аналіз й показував незначне покращання загальної виживаності, терапевтичний ефект був незначним і не компенсував значну токсичність препарату. Необхідні проспективні випробування для визначення підмножини пацієнтів, для яких така допоміжна терапія може забезпечувати найбільше переваг.

Клінічні випробування допоміжних вакцин від меланоми досі не мали успіху.

Пацієнтам треба пропонувати прийняти участь в клінічних випробуваннях допоміжних терапій, затверджених місцевою мережею раку. Пацієнти повинні мати доступ до спеціаліста з меланоми, який поінформований про поточні випробування допоміжних терапій меланоми, або ж який може допомогти отримати доступ до таких досліджень. Подробиці можна знайти на сайті Національної мережі дослідження раку і Європейської організації дослідження та лікування раку.

Коментарі робочої групи.

На даний час єдиним визнаним ефективним ад'ювантним засобом лікування меланоми шкіри ІВ-ІІІС стадії є альфа-2b інтерферон, тому вважаємо доцільним пропонувати хворим після радикальних хірургічних втручань проведення інтерферонотерапії, що існує в рутинній практиці багатьох країн Західної Європи та США.

Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2012

Багато добре спланованих клінічних досліджень вивчали вплив ад'ювантної терапії у пацієнтів з високим ризиком первинної меланоми (стадія ІІВ/С) або повною резекцією метастазів у лімфатичних вузлах (ІІІ стадія) [1]. Ряд проспективних рандомізованих досліджень вивчали роль ад'ювантної терапії з низькою, середньою і високою дозами інтерферону альфа ІФН- α [2, 3].

Перше дослідження, яке показало позитивний ефект в загальній виживаності (ЗВ) було ECOG 1684 [4], в якому рандомізували 287 пацієнтів з ураженням лімфовузлів на групу з високими дозами інтерферону- α (ІФН- α) протягом 1 року порівняно групи спостереження. П'ятирічна безрецидивна виживаність (БРВ) склала 37% в порівнянні з 26%, а ЗВ була 46% проти 37% [4]. На основі цього, ад'ювантна терапія високими дозами ІФН- α була затверджена Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (US FDA). Мета-аналіз 14 рандомізованих контрольованих досліджень, які вивчали ад'ювантну терапію ІФН за участю 8122 пацієнтів, показали статистично значущі поліпшення БРВ та ЗВ в обох групах [5]. З пегельованим ІФН- α (Пег ІФН- α) підходить для тривалої терапії, Європейська організація з дослідження та лікування раку ініціювала велике проспективне рандомізоване дослідження для розслідування захисного ефекту Пег ІФН- α -2b в ад'ювантній терапії [6]. 1256 пацієнтів з ІІІ стадією меланоми були рандомізовані на групу спостереження та групу Пег ІФН α -терапії [6]. Рандомізація була стратифікована на мікроскопічні (N1) і макроскопічні (N2) ураження лімфатичних вузлів, кількість позитивних вузлів, виразкування і товщину пухлини. Безрецидивна виживаність (БРВ) (первинна кінцева точка), виживаність без віддалених метастазів і ЗВ були проаналізовані з метою лікування населення. Група ІФН отримала індукційну дозу ІФН 6 мкг/кг на тиждень протягом перших 8 тижнів, а потім доза була зменшена до 3 мкг/кг на тиждень протягом 5 років [6]. На середній період спостереження 3,8 років, БРВ була істотно поліпшена на 18% в групі Пег ІФН- α -2b в порівнянні з групою спостереження; 4-річна БРВ склала 45,6% проти 38,9%. ЗВ не змінилася у двох групах. При стадії ІІІ-N1a (в сторожовому лімфовузлі виявлені мікрометастази) БРВ (відношення ризиків - 0,72, 57,7% проти 45,4%, $p = 0,01$) і виживаність без віддалених метастазів (відношення ризиків - 0,73, 60,5% проти 52,6%, $p = 0,01$) були продовжені в групі Пег ІФН- α -2b, тоді як у стадії ІІІ-N1b (макроскопічні метастази) не було ніяких суттєвих відмінностей [6]. Це дослідження показало,

що тривала ад'ювантна терапія з ІФН- α покращились БРВ і виживаність без відділених метастазів в підгрупі пацієнтів з низьким пухлинним навантаженням [6]. Оновлення цього дослідження з медіаною спостереження 7,6 років показало, що терапія ІФН зробила істотний вплив на БРВ, виживаність без відділених метастазів і ЗВ (відношення ризиків 0,59 - 0,006) у субпопуляції пацієнтів з мікрометастазами та первинною меланомою з виразкуванням. Таким чином, у цій популяції пацієнтів пегельований інтерферон може бути рекомендований, якщо пацієнт переносить його добре (II, B). Ад'ювантна терапія у пацієнтів з резекцією регіонарних лімфатичних вузлів застосовується переважно в рамках рандомізованих клінічних досліджень в спеціалізованих центрах. Тим не менше, високі дози ІФН- α -2b є затвердженим показанням для призначення в цій терапевтичній ситуації.

Рекомендація

Пацієнти з віддаленою меланомою III стадії повинні бути оцінені для ад'ювантної терапії або високими дозами ІФН-2b протягом 1 року або з щотижневим введенням Пег ІФН- α на строк до 5 років (II, B). Аналіз підгруп припускають, що пацієнти з мікроскопічним залученням регіональних лімфатичних вузлів та/або виразкуванням вірогідно отримують користь від ад'ювантної ІФН- α -терапії. Необхідно заохочувати пацієнтів до участі в клінічних дослідженнях

Посилання

1. Grob JJ, Bonerandi JJ. The 'ugly duckling' sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. Arch Dermatol 1998; 134(1): 103–104.
2. Eggermont AM, Suci S, Testori A et al. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. Eur J Cancer 2012; 48(2): 218–225.
3. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. J Clin Oncol 2000; 18(12): 2444–2458.
4. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. J Clin Oncol 1996; 14(1): 7–17.
5. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR et al. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2010; 102(7): 493–501.
6. Eggermont AM, Suci S, Santinami M et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. Lancet 2008; 372(9633): 117–126.

Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 46 (2010) 270–283)

Ад'ювантна терапія

Загальні принципи

Ад'ювантна терапія пропонується пацієнтам без ознак метастазування, але при високому ризику подальшого поширення пухлини.¹⁻³ Оскільки, ад'ювантна терапія може значно знизити якість життя, показання до призначення та її застосування повинні бути ретельно обмірковані.⁴ В опублікованих дослідженнях, вона використовувалась переважно у пацієнтів з пухлинами товщиною за Бреслау > 1,5 мм, але відповідно до класифікації AJCC найбільш еквівалентними є II і III стадії меланоми.

Ад'ювантна хіміотерапія

Ряд контрольованих досліджень використання ад'ювантної хіміотерапії у пацієнтів із стадіями II і III не продемонстрували жодних терапевтичних переваг. Не існує ніяких показань

для ад'ювантної системної хіміотерапії при меланомі поза межами контрольованих досліджень.⁵

Велике проспективне рандомізоване мультицентрове дослідження показало, що ад'ювантна перфузія кінцівок після висічення первинної меланоми високого ризику не збільшує загальну виживаність. Отже, така токсична терапія більше не повинна використовуватись в ад'ювантній терапії.⁶

Ад'ювантна імунотерапія з різними неспецифічними імуностимулюючими агентами

Проспективні рандомізовані дослідження з використанням різних неспецифічних імуностимулюючих агентів (вакцина БЦЖ, суспензія *Corynebacterium parvum*, левамизол, екстракт омели), цитокінів (інтерферон- γ , інтерлейкін-2, ГКСФ) і специфічних для меланоми вакцин не показали терапевтичну ефективність. Таким чином, жоден з вищевказаних агентів не може бути рекомендований для ад'ювантної терапії, за винятком контрольованих досліджень.⁵

Ад'ювантна імунотерапія інтерфероном- α

Інтерферон- α є першим засобом у складі комплексної терапії меланоми, який показав значне поліпшення безрецидивної виживаності і, в деяких проспективних рандомізованих дослідженнях, загальної виживаності. Є, однак, суперечливі результати різних клінічних випробувань. Недавній мета-аналіз показав значне поліпшення безрецидивної виживаності (відношення шансів 0,78, $p < 0,0001$) і тенденція до поліпшення загальної виживаності (відношення шансів 0,90, $p = 0,09$).⁷ Таким чином, пацієнти, що отримують ад'ювантну терапію інтерфероном- α , мають вигоду з цього лікування, але таке лікування може бути призначене в невеликій групі пацієнтів (3-5%). Тому це лікування може бути запропоновано пацієнтам з меланою високого ризику одночасно з наданням інформації про очікуване зниження ризику смертності і захворюваності, а також очікувану токсичність (див. таблицю).

Схеми ад'ювантної терапії меланоми інтерфероном- α

Схема	Доза	Кратність	Тривалість	Стадія
Низькодозова	3 млн МО п/ш	1,3,5 день	18 міс.	II-III
Високкодозова: Початкова доза	20 млн МО/м ² в/в болюсно	1-5 день	4 тижні	III
Підтримуюча доза	10 млн МО/м ² п/ш	1,3,5 день	11 міс.	III
Пегельований ІФН: Початкова доза	6 мг/кг п/ш	1 день	8 тижнів	III
Підтримуюча доза	3 мг/кг п/ш	1 день	5 років	III

Два дослідження з низькими дозами інтерферону- α були проведені у пацієнтів з первинною меланою товщиною $> 1,5$ мм без клінічних ознак залучення лімфатичних вузлів.^{8,9} В обох дослідженнях призначали інтерферон- α по 3млн МО три рази на тиждень протягом 6-18 місяців. Всі дослідження показали значне збільшення безрецидивної виживаності. У найбільшому дослідженні лікування тривало 18 місяців, була також тенденція до збільшення загальної виживаності ($p = 0,056$).⁸ Насьогодні, на підставі результатів рандомізованих досліджень рекомендується розпочинати ад'ювантну інтерферонотерапію з урахуванням ризиків у пацієнтів з товщиною пухлини > 1.5 mm, хоча нинішня класифікація TNM визначає поріг товщини пухлини в 2 мм.

Багато рандомізованих досліджень з різними дозами інтерферону- α були проведені у

пацієнтів з метастазами в лімфатичних вузлах. Всі пацієнти спочатку отримали оперативне втручання з видаленням уражених лімфовузлів, так що інтерферон-терапія була дійсно ад'ювантною. Найбільш точні результати продемонструвала терапія високими дозами інтерферону (ІФН). Два проспективних рандомізованих дослідження показали подовження безрецидивної виживаності з і без загальної виживаності порівняно з нелікованою контрольною групою.^{10,11}

Хоча ІФН-терапія високими дозами була схвалена в США і Канаді в якості стандартної ад'ювантної терапії хворих з метастазами в лімфатичних вузлах, інші режими ІФН досі розглядаються в деяких європейських країнах у зв'язку зі значною токсичністю високодозової хіміотерапії, але справа в тому, що лише у невеликої кількості пацієнтів така терапія дійсно є ефективною.¹²

Таким чином, в даний час немає загальноприйнятих рекомендацій з ад'ювантної терапії інтерфероном- α . Існує чіткий ефект від лікування в плані підвищення безрецидивної виживаності, але не загальної виживаності за рахунок значної токсичності.

Було проведено EORTC Melanoma Group масштабні дослідження, в якому порівнювали групу пацієнтів з III стадією меланоми, які отримували ад'ювантну терапію ПЕГ-інтерферон- $\alpha 2b$, та групу спостереження. Пацієнти з мікроскопічно або макроскопічно позитивними лімфатичними вузлами були стратифіковані за результатами клінічних випробувань. Доза ПЕГ-інтерферону- $\alpha 2b$ була 6 мг/кг маси тіла протягом перших 8 тижнів і 3 мг/кг протягом наступних 5 років. Було проведено редукцію дози відповідно до загального статусу пролікованих пацієнтів. Результати показують статистично значуще подовження безрецидивної виживаності (БРВ) для всіх пацієнтів та виживаності без віддалених метастазів (ВБМ) для пацієнтів з мікроскопічно позитивними лімфатичними вузлами.¹³ Однак, не було ніякого ефекту з боку загальної виживаності. Оскільки, переважний ефект був виявлений у пацієнтів з позитивними сторожовими вузлами, слід обговорити ПЕГ-інтерферон- $\alpha 2b$ в якості нової альтернативи лікування після Європейського затвердження.

