

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

*Кокушкин К.А., Костин А.А., Давыдовская М.В., Кобзева Н.В.,
Ермолаева Т.Н., Клабукова Д.Л., Ермолаева А.Д., Крысанова В.С.,
Полякова К.И., Полякова В.И.*

КЛИНИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ лекарственной терапии меланомы кожи (код по МКБ-10 – С43)

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Красногорск, 2021

УДК 614.2:616-006.81

ББК 55.6

К49

Организация – разработчик: государственное бюджетное учреждение Московской области «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области»

Методические рекомендации разработаны на основании «Клинико-технологического алгоритма лекарственной терапии меланомы кожи (код по МКБ-10 – С43)», утвержденного Министерством здравоохранения Московской области

Составители:

Кокушкин К.А., Костин А.А., Давыдовская М.В., Кобзева Н.В., Ермолаева Т.Н., Клабукова Д.Л., Ермолаева А.Д., Крысанова В.С., Полякова К.И., Полякова В.И.

Эксперты:

Бяхов М.Ю. - заведующий Центром амбулаторной онкологической помощи ЦГКБ г. Реутов
Шикина В.Е. - заместитель директора по онкологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

К49 Клинико-технологический алгоритм лекарственной терапии меланомы кожи (код по МКБ-10 – С43). Методические рекомендации. — М. Издательство Перо, 2021. — 130с.

ISBN 978-5-00189-805-4

Предназначение:

Данный клинико-технологический алгоритм предназначен для организаторов здравоохранения, руководителей медицинских организаций, врачей-онкологов, врачей общей практики, врачей-терапевтов, клинических фармакологов.

Авторы несут персональную ответственность за предоставленные данные в клинико-технологическом алгоритме.

УДК 614.2.:616-006.81

ББК 55.6

ISBN 978-5-00189-805-4

© Государственное бюджетное учреждение Московской области «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», 2021

© Коллектив авторов, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ТАБЛИЦ И СХЕМ.....	5
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	8
ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ	9
Определения	9
Эпидемиология.....	9
Этиология	10
Прогноз	12
Классификация.....	13
Стадирование.....	21
Диагностика.....	22
Цели и общие принципы лечения	29
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ	30
Основные принципы хирургического лечения в зависимости от стадии процесса	30
Виды оперативных хирургических вмешательств.....	31
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	34
Общие принципы	34
Локальные стадии заболевания (I–II).....	35
Резектабельная меланома кожи III стадии.....	36
Метастатическая меланома.....	36
ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ.....	36
Адьювантная медикаментозная терапия меланомы кожи II и III стадии	37
Таргетная терапия нерезектабельной ПС/D и метастатической меланомы	41
Химиотерапия нерезектабельной ПС/D и метастатической меланомы	49
Местная/топическая терапия	50
ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ	50
НОРМАТИВНО-ПРАВОВЫЕ ДОКУМЕНТЫ.....	52
СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ.....	54
Профилактика и лечение тошноты и рвоты у онкологических больных	54
Лечение анемии при злокачественных новообразованиях	60
Коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии.....	75

Профилактика и лечение тромбозмболических осложнений у онкологических больных.....	70
Коррекция гепатотоксичности противоопухолевой терапии.....	75
Профилактика и лечение патологии костной ткани с использованием остеомодифицирующих агентов.....	79
Коррекция нефротоксичности противоопухолевых препаратов	81
Лечение дерматологических реакций у пациентов, получающих проти- воопухолевую лекарственную терапию	95
Коррекция фебрильной нейтропении у онкологических пациентов....	103
РЕАБИЛИТАЦИЯ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	111
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	116