Хіміотерапія та хіміоімунотерапія

Загальні принципи

Основними показаннями для системної хіміотерапії та імунохіміотерапії є неоперабельні рецидивуючі пухлини, неоперабельні регіональні метастази і віддалені метастази (стадія IV). Оскільки, лікування в таких випадках, насамперед, паліативне, вплив будь-якого режиму на якість життя повинен бути ретельно зважений.⁵

При IV стадії меланоми з віддаленими метастазами повна відповідь і вилікування цих пацієнтів рідко досягається. Таким чином, є дві інші основні цілі:

- Подовження виживаності.
- Зменшення розміру пухлини або зменшення симптомів.

Монотерапія цитостатиками та цитокінами

Ряд агентів подібної ефективності доступні для системної хіміотерапії поширеної меланоми. Хіміотерапія може призвести до регресії пухлин і зниження симптомів пов'язаних з пухлиною. Одним з найкращих є дакарбазін (DTIC). Об'єктивні ефекти лікування (зниження більш ніж на 50 % в масі пухлини) досягаються в 5,3-28,6% хворих. Однак, останні багатоцентрові дослідження продемонстрували, що рівень ремісії знаходиться в діапазоні тільки 5-12%.^{14,15}

Багато досліджень також оцінювали ефективність цитокінів на пізніх стадіях

захворювання. ІФН та інтерлейкін (ІЛ-2) можуть досягти об'єктивних показників ремісії порівняно з цитостатиками. Лікування високими дозами ІЛ-2 призвело до тривалої повної відповіді в 5% пацієнтів у вибірковій серії досліджень II фази. Лікування високими дозами ІЛ-2 пов'язане з високою токсичністю і тому необхідний ретельний відбір пацієнтів.

Поліхіміотерапія, імунохіміотерапія

Поєднання цитостатиків та цитокінів призводить до збільшення частоти об'єктивної відповіді. Жодне дослідження не продемонструвало значного поліпшення в загальній виживаності.^{16,17} Переносимість монохіміотерапії погіршується при додаванні інтерферону або ІЛ-2.

Поєднання декількох хіміотерапевтичних агентів (поліхіміотерапія) або декількох хіміотерапевтичних агентів і цитокінів (поліімунохіміотерапія) також дає змогу досягти вищих темпів ремісії, ніж монотерапія (12,7-45%), але це не покращує загальну виживаність. Поліхіміотерапія набагато більше токсична, ніж монохіміотерапія. Тому монохіміотерапія або окремо імунотерапія повинні бути кращими, ніж поліхіміотерапія або полі-імунохіміотерапія, якщо останні не проводяться в умовах клінічних випробувань, або мотивовані паліативної метою в окремих випадках.

В принципі всі пацієнти з IV стадією повинні отримувати лікування переважно в межах клінічних випробувань, якщо інші варіанти лікування з доведеним ефектом на загальну виживаність не доступні.

Посилання

1. Lawson DH. Choices in adjuvant therapy of melanoma. *Cancer Control* 2005;12:236–41.
2. Sabel MS, Sondak VK. Pros and cons of adjuvant interferon in the treatment of melanoma. *Oncologist* 2003;8: 451–8.
3. Shah GD, Chapman PB. Adjuvant therapy of melanoma. *Cancer J* 2007;13:217–22.
4. Hauschild A, Gogas H, Tarhini A, et al. Practical guidelines for the management of interferon-alpha-2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma: expert opinion. *Cancer* 2008;112:982–94.
5. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, et al. Evidence-based and interdisciplinary consensus-based German guidelines: systemic medical treatment of melanoma in the adjuvant and palliative setting. *Melanoma Res* 2008;18:152–60.
6. Koops HS, Vaglini M, Suci S, et al. Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593. *J Clin Oncol* 1998;16:2906–12.
7. Garbe C, Eigentler TK. Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of the art 2006. *Melanoma Res* 2007;17:117–27.
8. Grob JJ, Dreno B, De la SP, 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;351:1905–10.
9. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1998;16:1425–9.
10. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J*

Clin Oncol 1996;14:7–17.

11. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000;18:2444–58.

12. Garbe C, Radny P, Linse R, 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. *Ann Oncol* 2008;19:1195–201.

13. Eggermont AM, Suci S, Santinami M, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon α -2b versus observation in resected stage III melanoma: Final results of EORTC 18991, a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2008;372:117–26.

14. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158–66.

15. Schadendorf D. Is there a standard for the palliative treatment of melanoma? *Onkologie* 2002;25: 74–6.

16. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, et al. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2003;4:748–59.

17. Nashan D, Muller ML, Grabbe S, et al. Systemic therapy of disseminated malignant melanoma: an evidence-based overview of the state-of-the-art in daily routine. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1305–18.

Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010

Ад'ювантна променева терапія

Тасманійська група радіаційної онкології завершила рандомізоване дослідження ад'ювантної променевої терапії у поєднанні з витином басейнів лімфовузлів, дозою 48 Гр 20 фракціями серед 250 пацієнтів з високим ($> 25\%$) ризиком локальних рецидивів після лімфаденектомії.¹¹⁰ Наявні пацієнти мали ≥ 1 навколоушного, ≥ 2 шийних та пахвинних або ≥ 3 пахових вузлів, або поширення пухлини за межі вузла, або ж діаметр вузла ≥ 3 см на шиї чи під пахвою, або ≥ 4 см в паху. Проміжні результати показують покращення локального контролю на 15% при застосуванні рентгенотерапії, але без змін загальної виживаності. Наразі відсутні дані про вплив такого лікування на розвиток ускладнень, також для допоміжної променевої терапії лишається нез'ясованим співвідношення ризик/користь. Променева терапія може призначатися СМДГ у випадку клінічних або гістологічних сумнівів щодо адекватності операції після виникнення рецидиву або ж щодо ефективності операції при невдачі першого лікування (рівень Ib, ступінь B).

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Melanoma 2012

Ад'ювантна променева терапія

Більшість пацієнтів з меланою in situ або з ранніми стадіями меланоми будуть вилікувані за допомогою лише хірургічного методу. Проте, пацієнти, які мають десмопластичне ураження з вираженим нейротропізмом мають високий ризик виникнення місцевих рецидивів, особливо, якщо були неадекватні межі резекції. Ад'ювантна променева терапія після операції може бути розглянута з метою поліпшення локального контролю. У ретроспективному дослідженні 128 пацієнтів з десмопластичною меланою (84% стадія II), поділених на групи,

що отримали та не отримали ад'ювантну променевою терапію, продемонстрована подібна частота місцевих рецидивів (7% з променевою терапією проти 6% без), незважаючи на гірші прогностичні ознаки в групі опромінення (товщина пухлини, більш глибокий рівень інвазії за Кларком та вузькими межами хірургічного висічення).¹ Автори дійшли висновку, що променевою терапію слід розглядати для пацієнтів з недостатніми полями, які в цьому дослідженні було переважно в ділянці голови та шиї.

Променева терапія має роль в локальному контролі у пацієнтів з високим ризиком виникнення вузлових рецидивів. Найбільше ретроспективне дослідження щодо ролі променевої терапії було виконано Agrawal et al.,² які оцінювали 615 пацієнтів із специфічними прогностичними критеріями високого ризику розвитку рецидиву в регіональних лімфатичних вузлах (кількості уражених лімфатичних вузлів, їх розміру, локалізації і екстракапсулярного поширення. При медіані спостереження 5 років, регіональний рецидив розвинувся тільки в 10,2 % опромінених пацієнтів проти 40,6 % пацієнтів другої групи. При багатофакторному аналізі ($P < 0,0001$) ад'ювантна променева терапія продемонструвала поліпшення локорегіонарного контролю. Особливо, розвиток ускладнень був значно вищий в групі опромінення (5- річний показник 20 % проти 13%, $p = 0,004$), зокрема лімфедеми. Було завершено проспективне рандомізоване дослідження в Австралії,³ яке вивчало вплив ад'ювантної променевої терапії на ризик розвитку рецидиву в лімфатичних вузлах порівняно із групою спостереження, попередні результати були зареєстровані в абстрактній формі. У цьому дослідженні фази III, 250 пацієнтів з рецидивом лімфатичних вузлів при ізольованій меланомі, які були повністю видалені, отримували або ад'ювантну променевою терапію басейну лімфатичних вузлів або спостереження. Було включено пацієнтів з 1 або більше привушним вузлом, 2 або більше шийними або пахвинними, 3 або більше паховими вузлами; максимальний діаметр вузла 3 см або більше в ділянці шиї або під пахвами, 4 см або більше в паху, або поширення екстракапсулярного ураження. Рецидиви ураження лімфатичних вузлів були значно рідше у групі ад'ювантної променевої терапії (відношення ризиків 1,77; 95% довірчий інтервал, 1.02-3.08, $p < 0,041$), але не виявлено переваги в загальній виживаності. Післяопераційне опромінення з різними схемами фракціонування була використана в інших клінічних дослідженнях.⁴⁻⁶

Публікація результатів дослідження очікується найближчим часом. Гіпофракціонована променева терапія, ймовірно, настільки ж ефективна, як стандартні режими фракціонування. Хоча особлива увага приділяється токсичності та доцільною є обережність при використанні більш високих фракційних доз, всі досліджені режими добре переносяться.

Принципи променевої терапії при меланомі

Розгляньте можливість променевої терапії у наступних ситуаціях¹:

Первинне ураження

Ад'ювантна терапія для окремих пацієнтів з десмопластичною меланомою з обмеженими краями, рецидивом захворювання або при вираженому нейротропізмі.

Локально-регіональне ураження²

Ад'ювантна терапія:

- при залученні 4 і > лімфатичних вузлів;
- екстракапсулярні ураження лімфатичних вузлів;
- розмір ураженого лімфатичного вузла >3 см;
- басейни шийних³, пахвинних та пахових лімфатичних вузлів;

- після резекції рецидиву ураження лімфатичних вузлів.

Паліативна променева терапія:

- нерезектабельні лімфатичні вузли, сателіти та транзитні метастази.

Метастатична меланома

Метастази в головний мозок

- стереотаксична радіохірургія та/або опромінення всього мозку в якості ад'ювантної або первинної терапії.

Інші симптоматичні метастази в м'якій тканині та/або кістки².

1. Комбінування променевої терапії та хіміотерапії потребує дуже ретельного обміркування.

2. Ефективним є широкий діапазон доз опромінення/графіків фракціонування. Гіпофракціонований режим опромінення може знизити ризик розвитку ускладнень.

3. При шийній локалізації, необхідно розглянути можливість променевої терапії після адекватної лімфаденктомії, якщо уражено >2 вузлів та/або розмір пухлини >2 см.

Посилання

1. Chen JY, Hruby G, Scolyer RA, et al. Desmoplastic neurotropic melanoma: a clinicopathologic analysis of 128 cases. *Cancer* 2008;113:2770–2778.

2. Agrawal S, Kane JM III, Guadagnolo BA, et al. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 2009;115:5836–5844.

3. Henderson MA, Burmeister B, Thompson JF, et al. Adjuvant radiotherapy and regional lymph node field control in melanoma patients after lymphadenectomy: results of an intergroup randomized trial (ANZMTG 01.02/TROG 02.01) [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl 18):Abstract LBA9084.

4. Beadle BM, Guadagnolo BA, Ballo MT, et al. Radiation therapy field extent for adjuvant treatment of axillary metastases from malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1376–1382.

5. Chang DT, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM. Adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma: comparing hypofractionation to conventional fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1051–1055.

6. Sause WT, Cooper JS, Rush S, et al. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:429–432.

Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010

Меланома з невиявленим первинним вогнищем

Пацієнти з невиявленим первинним вогнищем можуть мати поодинокі метастази, ураження лімфовузлів або ж системне захворювання. Такі пацієнти вимагають негайного направлення до СМДГ для обстеження та планування лікування. Всім таким пацієнтам проводять ретельне обстеження шкіри. Прихована первинна меланома судинної оболонки очного яблука майже завжди дає метастази в печінку і лише потім починає проявлятися в інших місцях. Тому пошук первинного ураження судинної оболонки очного яблука у пацієнтів з прихованим вузловим захворюванням вже недоцільний. Для пацієнтів, яким була виконана пахова лімфоденектомія, вкрай важливо обстежити сечові та статеві шляхи. Всім пацієнтам виконують класифікаційне обстеження стадії пухлини за допомогою КТ сканування голови, грудної клітини, черевної порожнини та тазу. Різні звіти інституційних серій показують, що пацієнти з III стадією захворювання від невідомого первинного вогнища мають кращий прогноз, ніж пацієнти з аналогічною стадією меланоми та відомим первинним ураженням.^{111,112} Опубліковані результати однієї серії показують більш високу виживаність пацієнтів з IV стадією хвороби з невиявленим первинним осередком порівняно з пацієнтами, що мали значне первинне ураження.¹¹³

У пацієнтів з ураженням лімфатичних вузлів з невиявленим первинним осередком з ураженням окремого басейну лімфовузла, перш за все, варто припускати регіональні, а не віддалені метастази, і для них доцільне лікування як для III стадії хвороби з витином блоку лімфатичних вузлів.