СПИСОК ТАБЛИЦ И СХЕМ

Таблица 1 – Эпидемиология меланомы в мире (2020 г), России (2019 г) и Московской области (2019 г)	10
Таблица 2 – Показатели пяти- и десятилетней выживаемости при меланоме различных стадий.....	12
Таблица 3 – Кодирование меланом по МКБ-10.....	13
Таблица 4 – Международная гистологическая классификация меланоцитарных опухолей.....	15
Таблица 5 – Стадирование меланомы кожи по системе UICC/AJCC TNM (8 пересмотр, 2017 год)	17
Таблица 6 – Группировка по стадиям меланомы кожи.....	21
Таблица 7 – Перечень и принципы диагностических мероприятий для выявления меланомы	22
Таблица 8 – План обследования в зависимости от результатов биопсии пигментного новообразования кожи и клинического осмотра.....	27
Таблица 9 – Режимы адьювантной терапии меланомы в зависимости от стадии.....	38
Таблица 10 – Режимы применения ИПК BRAF и MEK.....	43
Таблица 11 – Режимы применения МКА-блокаторов PD1 и CTLA4...45	
Таблица 12 – Режим применения ипилимумаба при меланоме кожи ..46	
Таблица 13 – Режим применения иматиниба при меланоме кожи.....47	
Таблица 14 – Режимы химиотерапии, применяемые для лечения метастатической меланомы.....	49
Таблица 15 – График обследований пациентов с меланомой кожи51	
Таблица 16 – Стандарты и порядки оказания медицинской помощи пациентам с меланомой.....	52
Таблица 17 – Связанные документы при оказании медицинской помощи пациентам с меланомой.....	53
Таблица 18 – Профилактика тошноты и рвоты при многодневной химиотерапии с высоким риском эметогенности	54
Таблица 19 – Профилактика тошноты и рвоты при высокоэметогенной однодневной химиотерапии	55
Таблица 20 – Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при умеренно эметогенной однодневной химиотерапии	56
Таблица 21 – Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при низкоэметогенной однодневной химиотерапии.....	57
Таблица 22 – Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении лучевой терапии	58

Таблица 23 – Терапия неконтролируемой тошноты и рвоты.....	59
Таблица 24 – Рекомендуемые дозы эритропоз-стимулирующих препаратов и принципы их коррекции у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию.....	61
Таблица 25 – Рекомендуемые режимы внутривенного введения препаратов железа.....	62
Таблица 26 – Препараты витаминов, дополнительно рекомендованные для лечения анемии у онкологических пациентов.....	63
Таблица 27 – Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой лекарственной терапии.....	64
Таблица 28 – Рекомендуемые меры профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений при проведении противоопухолевой лекарственной терапии.....	66
Таблица 29 – Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых для лечения острого тромбоза.....	70
Таблица 30 – Рекомендуемые прямые оральные антикоагулянты для лечения венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных.....	72
Таблица 31 – Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в процессе противоопухолевой терапии.....	73
Таблица 32 – Показания и противопоказания для имплантации кавафилтра онкологическим больным.....	74
Таблица 33 – Антикоагулянты, рекомендуемые в послеоперационном периоде.....	75
Таблица 34 – Частота развития ЛПП при использовании основных противоопухолевых препаратов.....	76
Таблица 35 – Основные режимы применения ОМА у онкологических пациентов.....	80
Таблица 36 – Препараты, обладающие нефротоксическим действием.....	81
Таблица 37 – Варианты нефропатий, вызываемых противоопухолевыми препаратами.....	82
Таблица 38 – Нефротоксичность некоторых лекарственных препаратов и методы ее профилактики и лечения.....	84
Таблица 39 – Виды дерматологических реакций при проведении противоопухолевой лекарственной терапии.....	95
Таблица 40 – Рекомендуемые меры медикаментозной профилактики дерматологических осложнений.....	98
Таблица 41 – Рекомендуемые варианты медикаментозного лечения дерматологических осложнений.....	99

Таблица 42 – Антибиотикотерапия инфекционных осложнений и фебрильной нейтропении.....	103
Таблица 43 – Рекомендуются гранулоцитарные колониестимулирующие факторы.....	106
Приложение 1 – Рекомендуются алгоритмы лечения меланомы кожи.....	116
Приложение 2 – Лекарственные препараты, используемые при химиотерапии меланомы кожи.....	120
Приложение 3 – Лекарственные препараты, используемые при таргетной терапии меланомы кожи.....	122
Приложение 4 – Лекарственные препараты, используемые при иммунотерапии меланомы кожи.....	124
Приложение 5 – Лекарственные препараты, используемые при сопроводительной или поддерживающей терапии меланомы кожи....	126

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланин-аминотрансфераза
АСТ – аспаргат-аминотрансфераза
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ЗНО – злокачественные новообразования
Гр – грей
Г-КСФ – гранулоцитарные колоние-стимулирующие факторы
ИПК – ингибитор протеинкиназы
ИФН – интерферон
КТ – компьютерная томография
ЛП – лекарственный препарат
ЛТ – лучевая терапия
ЛУ – лимфатический узел
МАР – митогенактивируемая протеинкиназа
МКА – моноклональное антитело
МРТ – магнитно-резонансная томография
НДКТ – низкодозовая компьютерная томография
ОВ – общая выживаемость
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ХТ – химиотерапия
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭКГ – электрокардиография
BRAF – цитозольная серин/треониновая протеинкиназа, продукт протоонкогена B-Raf
с-Kit – рецепторная тирозинкиназа, продукт гена KIT, известная как рецептор фактора роста тучных и стволовых клеток (SCFR) или белковая тирозинкиназа Kit (CD117)
CTLA4 (англ. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) – антиген (гликопротеин) цитотоксических Т-лимфоцитов 4-го типа, также известен как CD152
EGFR (англ. epidermal growth factor receptor) – рецептор эпидермального фактора роста
IGRT (англ. image guided radiation therapy) – вид лучевой терапии с визуальным контролем
IMRT (англ. intensity-modulated radiation therapy) – вид лучевой терапии с модулированной интенсивностью дозы
IORT (англ. intraoperative radiation therapy) – контактная лучевая терапия, источник излучения контактирует с мишенью облучения, производится интраоперационно
МЕК (англ. MAPK/ERK kinase) – внутриклеточная протеинкиназа, известная как MAPK/ERK киназа
PD-1 / PD-L1 (англ. programmed cell death 1 / programmed cell death 1 ligand) – мембранный белок программируемой смерти клеток / его лиганд
SBRT (англ. stereotactic body radiotherapy) – стереотаксическая радиохирurgia немозговых опухолей
SRS (англ. stereotactic radiosurgery) – стереотаксическая радиохирurgia (головного мозга)
VMAT (RapidArc) (англ. volumetric modulated arc therapy) – объемная модулированная лучевая терапия

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Определения

Меланома – злокачественная нейроэктодермальная опухоль, развивающаяся из меланоцитов (пигментных клеток, продуцирующих меланин), при которой размер первичного очага не определяет степень тяжести и распространенности заболевания. Для меланомы характерно накопление меланина в клетках опухоли, однако редко могут встречаться и беспигментные меланомы.

Злокачественная меланома кожи составляет 1-4% всех онкологических заболеваний. На долю меланомы приходится около 4% от всех форм рака кожи, однако она является причиной 80% смертей в группе злокачественных новообразований (ЗНО) кожи. Помимо меланомы кожи, составляющей более 90%, существуют также внекожные формы опухоли, к которым относят меланому слизистых (желудочно-кишечный тракт, гениталии, полость носа и носовые пазухи), оболочек головного и спинного мозга, глаза. В связи с выраженным преобладанием в структуре меланомы кожной формы последняя является наиболее изученной с точки зрения прогноза и возможностей лечения.

Эпидемиология

Заболеваемость и смертность от меланомы среди лиц со светлой кожей обратно коррелирует с географической широтой проживания и дозой ультрафиолетового облучения, формируя так называемый градиент широты. Наиболее высокие показатели заболеваемости и смертности меланомой отмечаются в развитых странах с высоким уровнем жизни: Австралии и Новой Зеландии, странах Северной Америки, Западной и Северной Европы.