Метастатична хвороба

Всі пацієнти повинні мати доступ до клінічного середнього медичного персоналу із спеціалізацією на раку шкіри та до бригади паліативного лікування, що компетентна в справі забезпечення контролю симптомів та психосоціальної підтримки. Необхідно якомога швидше встановити зв'язки з громадськими мережами підтримки раку. Всім пацієнтам з метастатичною меланою для консультацій з питань лікування має бути забезпечений доступ до онколога, що спеціалізується на меланомі.

Певним пацієнтам з рецидивом олігометастатичного захворювання може допомогти метастазектомія. Повідомлялося про середній період виживаності 21 місяць серед пацієнтів, відібраних для хірургічного лікування, хоча це твердження ще не проходило перевірку проспективним рандомізованим дослідженням^{114–119} (рівень IIb, ступінь B).

Жодна з системних терапій не змогла продемонструвати порівняних з хірургією результатів. Стандартна хіміотерапія дакарбазином за межами клінічних випробувань, хоча її переваги обмежені, і вона не ефективна при метастазах в мозок (рівень IIa, ступінь C). Пероральне застосування темозоломіду (похідне дакарбазину) характеризується кращим проникненням до центральної нервової системи (ЦНС), однак в двох мультицентрових клінічних випробуваннях він не виявив достовірних переваг перед дакарбазином^{120,121}. Біохіміотерапія (тобто доповнення хіміотерапії біологічно активними агентами, зокрема, інтерфероном- α і інтерлейкіном-2) характеризується більшою частотою терапевтичної реакції і, одночасно, токсичністю, але не забезпечує достовірного зростання загальної виживаності.¹²² Це також стосується і комбінованої хіміотерапії, тому таке лікування можна рекомендувати хіба що для вкрай обмежених груп пацієнтів, полегшення стану яких залежить від максимальної реакції симптоматичного комплексу. Високі дози інтерлейкіну-2 не проходили оцінку в рандомізованих випробуваннях III фази, хоча незначна частина пацієнтів може демонструвати тривалий період повної реакції.¹²³

Пацієнти з підвищеними рівнями ЛДГ відрізняються меншою частотою прояву терапевтичних переваг від доступних на сьогодні системних терапій. Враховуючи обмежені переваги стандартної системної терапії, всіх пацієнтів з метастатичною меланою розглядають на можливість участі в клінічних випробуваннях новітніх терапій.

Поганий прогноз у пацієнтів з метастазами в ЦНС. Для окремих пацієнтів з обмеженим захворюванням розглядають можливість хірургії або стереотаксичної променевої терапії.^{114,115,124–126} Переваги лікування променевою терапією всього головного мозку пацієнтів з церебральними метастазами є обмеженими, однак за певних обставин це може забезпечувати полегшення стану. Тому для більшості таких пацієнтів найбільш прийнятною стратегією є паліативна терапія (рівень IIb, ступінь B).

Компресія спинного мозку, якщо це можливо, має лікуватися хірургічно, однак це недоцільно при множинній локалізації хвороби, поганому прогнозі та поганому функціональному стані організму. Променева терапія може бути корисною для полегшення стану при метастазах, що швидко збільшуються або викликають сильний біль, із поширенням до м'яких тканин та кісток (рівень IIb, ступінь B).

Рекомендації для метастатичної меланоми наведені в таблиці 10.

Таблиця 10. Рекомендації при метастатичній меланомі.

- Всіх таких пацієнтів мають лікувати фахівці спеціалізованої мультидисциплінарної групи з раку шкіри⁵.
- Хірург має розглядати можливість олігометастатичного перебігу хвороби в шкіру, мозок та кишечник (рівень IIb, ступінь B), а також попередити біль та виразковість.
- При лікуванні метастазів полегшувальну роль може мати променева терапія (рівень II, ступінь B).
- Стандартною є хіміотерапія дакарбазином, хоча вона має лише полегшувальне значення (рівень II, ступінь B).
- Для пацієнтів з IV стадією меланоми розглядають можливість залучення до участі в клінічних випробуваннях.

Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2012

Лікування метастатичної хвороби (стадія IV)

Сучасні терапевтичні стратегії, такі як імунотерапія з використанням іпіліумабу або анти-PD1, селективних інгібіторів BRAF (вемурафеніб і дабрафеніб), с-Kit інгібіторів і інгібіторів MAPK / ERK кіназ (MEK) [25, 26] продемонстрували вражаючу протипухлинну активність в клінічних дослідженнях [27-30]. Іпіліумаб, вемурафеніб, дабрафеніб і траметиніб суттєво поліпшили рівень відповіді і / або виживаність популяції пацієнтів, включених у проспективні рандомізовані дослідження [25, 27, 29, 30].

Тканини пухлини з метастатичним ураженням повинні бути обстежені на наявність мутацій (BRAF, NRAS, C-комплект, GNA11, GNAQ), на основі чого пацієнти залучаються до клінічних досліджень в довгостроковій перспективі з метою дослідити їх прогностичне значення.

Іпіліумаб, а при наявності мутації BRAF V600, вемурафеніб, є оптимальним вибором для терапії першої лінії пацієнтів з метастатичною меланомою (II, B). III фаза рандомізованих контрольованих досліджень привели до утвердження вемурафенібу Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (US FDA) і Європейським медичним агентством (EMA) та іпіліумабу для терапії першої та другої лінії (FDA) або в якості терапії другої лінії (EMA) у пацієнтів з пізніми неоперабельними стадіями меланоми.

У пацієнтів, що мають симптоматичні великі метастази при меланомі з BRAF V600 мутацією, використання селективного інгібітору, такого як вемурафеніб має перевагу, оскільки існують високі шанси на швидке реагування, включаючи поліпшення якості життя. Немає достатньої інформації для рекомендацій щодо послідовності дій при застосуванні іпіліумабу та вемурафенібу у пацієнтів з BRAF-мутацією при метастатичній меланомі, проте нові дані свідчать про те, що інгібування BRAF ефективно навіть після імунотерапії. В даний час іпіліумаб схвалений ЕМА в якості терапії другої лінії для пацієнтів з прогресуючим захворюванням. Селективні інгібітори BRAF можна безпечно використовувати у пацієнтів з метастазами в головний мозок. У пацієнтів, які отримували вемурафеніб повинні бути під ретельним спостереженням з особливою увагою до шкіри [19, 21] та інших вторинних новоутворень.

У пацієнтів з BRAF мутацією дикого типу іпіліумаб, як агент, що блокує цитотоксичний Т-лімфоцит-асоційований білок 4 (CTLA4), і цим самим активує імунну відповідь Т-лімфоцитів проти пухлинних клітин, рекомендується для терапії першої лінії (FDA) або другої лінії (FDA і EMA). В результаті нових розробок та прогресу в медицині існує континуум нових експериментальних методів лікування пацієнтів з пізніми стадіями метастатичної меланоми. Таким чином, ці пацієнти повинні бути спрямовані до високоспеціалізованих центрів для участі в комплексній програмі клінічних досліджень. Є ранні ознаки, що у пацієнтів при метастатичній меланомі з виявленою NRAS мутацією буде видимий ефект від терапії інгібіторами MEK кінази [26].

Якщо клінічні дослідження або схвалені нові таргетні сполуки недоступні, можуть бути застосовані цитостатики, такі як дакарбазін (DTIC), темозоломід, таксани, фотемустін, препарати платини або їх похідні, цитокіни (ІФН, ІЛ-2) або їх поєднання. В цій клінічній ситуації дакарбазин досі вважається препаратом вибору. При агресивному метастатичному ураженні багатокомпонентна поліхіміотерапія, яка включає паклітаксел і карбоплатин або цисплатин, віндезін і дакарбазін здатна індукувати часткову відповідь та стабілізацію процесу у значною кількості пацієнтів. Незважаючи на кращий локальний контроль, поліхіміотерапія не продемонструвала перевагу у виживаності порівняно з монохіміотерапією. Отже поліхіміотерапія не може бути рекомендована для терапії першої лінії. Незважаючи на незначне збільшення безрецидивної виживаності, терапія бевацизумабом рідко використовується при метастатичній меланомі [31, 32].

Не було проведено рандомізованих клінічних досліджень для монотерапії ІЛ-2. Деякі центри як і раніше використовують ІЛ-2 в якості терапії першої лінії [33, 34]. Кілька рандомізованих досліджень не продемонстрували кращої виживаності інтенсивної біохіміотерапії з включенням ІЛ-2.

Хірургічне видалення вісцеральних метастазів може бути проведене у окремих випадках при задовільному загальному стані та ізольованих пухлинних проявах. Принципово, метою у цих пацієнтів є R0-резекція.

Паліативна променева терапія повинна розглядатися, особливо при симптомах метастазування пухлини у мозок та болючих кісткових метастазах. У випадку кількох метастазів в мозку віддають перевагу стереотаксичному опроміненню.

Загалом, пацієнтів з IV стадією меланоми потрібно лікувати і обговорювати спеціалізованою мультидисциплінарною командою з меланоми шкіри.

Коментар робочої групи:

Робоча група вважає за доцільне включити в настанову фрагмент статті Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation опублікованої у The New England Journal of Medicine в березні 2012.

Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al. for BRIM-3 Study Group. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. N Engl J Med. 2012

Метастатична меланома має поганий прогноз: медіана виживаності при меланомі IV стадії варіює від 8 до 18 місяців після постановки діагнозу (залежно від підстадії) [1].

В США, ймовірно, біля 8700 випадків смертей у минулому році були обумовлені

меланомою, при цьому стандартний показник смертності склав 2,6 на 100 тис. населення [2]. Показники смертності від меланоми в Австралії та Новій Зеландії дещо вищі (3,5 на 100 тис.), в Європі – дещо нижчі (1,8 на 100 тис.) [3].

У дослідженнях III фази дакарбазин – єдиний хіміотерапевтичний препарат, схвалений Управлінням з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для лікування метастатичної меланоми, - забезпечує частоту відповіді 7-12% та медіану загальної виживаності 5,6-7,8 міс після початку лікування [4-7]. При комбінованій хіміотерапії частота відповіді може бути вище, але загальна виживаність не збільшується. У нещодавно проведених дослідженнях іпіліумаб (моноклональне антитіло, що блокує цитотоксичний Т-лімфоцит-асоційований білок 4 (CTLA4), і цим самим активує імунну відповідь Т-лімфоцитів проти пухлинних клітин) підвищував загальну виживаність порівняно з пептидною вакциною [8], а комбінація цього препарату з дакарбазином асоціювалась з більш високою загальною виживаністю порівняно з монотерапією дакарбазином [9].

У 40-60% випадків меланома шкіри асоційована з мутаціями BRAF, які викликають конститутивну активацію низхідних сигналів на шляху MARK [10, 11]. Приблизно 90% цих мутацій приводять до заміни глутамату на валін в кодоні 600 (BRAF V600E); відомі й інші активуючі мутації (наприклад, BRAF V600K, BRAF V600R).

Вемурафеніб (PLX4032) – потужний інгібітор мутованого BRAF [12]. Препарат виявив виражений протипухлинний ефект у відношенні клітинних ліній меланоми з мутацією BRAF V600E, але не по відношенню клітин з «диким» типом BRAF [12-14]. У дослідженні I фази було встановлено, що максимальна доза становить 960 мг 2 рази на добу, и продемонстрований високий показник відповіді пухлини [15]. У дослідженні II фази за участю пацієнтів, які раніше отримували лікування з приводу меланоми з мутацією BRAF V600E, верифікована об'єктивна відповідь була отримана у 53% випадків, при цьому медіана тривалості відповіді склала 6,7 міс [16].