В последние десятилетия отмечается рост заболеваемости меланомой кожи в различных странах, в т.ч. и в России. Среднегодовой темп прироста заболеваемости меланомой кожи в РФ за период с 2009 по 2019 годы составил 2,6%, а общий прирост заболеваемости за данное десятилетие составил 30,37%. В структуре онкологической заболеваемости она занимает 1,7% у мужчин и 2,1% у женщин (данные за 2019 г). Однако по сравнению с некоторыми западными странами заболеваемость меланомой кожи в России остается не очень высокой: в 2019 г. стандартизованные показатели заболеваемости составили 4,86 больных на 100 тыс. мужского населения и 5,06 больных на 100 тыс. женского населения. Средний возраст больных с впервые в жизни установленным

диагнозом составил 61,9 лет. В Московской области абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов меланомы кожи в 2019 г. составило 298 и 355 среди мужчин и женщин, соответственно.

Несмотря на визуальную локализацию данного ЗНО, в России отмечается высокий показатель запущенности при диагностике меланомы кожи – 17,8% в 2019 г. (2018 г. – 19,1%). Средний возраст умерших с данным диагнозом составил 65,3 года. В 2019 г. стандартизованный показатель смертности от меланомы кожи составил 1,66 больных на 100 тыс. мужского населения и 1,19 больных на 100 тыс. женского населения. В Московской области в 2019 г. от данного ЗНО умерло 80 мужчин и 104 женщины.

Некоторые эпидемиологические данные по меланоме кожи в мире, России и Московской области за 2019-2020 гг. приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Эпидемиология меланомы в мире (2020 г), России (2019 г) и Московской области (2019 г)

Регион	Общее число новых случаев (% в структуре ЗНО)	Кумулятивный риск в возрасте 0-74 года, %	Стандартизованный по возрасту коэффициент, на 100 тыс. населения
Заболеваемость			
В мире	324 635 (1,68%)	0,37	3,40
В РФ	11 961 (1,87%)	0,56	4,89
В Московской области	653 (2,33%)	–	5,17
Смертность			
В мире	57 043 (0,57%)	0,06	0,56
В РФ	3 594 (1,22%)	–	1,37
В Московской области	184 (1,37%)	–	1,30

Этиология

К основным факторам риска развития меланомы относятся:

- **Воздействие ультрафиолетового облучения:**

– солнечные ожоги в любой период жизни, особенно с образованием волдырей и в детском возрасте (один случай солнечного ожога с

образованием пузырей в детстве увеличивает шанс развития меланомы в дальнейшем более, чем в два раза);

- периодическое или спорадическое воздействие облучения высокой интенсивности, например, применение псоралена и УФА (ПУ-ВА-терапия, часто используется для лечения псориаза, атопического дерматита, витилиго и грибковидного микоза), УФБ, солярия;

- хроническое воздействие ультрафиолетового излучения.

- **Фенотипические характеристики (по уменьшению их значимости):**

- предшествующая меланома в личном анамнезе (у 5–15% пациентов развиваются множественные первичные очаги новообразования; примерно у половины из этих пациентов рецидив опухоли отмечается в течение первого года после впервые установленного диагноза);

- меланома в семейном анамнезе (доля пациентов с семейными случаями меланомы составляет 10–15% от числа всех пациентов с меланомой; наличие меланомы у родственника первой линии увеличивает риск развития в 2 раза, а наличие меланомы у трех и более родственников первой линии увеличивает риск в 35–70 раз);

- светлая кожа, невозможность формирования загара, тенденция к образованию солнечных ожогов или веснушек, а также голубые или зеленые глаза, рыжие или светлые волосы (1 и 2 фототипы кожи по Фицпатрику);

- большое число типичных невусов (>100 у взрослых и >50 у детей) и/или >10 диспластических невусов у пациентов любого возраста;

- наличие крупного или гигантского врожденного невуса;