Було проведено рандомізоване дослідження III фази з метою виявити чи впливає вемурафеніб на загальну та безрецидивну виживаність порівняно з дакарбазином.

Усі пацієнти, що приймали участь в даному дослідженні, мали раніше неліковану нерезектабельну меланому ІІС або ІV стадії, позитивну за мутацією BRAF V600E, що було підтверджено за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (тест-система Cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test, Roche Molecular Systems). Тестування здійснювали в одній з п'яти лабораторій, які знаходяться в США, Німеччині та Австралії. Приблизно у третини пацієнтів BRAF секвенували ретроспективно за Сенгером та за методом 454-секвенування в центральній лабораторії. Іншими критеріями виключення були вік ≥ 18 років, очікувана тривалість життя ≥ 3 міс, функціональний статус за шкалою ECOG 0 (пацієнт повністю активний, може виконувати будь-які дії без обмежень) або 1 (пацієнт не може виконувати важкі фізичні навантаження, але самостійно пересувається та виконує легку або сидячу роботу), а також адекватні гематологічні показники, показники функціонального стану печінки та нирок. Критеріями виключення були наявність в анамнезі злоякісного новоутворення протягом 5 років (окрім базально- або плоскоклітинної карциноми шкіри або раку шийки матки) та наявність метастазів у центральній нервовій системі (окрім випадків, коли такі метастази були радикально проліковані не менш ніж за 3 місяці до включення, не прогресували та не потребували продовження терапії глюкокортикоїдами). Супутня терапія будь-якими іншими протипухлинними препаратами не проводилась.

З січня по грудень 2010 року у 104 клінічних центрах 12 країн скринінг пройшли 107 пацієнтів. Найбільш частою причиною для виключення пацієнтів на етапі скринінгу був

негативний результат теста на наявність мутації BRAF V600E. В цілому 675 пацієнтів були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання вемурафенібу (у дозі 960 мг 2 рази на добу перорально) або дакарбазину (в дозі 1000 мг/м² площі поверхні тіла у вигляді внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні). Серед цих пацієнтів у 20 були мутації, відмінні від V600E (у 19 пацієнтів – V600K та у 1 – V600D), що було виявлено за допомогою секвенування за Сенгером та 454-секвенування. За початковими характеристиками групи були співставні.

Пацієнтів стратифікували на підгрупи в залежності від стадії захворювання за класифікацією Американського об'єднаного комітету боротьби з раком (III, M1a, M1b або M1c), функціонального статусу ECOG (0 або 1), географічного регіону (Північна Америка, Західна Європа, Австралія/Нова Зеландія або інший регіон) та рівня лактатдегідрогенази сироватки (нормальний або підвищений). У відповідності з протоколом дози вемурафенібу і дакарбазину знижували при розвитку значних токсичних ефектів 2 ступеня і вище. При розвитку плоскоклітинної карциноми шкіри зміни дозування не потребувало. Призначення вемурафенібу припиняли до зменшення токсичних ефектів хоча б до 1 ступеня і відновлювали в дозі 720 мг 2 рази на добу (480 мг 2 рази на добу при токсичних ефектах 4 ступеня) із зниженням дози до 480 мг 2 раз на добу у випадку повторного прояву токсичності. Якщо токсичні ефекти не зменшувались хоча б до 1 ступеня або відновлювались на дозі 480 мг 2 рази на добу, лікування взагалі припиняли. Призначення дакарбазину припинялось при розвитку токсичних ефектів 3 або 4 ступеня і могло бути відновлено через 1 тиждень після зниження їх вираженості до 1 ступеня (в повній дозі) або 2 ступеня (в дозі 75% від початкової), або в дозі 75% від початкової при нейтропенії 4 ступеню, або фебрильній нейтропенії. При необхідності знижували дозу вдруге. Лікування припиняли у випадку прогресування захворювання, крім випадків, коли за думкою дослідника або спонсора продовження терапії було кращим варіантом для пацієнта.

В даному дослідженні у пацієнтів з раніше нелікованою нерезектабельною меланою III або IV стадії з мутацією BRAF V600E вемурафеніб асоціювався з відносним зниженням ризику смерті на 63% та ризику прогресування пухлини на 74% порівняно з дакарбазином. Переваги вемурафенібу спостерігались у всіх підгрупах пацієнтів, включених в аналіз, в том числі у пацієнтів із захворюванням стадії M1c та у пацієнтів з підвищеним рівнем лактатдегідрогенази, що має особливо несприятливе прогностичне значення.

Критеріям верифікованої відповіді в цілому відповідали 48% пацієнтів, що отримували вемурафеніб, хоча у більшості випадків це була часткова відповідь. Ці результати асоціюються з показниками верифікованої відповіді, яка спостерігалася в розширеній когорті дослідження I фази [15] і дослідження II фази, яке нещодавно закінчилось і включало раніше лікованих пацієнтів [16]. Крім того, відповідь на вемурафеніб була отримана у 4 з 10 пацієнтів з мутацією BRAF V600K, отже, меланома з цим варіантом мутації також чутлива до вемурафенібу. В групі дакарбазину верифікована відповідь була зареєстрована лише у 5% пацієнтів, що дещо нижче, ніж у нещодавніх дослідженнях III фази [4-7]. Результати недавніх досліджень вказали на можливість того, що меланоми з мутацією BRAF V600E є більш агресивними [18, 19] і менш чутливими до хіміотерапії [18, 20], ніж меланоми з «диким» BRAF. Також слід зазначити, що 48 пацієнтів (14%) групи дакарбазіна (29 з яких відповідали критеріям для оцінки в цьому звіті) не отримували ніякого лікування в більшості випадків через відхилення згоди на участь. У пацієнтів, які отримували вемурафеніб, побічні реакції 3 ступеня і вище зустрічались відносно рідко. Крім плоскоклітинної карциноми шкіри і кератоакантоми, найбільш поширеними медикаментозно-обумовленими токсичними ефектами ≥ 3 ступеня були висип, артралгії, фоточутливість і загальна слабкість. Зміна дози внаслідок побічних реакцій знадобилася в цілому у 38% пацієнтів, які отримували вемурафеніб.

Серед пацієнтів, які отримували вемурафеніб, у 18% був зареєстрований принаймні один випадок плоскоклітинної карциноми шкіри або кератоакантоми. Ці пухлинні вогнища були посічені, і зміни дози вемурафенібу не потребувало було в жодному випадку. Ці показники дещо нижче таких у дослідженнях I і II фази з вемурафенібом [15, 16], що, імовірно, обумовлено більш коротким періодом спостереження в цьому дослідженні. Плоскоклітинна карцинома шкіри і кератоакантома також спостерігалися у пацієнтів, які отримували сорафеніб [21, 22] - препарат, який, як і вемурафеніб, проявляє інгібуючу активність щодо RAF-кіназ. Інших вторинних новоутворень у пацієнтів, які взяли участь у цьому дослідженні, не спостерігалося.

Механізм індукування шкірних неоплазій в даний час є об'єктом досліджень, проте передбачається, що він включає активуючий ефект вемурафеніба на пренеопластичні клітини, в яких «дикий» BRAF піддається подальшому праймінгу внаслідок активації висхідного сигнального шляху. Ряд дослідників встановили, що вемурафеніб і інші інгібітори RAF-кіназ можуть потенціювати активність сигнального шляху MARK в клітинах з «диким» BRAF [23-25]. Це спостереження може пояснювати сприятливий терапевтичний індекс вемурафенібу у хворих меланою з мутацією BRAF V600E, а також дозволяє припустити, що вемурафеніб може прискорювати ріст деяких пухлин з «диким» BRAF.

В даний час численні групи дослідників продовжують важливу роботу з пошуку механізмів, за допомогою яких меланоми стають резистентними до вемурафенібу. Попередні результати вказують на те, що в резистентних пухлинах реактивується сигнальний шлях MARK [26 - 28]. Точні механізми реактивації все ще вивчаються, тим не менш «сторожові» мутації BRAF, здатні перешкоджати зв'язуванню вемурафенібу з BRAF, жодного разу не спостерігалися.

Результати даного дослідження свідчать про те, що у пацієнтів з метастатичною меланою з мутацією BRAF V600E вемурафеніб, який призначається в монотерапії, підвищує частоту відповіді та покращує загальну та безрецидивну виживаність порівняно з дакарбазином. Ці дані є міцним фундаментом для подальшої розробки комбінованих схем з вемурафенібом для лікування меланоми.

Посилання

1. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S._J. et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 2009; 27: 6199_206.
2. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010; 60: 277_300. [Erratum, CA Cancer J Clin 2011; 61: 133_4.]
3. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. GLOBOCAN 2008, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase no. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010. (<http://globocan.iarc.fr>.)
4. Chapman P.B., Einhorn L.H., Meyers M.L. et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol 1999; 17: 2745_51.
5. Middleton M.R., Grob J.J., Aaronson N. et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol 2000; 18: 158_66.
6. Avril M.F., Aamdal S., Grob J.J. et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. J Clin Oncol 2004; 22: 1118_25.
7. Bedikian A.Y., Millward M., Pehamberger H. et al. Bcl_2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. J Clin Oncol 2006; 24: 4738_45.
8. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. N Engl J Med 2010; 363: 711_23. [Erratum, N Engl J Med 2010; 363: 1290.]
9. Wolchok J.D., Thomas L., Bondarenko I.N. et al. A phase 3 randomized study of ipilimumab (IPI) plus dacarbazine (DTIC) versus DTIC alone as first_line treatment in patients with unresectable stage III or IV melanoma. J Clin Oncol 2011; 29: Suppl. LBA5.
10. Davies H., Bignell G.R., Cox C. et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature 2002; 417: 949_54.
11. Curtin J.A., Fridlyand J., Kageshita T. et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. N Engl J Med 2005; 353: 2135-47.
12. Bollag G., Hirth P., Tsai J. et al. Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF_mutant

melanoma. *Nature* 2010; 467: 596_9.

13. Tsai J., Lee J.T., Wang W. et al. Discovery of a selective inhibitor of oncogenic B_Raf kinase with potent antimelanoma activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 3041_6.

14. Joseph E.W., Pratilas C.A., Poulikakos P.I. et al. The RAF inhibitor PLX4032 inhibits ERK signaling and tumor cell proliferation in a V600E BRAF_selective manner. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 14903_8.

15. Flaherty K.T., Puzanov I., Kim K.B. et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 809_19.

16. Ribas A., Kim K.B., Schuchter L.M. et al. BRIM_2: an open_label, multicenter phase II study of vemurafenib in previously treated patients with BRAFV600E mutation_positive melanoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: Suppl. 8509.

17. Pocock S.J., Clayton T.C., Altman D.G. Survival plots of time_to_event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. *Lancet* 2002; 359: 1686_9.

18. Long G.V., Menzies A.M., Nagrial A.M. et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1239_46.

19. Arozarena I., Sanchez_Laorden B., Packer L. et al. Oncogenic BRAF induces melanoma cell invasion by downregulating the cGMP_specific phosphodiesterase PDE5A. *Cancer Cell* 2011; 19: 45_57.

20. Kumar R., Angelini S., Czene K. et al. BRAF mutations in metastatic melanoma: a possible association with clinical outcome. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 3362_8.

21. Williams V.L., Cohen P.R., Stewart D.J. Sorafenib_induced premalignant and malignant skin lesions. *Int J Dermatol* 2011; 50: 396_402.

22. Kwon E.J., Kish L.S., Jaworsky C. The histologic spectrum of epithelial neoplasms induced by sorafenib. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 522_7.

23. Poulikakos P.I., Zhang C., Bollag G., Shokat K.M., Rosen N. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild_type BRAF. *Nature* 2010; 464: 427_30.

24. Hatzivassiliou G., Song K., Yen I. et al. RAF inhibitors prime wild_type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature* 2010; 464: 431_5.

25. Heidorn S.J., Milagre C., Whittaker S. et al. Kinase_dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. *Cell* 2010; 140: 209_21.

26. Johannessen C.M., Boehm J.S., Kim S.Y. et al. COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation. *Nature* 2010; 468: 968_72.

27. Nazarian R., Shi H., Wang Q. et al. Melanomas acquire resistance to B_RAF(V600E) inhibition by RTK or N_RAS upregulation. *Nature* 2010; 468: 973_7.

28. Villanueva J., Vultur A., Lee J.T. et al. Acquired resistance to BRAF inhibitors mediated by a RAF kinase switch in melanoma can be overcome by cotargeting MEK and IGF_1R/PI3K. *Cancer Cell* 2010; 18: 683_95.

Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010

Меланома, вагітність та замісна гормональна терапія

Наразі відсутні докази, що меланома перед або під час вагітності може негативно впливати на прогноз вагітності.¹²⁷ Товщина за Бреслау, розмір та наявність виразкування й надалі лишаються ключовими прогностичними факторами, і за цими параметрами не було виявлено відмінностей від контрольної популяції.¹²⁸ Меланома не погіршує наслідок ні для дитини, ні для матері (рівень Па).^{128,129}

Хірургічне лікування проводять звичайним чином, однак при вагітності окремого розгляду потребують ризики іонізуючого опромінення та впливи блакитного барвника при біопсії сторожових лімфовузлів.

За цього стану немає медичних підстав для затримки лікування після встановлення діагнозу меланоми (рівень Па), але мають місце значні соціальні та родинні ефекти розвитку рецидивної меланоми під час вагітності та після пологів.^{127,130} Тому жінкам репродуктивного віку необхідно надати відповідну консультацію про можливість рецидиву в майбутньому, щоб разом із своїми партнерами на підставі отриманої інформації вони могли прийняти рішення щодо контрацепції. Ці соціальні та родинні обставини також стосуються пацієнтів чоловічої статі, партнерки яких вагітні або мають намір завагітніти.

Наразі немає доказів, що прийом пігулкових пероральних контрацептивів здатний

якимось чином впливати на природній перебіг меланоми (рівень Ia).^{130–133} Тому рішення про прийом пігулкових контрацептивів має прийматися на підставі інших, не пов'язаних з меланою, можливих проблем із здоров'ям.

Також відсутні ознаки негативного впливу на природній перебіг меланоми замісної гормональної терапії (рівень IIa).¹³³ Тому рішення про застосування замісної гормональної терапії має прийматися на підставі інших, не пов'язаних з меланою, можливих проблем із здоров'ям.

У період вагітності, особливо в перший триместр, необхідно уникати класифікаційного рентгенологічного обстеження для встановлення стадії пухлини. Таке дослідження можна провести за допомогою ЯМР візуалізації, але якщо є така можливість, то перевагу надають КТ скануванню.

Оскільки хіміотерапія не має виразних переваг при IV стадії хвороби, то її застосування під час вагітності потребує всебічного обговорення. В перший триместр взагалі не варто застосовувати хіміотерапевтичні препарати. Повідомлялися випадки успішних пологів з народженням нормальних дітей після *in utero* експозиції дакарбазином наприкінці вагітності, однак це зовсім не виключає віддаленої токсичності. Порівняно з іншими солідними пухлинами меланома частіше дає метастази до плаценти і плоду. Це значно погіршує прогноз як для матері, так і для дитини. Після пологів пацієнток з IV стадією меланоми необхідно провести дослідження плаценти на меланому.

Основні рекомендації стосовно вагітності та замісної гормональної терапії наведені в таблиці 11.

Таблиця 11. Рекомендації стосовно вагітності та замісної гормональної терапії.

Вагітність при первинній меланомі:

- Прогноз не погіршується;
- Відсутність зростання ризику негативного наслідку як для матері, так і для дитини.

Вагітність при прогресуючій меланомі:

- На IV стадії хвороби можливі метастази як у плаценту, так і в плід.

Пероральні контрацептиви та меланома:

- Відсутність зростання ризику меланоми.

Замісна гормональна терапія:

- Відсутність зростання ризику меланоми.
- Прогноз не погіршується.

Застосування фармакологічних препаратів при меланомі

Існує теоретична можливість негативного впливу L-Допа на меланому. Наразі немає даних на підтримку цього припущення, тому подібний зв'язок можна вважати малоймовірним.¹³⁴ Викликає занепокоєність застосування імунодепресантів при меланомі. Результати нещодавнього когортного дослідження пацієнтів з ревматоїдним артритом, яких лікували біологічно активними агентами, показали підвищення ризику меланоми (співвідношення ймовірностей 2,3; 95% довірчий інтервал 0,9-5,4).¹³⁵ Однак зазвичай вкрай обмежені можливості уникнути застосування таких препаратів через неприпустиме зниження якості життя. При необхідності застосування таких препаратів після лікування меланоми, лікар, який їх виписує, має обговорити всі аспекти майбутнього лікування з пацієнтом. Рішення про продовження прийому цих препаратів та про їх дозу має прийматися після аналізу подальшого

діагнозу меланоми (рівень III, ступінь C).

Коментар Робочої групи:

L-Дона- це торгівельна назва лікарського засобу леводопа

Переливання крові та пересадка органів

Рішення про придатність органів чи тканин для трансплантації приймається окремо в кожному конкретному випадку, з урахуванням медичної історії пацієнта.¹³⁶ Зазвичай пацієнти з меланою не можуть бути донорами.

Спостереження віддалених результатів

Існує, щонайменш, три основні причини для спостереження віддалених наслідків після лікування первинної меланоми шкіри. По-перше, це виявлення рецидивів, коли своєчасне подальше лікування здатне покращити прогноз. По-друге, виявлення додаткових осередків первинної меланоми. По-третє, це забезпечення підтримки, інформування та роз'яснення. Частка пацієнтів з меланою, погіршення здоров'я яких негативно впливає на якість життя, порівняна із іншими видами раку, тому вони потребують не меншої психологічної підтримки.¹³⁷ Надання такої підтримки є важливою складовою лікування МДК (мультидисциплінарна команда).¹³⁸ Наразі не проводилися рандомізовані контрольовані випробування з формальною оцінкою спостереження віддалених наслідків. В проведених дослідженнях розглядалися численні схеми спостереження віддалених наслідків, однак лише деякі з них ґрунтувалися на конкретних даних.^{139–141} В одному огляді 62% з усіх рецидивів виявляли самі пацієнти, однак лишилося нез'ясованим що малося на увазі під «виявлення лікарем» та «виявлення пацієнтом». В іншій серії наголошувалася важливість виявлення рецидивів лікарями.¹³⁴ Сприйняття спостереження віддалених наслідків самими пацієнтами розділилося порівну між очікуванням від таких візитів обнадійливих новин та страхом перед невтішними результатами. Отримано мало доказів покращення виживаності пацієнтів при самовиявленні метастазів.^{139–141} Більшість рецидивів виникає в перші 5 років після встановлення діагнозу, однак зберігається істотний ризик більш пізнього першого рецидиву, що необхідно пам'ятати і лікарю, і пацієнту.

Клініка, яка займається спостереженням віддалених наслідків первинної меланоми повинна мати в складі МДК дерматологів та хірургів, а також середній медичний персонал відповідної клінічної спеціалізації. Ця МДК крім спостереження віддалених наслідків також здійснює подальше лікування. Пацієнти мають бути навчені проводити самообстеження для виявлення можливих локо-регіональних рецидивів та нових первинних меланом. Для спостереження пацієнтів з атиповими невусами може використовуватися. Проводиться рутинне обстеження пацієнтів на локо-регіональні та віддалені метастази, а також повний огляд шкіри з метою виявлення можливих нових первинних меланом. Для таких пацієнтів має бути організована конкретна система швидкого доступу до лікарів загальної практики при підозрах на рецидиви. Пацієнти з підозрами на нову первинну меланому мають направлятися до БФГ як правило протягом не пізніше 2 тижнів. Для Шотландії цей термін припустимо збільшити до 62 днів. Система спостереження віддалених наслідків для пацієнтів із III або IV стадією захворювання по AJCC має передбачати направлення до СМДГ, що спеціалізуються на меланомі.

Тривалість та періодичність спостереження віддалених наслідків має бути узгодженою зі

стадією первинної меланоми і, відповідно, з ризиком появи рецидивів. Спостереження віддалених наслідків має бути узгоджене між пацієнтом і лікарями, що будуть задіяні в цьому процесі.

Лікування може бути довірене системі первинної медичної допомоги, але лише за умови, що група вторинної медичної допомоги чітко визначає і пояснює лікарям первинної допомоги, що від них вимагається, та за наявності у лікарів первинної допомоги достатнього рівня підготовки, щоб прийняти відповідальність за таке лікування. За підозр на рецидив, навіть якщо пацієнт не перебуває під системою спостереження віддалених наслідків, рекомендується відразу звертатися до лікарів вторинної допомоги, щоб уникнути можливої затримки встановлення діагнозу.

Скринінг клінічно асимптоматичних і нормальних пацієнтів із застосуванням УЗ обстеження лімфовузлів має достатню чутливість і здатен виявляти вузлове захворювання, однак не продемонстрував корисності при спостереженні віддалених наслідків первинної меланоми.¹⁴² Це також стосується КТ та ПЕТ візуалізації. Ці обстеження можуть використовуватися хіба що в межах клінічних випробувань.

Коментарі робочої групи:

Спостереження за онкологічними хворими виконують районні онкологи і хірурги-онкологи стаціонарів, де було розпочато лікування хворих.

Меланома In situ

Пацієнти з хірургічно лікованою меланомою in situ не потребують спостереження віддалених наслідків через відсутність ризику метастазів. Все що вимагається, це зробити ще один контрольний візит після повного витину меланоми для роз'яснення діагнозу, повного обстеження шкіри на відсутність додаткових первинних меланом та проходження інструктажу з самообстеження для виявлення можливих нових первинних меланом.

Меланома ІА стадії

Пацієнти з інвазивною первинною меланомою шкіри < 1,0 мм мають 5-річну без рецидивну виживаність більше 90%. В нещодавньому спостереженні 430 пацієнтів з меланомою < 0,5 мм спостереження протягом 5 – 15 років віддалених наслідків не виявило рецидивів захворювання, однак за цей період у 4% пацієнтів виникла друга первинна меланома.¹⁴³ Для пацієнтів з інвазивною невиразковою первинною меланомою товщиною 0,5-1,0 мм має місце лише незначне погіршення 5-річної безрецидивної виживаності. Ці пацієнти входять в ту ж саму групу стадії меланоми. Тому для пацієнтів із стадією ІА меланоми пропонується серія з 2 – 4 візитів за період до 12 місяців для інструктажу з самообстеження. В подальшому цих пацієнтів виключають з системи регулярного спостереження віддалених наслідків (рівень III, ступінь В).

Меланома ІВ та ІІА стадії

В цій групі ризик рецидиву становить 15–35%, однак більша частина цього ризику припадає на перші 2-4 роки. Таких пацієнтів спочатку навчають самообстеженню для виявлення локо-регіональних метастазів та нових первинних вогнищ і роз'яснюють процедуру та важливість негайного звернення до групи спостереження віддалених наслідків при підозрі на рецидив. Після цього цих пацієнтів оглядають що 3 місяці протягом 3 років, і наступні п'ять років з періодичністю у 6 місяців. Рутинні обстеження не вимагаються (рівень III, ступінь В).

Мелнома ІВ та ІС стадії

В цій групі ризик рецидиву становить 40–70%. Більша частина цього ризику припадає на перші 2–4 роки. Таких пацієнтів навчають самообстеженню і потім оглядають що 3 місяці протягом 3 років, і що 6 місяців наступні п'ять років. Рутинні обстеження не вимагаються (рівень ІІІ, ступінь В).

Біопсія сторожових лімфовузлів

Спостереження віддалених наслідків для пацієнтів з негативним результатом біопсії сторожових вузлів здійснюється на підставі значення товщини за Бреслау.

Більшій частині пацієнтів з позитивним результатом такої біопсії виконується повна лімфаденектомія. Оскільки зараз таких пацієнтів включають до групи стадії ІІА меланому, за спостереженням в них віддалених наслідків має наглядати БСЛВ. Таким пацієнтам пропонують взяти участь у відповідних клінічних випробуваннях. Ризик рецидиву залежить від ступеню ураження сторожових лімфовузлів, і може бути навіть меншим, ніж в групі стадії ІІ меланому. Спостереження віддалених наслідків у таких пацієнтів проводиться аналогічно групі стадії ІВ–ІС меланому (рівень ІІІ, ступінь В).

Меланома ІІВ, ІІС та операбельної ІV стадій

В цій групі високий ризик виникнення метастазів у майбутньому. Більшість цих пацієнтів придатна для участі в клінічних дослідженнях з використанням ад'ювантної терапії. Пацієнтам, що не включені в дослідження спостереження здійснюється СМДГ з періодичністю раз на 3 місяці перші 3 роки з моменту визначення стадії, потім кожні 6 місяців наступні 5 років і раз рік наступні 10 років. Дослідження проводяться відповідно до клінічних потреб і якщо СМДГ визнає доцільним, може включати КТ спостереження. КТ може використовуватися для моніторингу місць високого ризику появи рецидивів. Для цієї групи пацієнтів СМДГ має збалансувати застосування досліджень спостереження віддалених наслідків та завдання раннього виявлення наступних стадій ІІІ та ІV меланому. Раннє виявлення полегшує ефективне лікування і збільшує шанси на участь у клінічних дослідженнях (рівень ІІІ, ступінь В).

Меланома неоперабельної ІV стадії

Відповідно до клінічних потреб таких пацієнтів СМДГ здійснює спостереження віддалених наслідків та дослідження. Такі пацієнти можуть бути придатні до участі в клінічних випробуваннях.

Клінічні випробування

В клінічних випробуваннях передбачається участь великої кількості пацієнтів. Для них будуть визначені інтервали спостереження віддалених наслідків, і ці інтервали мають ретельно дотримуватися.

В таблиці 12 наведені основи спостереження віддалених наслідків меланому.

Таблиця 12. Основи спостереження віддалених наслідків.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти з меланою <i>in situ</i> не потребують спостереження віддалених наслідків. • У пацієнтів з інвазивною меланою ризик рецидиву є змінним, і залежить від стадії захворювання. |
|---|

- У пацієнтів з стадією ІА меланоми спостереження віддалених наслідків має передбачати 2-4 огляди протягом 12 місяців із наступним припиненням спостереження.
- Пацієнтів із стадією ІВ-ІІА меланоми спостерігають раз на 3 місяці перші 3 роки і потім кожні 6 місяців у наступні 5 років.
- Пацієнтів з ІІВ-ІІС або операбельною ІV стадією меланоми спостерігають раз на 3 місяці перші 3 роки, потім кожні 6 місяців у наступні 5 років і раз на рік у наступні 10 років.
- Пацієнтів з неоперабельною ІV стадією меланоми спостерігають відповідно до їх клінічних потреб.
(рівень ІІІ, ступінь В)

Положення для контролю

Для контролю пропонуються наступні положення:

1. Своєчасність та необхідність направлення з ММДГ в СМДГ (посилання на стандарт, описаний в NICE «Покращання наслідків для людей із раком шкіри, в тому числі й з меланою», лютий 2006, опубліковано на <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10901/28906/28906.pdf>).
2. Порівняння та правильність встановлених клінічних і вимірних гістологічних чи хірургічних границь (посилання на стандарти, що описані в цих рекомендаціях).
3. Застосування обстежень для встановлення діагнозу первинної меланоми класифікацією захворювання по групам стадій (посилання на стандарти, описані в цих рекомендаціях).

Список літератури, представлений у прототипі
Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma, 2010

- 1 Griffiths CEM. The British Association of Dermatologists' guidelines for the management of skin disease. *Br J Dermatol* 1999; 141:396—7.
- 2 Cox NH, Williams HC. The British Association of Dermatologists therapeutic guidelines: can we AGREE? *Br J Dermatol* 2003; 148:621—5.
- 3 Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924—6.
- 4 Calman K, Hine D. Report by the Advisory Group on Cancer Services to the Chief Medical Officers of England and Wales. Cardiff: Department of Health/Welsh Office, 1995.
- 5 National Institute for Health and Clinical Excellence. Improving Outcomes for People with Skin Tumours including Melanoma, 2006. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10901/28906/28906.pdf> (останній доступ 25 травня 2010).
- 6 Marks R, Whiteman D. Sunburn and melanoma: how strong is the evidence? *BMJ* 1994; 308:75—6.
- 7 Whiteman D, Green A. Melanoma and sunburn. *Cancer Causes Control* 1994; 5:564—72.
- 8 Armstrong BK. Epidemiology of malignant melanoma: intermittent or total accumulated exposure to the sun? *J Dermatol Surg Oncol* 1988; 14:835—49.
- 9 Armstrong BK, Kricke A. Sun exposure causes both nonmelan-ocytic skin cancer and malignant melanoma. In: *Proceedings on Environmental UV Radiation and Health Effects*. Health Rep 1993; 5:106—13.
- 10 Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005; 41 :2040—59.
- 11 Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81 :353—73.
- 12 Newton-Bishop J, Beswick S, Randerson-Moor J et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels are associated with Breslow thickness at presentation, and survival from melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:5439—44.
- 13 Randerson-Moor JA, Taylor JC, Elliott F et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms, serum 25-hydroxyvitamin D levels and melanoma: UK case—control comparisons and a meta-analysis of published VDR data. *Eur J Cancer* 2009; 45:3271—81.
- 14 International Agency for Research on Cancer Working Group on Artificial Ultraviolet Light and Skin Cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous melanoma and other skin cancers: a systematic review. *Int J Cancer* 2007; 120:1116—22.
- 15 McGovern TW, Litaker MS. Clinical predictors of malignant pigmented lesions. A comparison of the Glasgow seven-point checklist and the American Cancer Society's ABCDs of pigmented lesions. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18:22—6.
- 16 Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA* 2004; 292:2771—6.
- 17 MacKie RM. *Clinical Dermatology*, 5th edn. Oxford: Oxford University Press, 2003; 345—6.
- 18 Du Vivier AWP, Williams HC, Brett JV et al. How do malignant melanomas present and does this correlate with the seven-point check-list? *Clin Exp Dermatol* 1991; 16:344—7.
- 19 Cox NH, Madan V, Sanders T. The U.K. skin cancer 'two-week rule' proforma: assessment of

- potential modifications to improve referral accuracy. *Br J Dermatol* 2008; 158:1293—8.
- 20 Melia J, Cooper EJ, Frost T et al. Cancer Research Campaign health education programme to promote the early detection of cutaneous malignant melanoma I. Work-load and referral patterns. *Br J Dermatol* 1995; 132:405—13.
 - 21 Melia J. Early detection of cutaneous malignant melanoma in Britain. *Int J Epidemiol* 1995; 24 (Suppl. 1):S39—44.
 - 22 MacKie RM, Hole D, Hunter JAA et al. Cutaneous malignant melanoma in Scotland: incidence, survival, and mortality, 1979—94. The Scottish Melanoma Group. *BMJ* 1997; 315:1117—21.
 - 23 Braun RP, Oliviero M, Kolm I. Dermoscopy: what's new? *Clin Dermatol* 2009; 27:26—34.
 - 24 Melia J. Changing incidence and mortality from cutaneous malignant melanoma. *BMJ* 1997; 315:1106—7.
 - 25 Parkin DM, Muir CS. Cancer incidence in five continents: comparability and quality of data. *IARC Sci Publ* 1992; 120:45—173.
 - 26 Rhodes AR, Weinstock MA, Fitzpatrick TB et al. Risk factors for cutaneous melanoma. A practical method of recognizing predisposed individuals. *JAMA* 1987; 258:3146—54.
 - 27 Newton JA, Bataille V, Griffiths K et al. How common is the atypical mole syndrome phenotype in apparently sporadic melanoma? *J Am Acad Dermatol* 1993; 29:989—96.
 - 28 Bataille V, Newton Bishop JA, Sasieni P et al. Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of naevi: a case—control study. *Br J Cancer* 1996; 73:1605—11.
 - 29 Le Mire L, Hollowood K, Gray D et al. Melanomas in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006; 154:472—7.
 - 30 Brown VL, Matin RN, Cerio R et al. Melanomas in renal transplant recipients: the London experience and invitation to participate in a European study. *Br J Dermatol* 2007; 156:165—7.
 - 31 Marghoob AA, Schoenbach SP, Kopf AW et al. Large congenital melanocytic nevi and the risk for the development of malignant melanoma. A prospective study. *Arch Dermatol* 1996; 132:170—5.
 - 32 Illig L, Weidner F, Hundsicker M et al. Congenital nevi less than or equal to 10 cm as precursors to melanoma: 52 cases, a review, and a new conception. *Arch Dermatol* 1985; 121:1274—81.
 - 33 Goldstein AM, Chan M, Harland M et al. High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. *Cancer Res* 2006; 66:9818—28.
 - 34 Leachman SA, Carucci J, Kohlmann W et al. Selection criteria for genetic assessment of patients with familial melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61 :677.e1—14.
 - 35 Lederman JS, Sober AJ. Does biopsy type influence survival in clinical stage I cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol* 1985; 13:983—7.
 - 36 Lees VC, Briggs JC. Effect of initial biopsy procedure on prognosis in stage I invasive cutaneous malignant melanoma: review of 1086 patients. *Br J Surg* 1991; 78:1108—10.
 - 37 Austin JR, Byers RM, Brown WD, Wolf P. Influence of biopsy on the prognosis of cutaneous melanoma of the head and neck. *Head Neck* 1996; 18:107—17.
 - 38 Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the reporting of tissues removed as part of the surgical treatment of cutaneous melanoma. *Pathol Int* 1998; 48:168—70.
 - 39 Spatz A, Cook M, Elder D et al. Interobserver reproducibility of ulceration assessment in primary cutaneous melanomas. *Eur J Cancer* 2003; 39:1861—5.
 - 40 Gimotty PA, Guerry D, Ming ME et al. Thin primary cutaneous malignant melanoma: a prognostic tree for 10-year metastasis is more accurate than American Joint Committee on Cancer staging. *J*

Clin Oncol 2004; 22:3668—76.

- 41 Edge SE, Byrd DR, Compton CC et al. (eds). *Melanoma of the Skin*. AJCC Cancer Staging Manual, 7th edn. New York, NY: Springer, 2009.
- 42 Hawkins WG, Busam KJ, Ben-Porat L et al. Desmoplastic melanoma: a pathologically and clinically distinct form of cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2005; 12:207—13.
- 43 Elder DE, Murphy GF. Malignant tumors (melanoma and related lesions). In: *Melanocytic Tumors of the Skin*. Atlas of Tumor Pathology (Elder DE, Murphy GF, eds). Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1990; 103—205.
- 44 Kaur C, Thomas RJ, Desai N et al. The correlation of regression in primary melanoma with sentinel lymph node status. *J Clin Pathol* 2008; 61 :297—300.
- 45 Straume O, Akslan LA. Independent prognostic importance of vascular invasion in nodular melanoma. *Cancer* 1996; 78:1211—19.
- 46 Quinn MJ, Crotty KA, Thompson JF et al. Desmoplastic and des-moplastic neurotropic melanoma: experience with 280 patients. *Cancer* 1998; 83:1128—35.
- 47 Harrist TJ, Rigel DS, Day CL Jr et al. Microscopic satellites are more highly associated with regional lymph node metastases than is primary melanoma thickness. *Cancer* 1984; 53:2183—7.
- 48 Cook MG, Di Palma S. Pathology of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Clin Pathol* 2008; 61 :897—902.
- 49 Cochran AJ. Surgical pathology remains pivotal in the evaluation of 'sentinel' lymph nodes. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:1 169—72.
- 50 Starz H, Balda BR, Kramer KU et al. A micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma. *Cancer* 2001; 91 :2110—21.
- 51 Dewar DJ, Newell B, Green MA et al. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3345-9.
- 52 van Akkooi AC, de Wilt JH, Verhoef C, Eggermont AM. The Rotterdam criteria for sentinel node tumor load: the simplest prognostic factor? *J Clin Oncol* 2008; 26:6011.
- 53 Basseres N, Grob JJ, Richard MA et al. Cost-effectiveness of surveillance of stage I melanoma. A retrospective appraisal based on a 10-year experience in a dermatology department in France. *Dermatology* 1995; 191 :199-203.
- 54 Khansur T, Sanders J, Das SK. Evaluation of staging workup in malignant melanoma. *Arch Surg* 1989; 124:847-9.
- 55 Yancovitz M, Finelt N, Warycha MA et al. Role of radiologic imaging at the time of initial diagnosis of stage T1b—T3b melanoma. *Cancer* 2007; 110:1107—14.
- 56 Maubec E, Lumbroso J, Masson F et al. F-18 fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography scan in the initial evaluation of patients with a primary melanoma thicker than 4 mm. *Melanoma Res* 2007; 17:147—54.
- 57 Clark PB, Soo V, Krass J et al. Futility of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography in initial evaluation of patients with T2 to T4 melanoma. *Arch Surg* 2006; 141 :284—8.
- 58 Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D et al. Prospective study of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging of lymph node basins in melanoma patients undergoing sentinel lymph node biopsy. *J Clin Oncol* 1999; 17:1508—15.
- 59 van Rijk MC, Teertstra HJ, Peterse JL et al. Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology in the preoperative assessment of melanoma patients eligible for sentinel node biopsy. *Ann Surg*

- Oncol 2006; 13:1511—16.
- 60 Sibon C, Chagnon S, Tchakerian A et al. The contribution of high-resolution ultrasonography in preoperatively detecting sentinel-node metastases in melanoma patients. *Melanoma Res* 2007; 17 :233—7.
 - 61 Starritt EC, Uren RF, Scolyer RA et al. Ultrasound examination of sentinel nodes in the initial assessment of patients with primary cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2005; 12:18—23.
 - 62 Voit C, Kron M, Schafer G et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology prior to sentinel node biopsy in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:1682—9.
 - 63 Aloia TA, Gershenwald JE, Andtbacka RH et al. Utility of computed tomography and magnetic resonance imaging staging before completion lymphadenectomy in patients with sentinel lymph node-positive melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:2858—65.
 - 64 Horn J, Lock-Anderson J, Sjostrand H, Loft A. Routine use of FDG-PET scans in melanoma patients with positive sentinel node biopsy. *Eur J Nucl Mol Imaging* 2006; 33:887—92.
 - 65 Constantinidou A, Hofman M, O'Doherty M et al. Routine positron emission tomography and emission tomography/computed tomography in melanoma staging with positive sentinel node biopsy is of limited benefit. *Melanoma Res* 2008; 18:56—60.
 - 66 Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* 1988; 318:1159—62.
 - 67 Balch CM, Urist MM, Karakousis CP et al. Efficacy of 2 cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1—4 mm): results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg* 1993; 218:262—7.
 - 68 Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R et al. 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—2.0mm. *Cancer* 2000; 89:1495—501.
 - 69 Khayat D, Rixe O, Martin G et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2-1-mm thick). Long-term results of a large European multicentric phase III study. *Cancer* 2003; 97:1941—6.
 - 70 Balch C, Soong SJ, Smith T 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; 8:101—8.
 - 71 Thomas J, Newton-Bishop J, A'Hern R et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004; 350:757—66.
 - 72 NIH Consensus Conference. Diagnosis and treatment of early melanoma. *JAMA* 1992; 268:1314—19.
 - 73 Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1 cm margin) — a safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991; 126 :438—41.
 - 74 Lens M, Nathan P, Bataille V. Excision margins for primary cutaneous melanoma: updated pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2007; 142:885—91.
 - 75 Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4:CD004835.
 - 76 Silverman MK, Golomb FM, Kopf AW et al. Verification of a formula for determination of pre-excision surgical margins from fixed-tissue melanoma specimens. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:214—19.
 - 77 Preston P, Matey P, Marsden JR et al. Surgical treatment of lentigo maligna using 2 mm excision margins. *Br J Dermatol* 2003; 149 (Suppl. 64):109—10.

- 78 Mahendran RM, Newton-Bishop JA. Survey of U.K. current practice in the treatment of lentigo maligna. *Br J Dermatol* 2001; 144:71—6.
- 79 Schmid-Wendtner MH, Brunner B, Konz B et al. Fractionated radiotherapy of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in 64 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:477—82.
- 80 Tsang RW, Liu FF, Wells W et al. Lentigo maligna of the head and neck. Results of treatment by radiotherapy. *Arch Dermatol* 1994; 130:1008—12.
- 81 Pitman GH, Kopf AW, Bart RS et al. Treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1979; 5:727-37.
- 82 Rajpar S, Marsden JR. Imiquimod in the treatment of lentigo maligna. *Br J Dermatol* 2006; 155:653—6.
- 83 Walling HW, Scupham RK, Bean AK, Ceilley RI. Staged excision versus Mohs micrographic surgery for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57:659—64.
- 84 Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intra-operative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127:392—9.
- 85 Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355:1307-17.
- 86 Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF et al. Sentinel node biopsy for early stage melanoma — accuracy and morbidity in MSLT-1, an international multicentre trial. *Ann Surg* 2005; 242:302—13.
- 87 Wright BE, Scheri RP, Ye X et al. Importance of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Arch Surg* 2008; 143:892—9.
- 88 Li W, Stall A, Shivers SC et al. Clinical relevance of molecular staging for melanoma: comparison of RT-PCR and immunohisto-chemistry staining in sentinel lymph nodes of patients with melanoma. *Ann Surg* 2000; 231 :795—803.
- 89 Nathansohn N, Schachter J, Gutman H. Patterns of recurrence in patients with melanoma after radical lymph node dissection. *Arch Surg* 2005; 140:1172—7.
- 90 National Cancer Peer Review Programme. Manual for Cancer Services 2008: Skin Measures. Available at: <http://www.library.nhs.uk/integratedSearch/viewResource.aspx?resID=299673> (останній доступ 25 травня 2010).
- 91 Karakousis CP, Emrich LJ, Rao U et al. Groin dissection in malignant melanoma. *Am J Surg* 1986; 152:491—5.
- 92 Badgwell B, Xing Y, Gershenwald JE et al. Pelvic lymph node dissection is beneficial in subsets of patients with node-positive melanoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:2867—75.
- 93 Finck SJ, Giuliano AE, Mann BD, Morton DL. Result of ilioinguinal dissection for stage II melanoma. *Ann Surg* 1982; 196:180—6.
- 94 Sterne GD, Murray DS, Grimley RP. Ilioinguinal block dissection for malignant melanoma. *Br J Surg* 1995; 82:1057—9.
- 95 Essner R, Scheri R, Kavanagh M et al. Surgical management of the groin lymph nodes in melanoma in the era of sentinel lymph node dissection. *Arch Surg* 2006; 141 :877—82.
- 96 Shen P, Conforti A, Essner R et al. Is the node of Cloquet the sentinel node for the iliac/obturator node group? *Cancer J* 2000; 6:93—7.
- 97 Hughes TMD, A'Hern R, Thomas J et al. Prognosis and surgical management of patients with palpable inguinal lymph node metastases from melanoma. *Br J Surg* 2000; 87:892—901.
- 98 Karakousis CP, Driscoll DL. Positive deep nodes in the groin and survival in malignant melanoma.

- Am J Surg 1996; 171 :421—2.
- 99 Balch CM, Ross MI. Melanoma patients with iliac nodal metastases can be cured. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:230—1.
 - 100 Strobbe LJA, Jonk A, Hart AA et al. Positive iliac and obturator nodes in melanoma: survival and prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:255—62.
 - 101 O'Brien CJ, Coates AS, Petersen-Schaefer K et al. Experience with 998 cutaneous melanomas of the head and neck over 30 years. *Am J Surg* 1991; 162:310—14.
 - 102 Turkula LD, Woods J. Limited or selective nodal dissection for malignant melanoma of the head and neck. *Am J Surg* 1984; 148:446—8.
 - 103 Hill S, Thomas JM. Use of the carbon dioxide laser to manage cutaneous metastases from malignant melanoma. *Br J Surg* 1996; 83:509—12.
 - 104 Thompson JF, Kam PC. Current status of isolated limb infusion with mild hyperthermia for melanoma. *Int J Hyperthermia* 2008; 24:219—25.
 - 105 Beasley GM, Petersen RP, Yoo J et al. Isolated limb infusion of in-transit malignant melanoma of the extremity: a well-tolerated but less effective alternative to hyperthermic isolated limb perfusion. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:2195—205.
 - 106 Cornett WR, McCall LM, Petersen RP et al. Randomized multicenter trial of hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan alone compared with melphalan plus tumor necrosis factor: American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0020. *J Clin Oncol* 2006; 24:4196—201.
 - 125 Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC et al. Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: factors affecting local disease control and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:581-9.
 - 126 Selek U, Chang E, Hassenbusch SJ III et al. Stereotactic radiosurgical treatment in 103 patients for 153 cerebral melanoma metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:1097-106.
 - 127 Lens MB, Rosdahl I, Ahlbom A et al. Effect of pregnancy on survival in women with cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:4369-75.
 - 128 O'Meara AT, Cress R, Xing G et al. Malignant melanoma in pregnancy. A population-based evaluation. *Cancer* 2005; 103: 1217-26.
 - 129 Daryanani D, Plukker JT, De Hullu JA et al. Pregnancy and early-stage melanoma. *Cancer* 2003; 97:2248-53.
 - 130 Naldi L, Altieri A, Imberti GL et al. Oncology study group of the Italian Group for Epidemiologic Research in Dermatology (GISED). Cutaneous malignant melanoma in women. Phenotypic characteristics, sun exposure, and hormonal factors: a case-control study from Italy. *Ann Epidemiol* 2005; 15:545-50.
 - 131 Karagas MR, Stukel TA, Dykes J et al. A pooled analysis of 10 case-control studies of melanoma and oral contraceptive use. *Br J Cancer* 2002; 86:1085-92.
 - 132 Lea CS, Holly EA, Hartge P et al. Reproductive risk factors for cutaneous melanoma in women: a case-control study. *Am J Epidemiol* 2007; 165:505-13.
 - 133 MacKie RM, Bray CA. Hormone replacement therapy after surgery for stage I or II cutaneous melanoma. *Br J Cancer* 2004; 90:770-2.
 - 134 Siple J, Schneider D, Wanlass W et al. Levodopa therapy and risk of malignant melanoma. *Ann Pharmacother* 2000; 34:382-5.
 - 135 Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2886-95.

- 136 NHS Blood and Transplant. Organ Donation: How to Become a Donor. Available at: http://www.organdonation.nhs.uk/ukt/how_to_become_a_donor/how_to_become_a_donor.jsp (останній доступ 25 травня 2010).
- 137 Cornish D, Holterhues C, van der Poll-Franse L et al. A systematic review of health-related quality of life in cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl. 6):51-8.
- 138 Sollner W, Zschocke I, Augustin M. Melanoma patients: psycho-social stress, coping with illness and social support. A systematic review. *Psychother Psychosom Med Psychol* 1998; 48:338-48.
- 139 Francken AB, Bastiannet E, Hoekstra HJ. Follow up in patients with localized primary melanoma. *Lancet Oncol* 2005; 6:608-21.
- 140 Hofmann U, Szedlak M, Ritgen W et al. Primary staging and follow up in melanoma patients - monocenter evaluation of methods, costs and patient survival. *Br J Cancer* 2002; 87: 151-7.
- 141 Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M et al. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: diagnosis and surveillance of melanoma. *Melanoma Res* 2007; 17:393-9.
- 142 Balfounta ML, Beauchet A, Chagnon S et al. Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2004; 5:673-80.
- 143 Einwachter-Thompson J, MacKie RM. An evidence base for reconsidering current follow-up guidelines for patients with cutaneous melanoma less than 0.5 mm thick at diagnosis. *Br J Dermatol* 2008; 159:337-41.
- 107 Veronesi U, Adamus J, Aubert C et al. A randomised trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 1982; 307:913-16.
- 108 Koops HS, Vaglini M, Suci S et al. Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multi-center randomized phase III trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593. *J Clin Oncol* 1998; 16:2906-12.
- 109 Wheatley K, Ives N, Eggermont A et al. Adjuvant therapy for melanoma: an individual patient meta-analysis of randomised trials. *J Clin Oncol* 2007; 25:8526.
- 110 Henderson MA, Burmeister B, Thompson JF et al. Adjuvant radiotherapy and regional lymph node field control in melanoma patients after lymphadenectomy: results of an intergroup randomized trial. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Додаток): 18 (Анотація LBA9084).
- 111 Chang P, Knapper WH. Metastatic melanoma of unknown primary. *Cancer* 1982; 49:1106-11.
- 112 Lee CC, Faries MB, Wanek LA, Morton DL. Improved survival after lymphadenectomy for nodal metastasis from an unknown primary melanoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:535-41.
- 113 Lee CC, Faries MB, Wanek LA, Morton DL. Improved survival for stage IV melanoma from an unknown primary site. *J Clin Oncol* 2009; 27:3489-95.
- 114 Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomised trial of surgery in the treatment of single metastases of the brain. *N Engl J Med* 1990; 322:494-500.
- 115 Miller JD. Surgical excision for single cerebral metastasis? *Lancet* 1993; 341 :1566.
- 116 Sondak V, Liu P, Warneke J et al. Surgical resection for stage IV melanoma: a Southwest Oncology Group Trial (S9430). *J Clin Oncol* 2006; 24 (Додаток): 8019 (Анотація).
- 117 Overett TK, Shiu MH. Surgical treatment of distant metastatic melanoma. Indications and results. *Cancer* 1985; 56: 1222-30.
- 118 Meyer T, Merkel S, Goehl J, Hohenberger W. Surgical therapy for distant metastases of malignant melanoma. *Cancer* 2000; 89:198391.
- 119 Essner R, Lee JH, Wanek LA et al. Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma.

- Arch Surg 2004; 139:9617.
- 120 Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18:158-66.
 - 121 Patel P, Suci S, Mortier L et al. Extended schedule escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV malignant melanoma; final results of the randomised phase 3 study (EORTC 18032). *Ann Oncol* 2009; 19 (Suppl. 8):viii3.
 - 122 Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *J Clin Oncol* 2007; 25:5426-34.
 - 123 Tarhini AA, Kirkwood JM, Gooding WE et al. Durable complete responses with high-dose bolus interleukin-2 in patients with metastatic melanoma who have experienced progression after biochemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25:3802-7.
 - 124 Zacest AC, Besser M, Stevens G et al. Surgical management of cerebral metastases from melanoma: outcome in 147 patients treated at a single institution over two decades. *J Neurosurg* 2002; 96:552-8.
 - 125 Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC et al. Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: factors affecting local disease control and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:581-9.
 - 126 Selek U, Chang E, Hassenbusch SJ III et al. Stereotactic radiosurgical treatment in 103 patients for 153 cerebral melanoma metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:1097-106.
 - 127 Lens MB, Rosdahl I, Ahlbom A et al. Effect of pregnancy on survival in women with cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:4369-75.
 - 128 O'Meara AT, Cress R, Xing G et al. Malignant melanoma in pregnancy. A population-based evaluation. *Cancer* 2005; 103:1217-26.
 - 129 Daryanani D, Plukker JT, De Hullu JA et al. Pregnancy and early-stage melanoma. *Cancer* 2003; 97:2248-53.
 - 130 Naldi L, Altieri A, Imberti GL et al. Oncology study group of the Italian Group for Epidemiologic Research in Dermatology (GISED). Cutaneous malignant melanoma in women. Phenotypic characteristics, sun exposure, and hormonal factors: a case-control study from Italy. *Ann Epidemiol* 2005; 15:545-50.
 - 131 Karagas MR, Stukel TA, Dykes J et al. A pooled analysis of 10 case-control studies of melanoma and oral contraceptive use. *Br J Cancer* 2002; 86:1085-92.
 - 132 Lea CS, Holly EA, Hartge P et al. Reproductive risk factors for cutaneous melanoma in women: a case-control study. *Am J Epidemiol* 2007; 165:505-13.
 - 133 MacKie RM, Bray CA. Hormone replacement therapy after surgery for stage I or II cutaneous melanoma. *Br J Cancer* 2004; 90:770-2.
 - 134 Siple J, Schneider D, Wanlass W et al. Levodopa therapy and risk of malignant melanoma. *Ann Pharmacother* 2000; 34:382-5.
 - 135 Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2886-95.
 - 136 NHS Blood and Transplant. Organ Donation: How to Become a Donor. Available at: http://www.organdonation.nhs.uk/ukt/how_to_become_a_donor/how_to_become_a_donor.jsp (останній доступ 25 травня 2010 року).
 - 137 Cornish D, Holterhues C, van der Poll-Franse L et al. A systematic review of health-related quality

of life in cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl. 6):51-8.

- 138 Sollner W, Zschocke I, Augustin M. Melanoma patients: psycho-social stress, coping with illness and social support. A systematic review. *Psychother Psychosom Med Psychol* 1998; 48:338-48.
- 139 Francken AB, Bastiannet E, Hoekstra HJ. Follow up in patients with localized primary melanoma. *Lancet Oncol* 2005; 6:608-21.
- 140 Hofmann U, Szedlak M, Ritgen W et al. Primary staging and follow up in melanoma patients - monocenter evaluation of methods, costs and patient survival. *Br J Cancer* 2002; 87: 151-7.
- 141 Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M et al. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: diagnosis and surveillance of melanoma. *Melanoma Res* 2007; 17:393-9.
- 142 Balfounta ML, Beauchet A, Chagnon S et al. Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2004; 5:673-80.
- 143 Einwachter-Thompson J, MacKie RM. An evidence base for reconsidering current follow-up guidelines for patients with cutaneous melanoma less than 0.5 mm thick at diagnosis. *Br J Dermatol* 2008; 159:337-41.

Перелік джерел, які були використані членами робочої групи при адаптації настанови:

1. Наказ МОЗ України №208 від 30.12.1992 р. «Про заходи подальшого покращання і розвитку онкологічної допомоги населенню»
2. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 13 – «Рак в Україні, 2010-2011», Київ, 2012.
3. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al. for BRIM-3 Study Group. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med*. 2012; 364; 26: 2507-2516.
4. Claus Gerbe, Ketty Peris, Axel Hauschild et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *European journal of cancer* 2010; 46: 270–283.

ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ З ЛІКУВАННЯ МЕЛАНОМИ ЗА 2010 РІК.

(Більш детально про докази та обґрунтування рекомендацій див. в повному тексті).

Пацієнти з меланою, яких місцева мультидисциплінарна група раку шкіри має направляти до спеціалізованої мультидисциплінарної групи раку шкіри.

- Пацієнти з стадією ІВ первинної меланоми або вище за результатами біопсії сторожових лімфовузлів (БСЛВ), якщо ця процедура доступна у відповідній мережі. За відсутності БСЛВ, до спеціалізованої мультидисциплінарної групи раку шкіри направляють пацієнтів із стадією меланоми ІІВ або вище.
- Пацієнти з меланою будь-якої стадії, залучені до клінічних випробувань, участь яких була схвалена на рівні Cancer Network («Мережа раку»).
- Пацієнти з меланою, яких лікували фахові групи іншого профілю, наприклад, гінекологічного, слизової оболонки, голови/ший (крім офтальмологічного).
- Пацієнти з множинною первинною меланою.
- Діти та молоді люди віком до 19 років з меланою.
- Всі пацієнти з метастатичною меланою, діагностованою за наявності або при спостереженні віддалених наслідків.
- Пацієнти з гігантськими вродженими родимими плямами за підозри на злоякісну трансформацію.
- Пацієнти з ураженнями шкіри невизначеного злоякісного потенціалу.

Рекомендації для місцевих мультидисциплінарних груп з раку шкіри щодо обліку клінічних особливостей хвороби.

Див. документ Національного інституту охорони здоров'я та клінічного вдосконалення «Покращання наслідків для людей із раком шкіри, в тому числі й з меланою», лютий 2006, опубліковано на <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10901/28906/28906.pdf>.

Рекомендації з скринінгу та спостереження пацієнтів високого ризику

- Пацієнтам із помірним підвищенням ризику меланою необхідна консультація з цього приводу та інструктаж щодо самообстеження. Це також стосується пацієнтів з атипичним фенотипом родимок, які вже раніше мали меланому та реципієнти пересаджених органів (рівень Аа, ступінь В).
- Найвищий ризик меланою у пацієнтів з гігантськими вродженими пігментованими родимками, тому для них вимагається тривале спостереження віддалених наслідків (рівень ІІа, ступінь В).
- Осіб, в родинному анамнезі яких є три або більше випадки меланоми або раку підшлункової залози, необхідно направляти на консультацію до клінічного генетика або в спеціалізовані дерматологічні служби. Цю рекомендацію також можна поширити на осіб, в родинному анамнезі яких лише два випадки вказаних захворювань, особливо якщо один з них це множинна первинна меланома або родимка з атипичним фенотипом (рівень ІІа, ступінь В).

Вимоги до мікроскопії меланоми

Основні

- Виразковість;
- Гістологічний підтип;

- Товщина;
- Границі видалення;
 - Мітотичне число;
 - Патологічна стадія.

Бажані:

- Рівень інвазії в дерму;
- Т-лімфоцити, що інфільтрують пухлину;
- Периневральна інвазія;
- Фаза росту;
- Лімфатична або судинна інвазія;
- Мікросателіти.

Границі широкого хірургічного витину первинної меланоми

Товщина за Бреслау

Бокові границі витину до м'яза або м'язової фасції

In situ

5 мм границя до забезпечення повного гістологічного витину

< 1 мм

1 см

1,01 – 2 мм

1-2 см

2,01 – 4 мм

2-3 см

> 4 мм

3 см

Класифікаційні дослідження стадії меланоми.

- Пацієнтам з меланомою I, II та III стадій для рутинної класифікації загалом не показана візуалізація та інші подібні методи через низьку ймовірність вірно-позитивного та високу частоту хибно-позитивних результатів (рівень IIa, ступінь E).
- Пацієнтам з меланомою IIb або IIIc стадії після огляду СШБПГ перед операцією призначають візуалізацію комп'ютерною томографією голови, грудної клітки, черевної

порожнини та тазу (рівень IIa, ступінь A).

- Пацієнтам з меланомою IV стадії візуалізацію призначають відповідно до клінічної потреби та висновків огляду СШБПГ. Також вимірюють рівень лактатдегідрогенази (рівень III, ступінь A).

Рекомендації з лікування пацієнтів з клінічно негативними лімфовузлами

- Елективне видалення лімфовузлів недоцільне.
- При меланомі ІВ стадії і вище необхідність у БСЛВ визначається фахівцями спеціалізованих мультидисциплінарних груп з раку шкіри.
- Пацієнтам пояснюють концепцію БСЛВ як процедури визначення стадії пухлини, яка не має будь-якої доведеної терапевтичної цінності.
- Також пояснюють хірургічні ризики БСЛВ, можливість отримання хибно-негативного результату.

Рекомендації для локо-регіональної рецидивної меланоми

- Всіх таких пацієнтів має лікувати спеціалізована мультидисциплінарна група з раку шкіри.
- Перед проведенням формального витину блоку беруться зразки з лімфовузлів з клінічними підозрами на меланому за допомогою пункційної аспіраційної цитології (ПАЦ). Якщо незважаючи на наявність лімфоцитів ПАЦ дає негативний результат, і підозри зберігаються, виконують відкриту або колонкову біопсію.
- Перед витинком лімфовузлів, який має проводити виключно фахівець відповідної спеціалізації, необхідно якомога швидше встановити стадію пухлини за допомогою КТ сканування.
- Лікування локо-регіональних рецидивів на кінцівках носить полегшувальний характер. Можуть розглядатися варіанти хірургічного витину, CO₂ лазеру або ізольованої перфузії чи вливання до кінцівки.

Рекомендації для метастатичної меланоми

- Всіх таких пацієнтів мають лікувати фахівці Спеціалізованої мультидисциплінарної групи з раку шкіри.
- Хірург має розглядати можливість олігометастатичного перебігу хвороби в шкіру, мозок та кишечник, а також попередити біль та виразковість.
- При лікуванні метастазів полегшувальну роль може мати рентгенотерапія.
- Стандартною є хіміотерапія дакарбазином, хоча вона має лише полегшувальне значення.
- Для пацієнтів з IV стадією меланоми розглядають можливість залучення до участі в клінічних випробуваннях.

Рекомендації стосовно вагітності, контрацепції та замісної гормональної терапії

Вагітність при меланомі

Пероральні контрацептиви

Замісна гормональна терапія

- Прогноз не погіршується;
- Відсутність зростання ризику негативного наслідку як для матері, так і для дитини.
- При IV стадії хвороби можливі метастази в плаценту.
 - Відсутність зростання ризику меланоми.
- Відсутність зростання ризику меланоми.
- Прогноз не погіршується.

Спостереження віддалених наслідків меланоми.

- Пацієнти з меланомою *in situ* не потребують спостереження віддалених наслідків.
- У пацієнтів з стадією ІА меланоми спостереження віддалених наслідків має передбачати 2-4 огляди протягом 12 місяців із наступним припиненням спостереження.
- Пацієнтів із стадією ІВ-ІІА меланоми спостерігають раз на 3 місяці перші 3 роки і потім кожні 6 місяців у наступні 5 років.
- Пацієнтів з ІІВ-ІІС або операбельною ІV стадією меланоми спостерігають раз на 3 місяці перші 3 роки, потім кожні 6 місяців у наступні 5 років і раз на рік у наступні 10 років.
- Пацієнтів з неоперабельною ІV стадією меланоми спостерігають відповідно до їх клінічних потреб.