- герминальные мутации в генах регуляции клеточного цикла CDKN2A и CDK4 (в 20–40% случаев ответственны за развитие семейной меланомы кожи); амплификации и мутации в гене гомеостаза меланоцитов MITF и других; однонуклеотидные полиморфизмы ряда низкопенетрантных генов, в частности гена рецептора меланокортина 1 MC1R (наличие некоторых SNIP-вариантов MC1R в половых клетках повышает риск развития меланомы в общей популяции в 2-4 раза); активирующие соматические мутации в гене BRAF (обнаруживаются приблизительно у 50% пациентов с кожной меланомой); мутации NRAS (обнаруживаются в 15–20% случаев); соматические мутации, в т.ч. SNIP, или амплификация гена KIT (встречаются с частотой 28% при вызванной инсоляцией меланоме, а рецептор KIT экспрессируется на ранних стадиях более чем в 50% случаев меланомы); мутации в гене BRCA2 (риск развития повышен в 2,6 раза).

- пигментная ксеродерма (меланома кожи развивается в 22% случаев);
- наличие в анамнезе актинического кератоза или рака кожи, не относящегося к меланоме;
- иммуносупрессия (по некоторым данным, иммуносупрессия сопровождается увеличением заболеваемости кожной меланомой в 1,5–5 раз).

Прогноз

Прогноз при меланоме зависит от многих факторов (стадия процесса, возраст, пол, локализация первичного очага и др.).

- **Основной фактор – первоначальная стадия заболевания.**

Прогноз и выживаемость ухудшаются с увеличением стадии. На стадиях I, II у 90% пациентов выживаемость составляет от 5 до 10 лет. На стадии III общая 5-летняя выживаемость составляет от 38% до 78%. Выживаемость значительно ниже у пациентов с меланомой с клинически выраженным макроскопическими узлами по сравнению с выживаемостью пациентов с микроскопическими узлами. После обнаружения отдаленных метастазов (стадия IV), средняя выживаемость без лечения составляет примерно от 6 до 9 месяцев. Применение методов таргетной и иммунотерапии позволяет продлить выживаемость до 2 лет с достижением относительно длительного контроля над распространением опухоли.

В таблице 2 представлены прогностические показатели 5- и 10-летней выживаемости больных с меланомой в зависимости от стадии заболевания по данным American Cancer Society.

Таблица 2 – Показатели пяти- и десятилетней выживаемости при меланоме различных стадий

Стадия	5-летняя выживаемость, %	10-летняя выживаемость, %
IA	97	95
IB	92	86
IIA	81	67
IIB	70	57
IIC	53	40
IIIA	78	68
IIIB	59	43
IIIC	40	24
IV	15-20	10-15

- **Вторичные факторы:**
 - возраст на момент постановки диагноза;
 - пол;
 - анатомическая локализация первичного очага опухоли;
 - митотическая активность опухоли;
 - наличие ангиолимфатической инвазии;
 - лимфоцитарная инфильтрация.

Классификация

Классификация по МКБ-10

По Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10) меланомы классифицируются в соответствии с органом первичного происхождения, как показано в таблице 3.

Таблица 3 – Кодирование меланом по МКБ-10

Код	Тип опухоли
Злокачественная меланома кожи (C43)	
C43.0	Злокачественная меланома губы
C43.1	Злокачественная меланома века, включая спайку век
C43.2	Злокачественная меланома уха и наружного слухового прохода
C43.3	Злокачественная меланома других и неуточненных частей лица
C43.4	Злокачественная меланома волосистой части головы и шеи
C43.5	Злокачественная меланома туловища (включая кожу перианальной области, ануса и пограничной зоны, грудной железы)
C43.6	Злокачественная меланома верхней конечности, включая область плечевого сустава
C43.7	Злокачественная меланома нижней конечности, включая область тазобедренного сустава
C43.8	Злокачественная меланома кожи, выходящая за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C43.9	Злокачественная меланома кожи неуточненная

Меланома слизистых оболочек	
C00–C14	ЗНО губы, полости рта и глотки
C15–C26	ЗНО органов пищеварения
C30–C32	ЗНО полости носа и среднего уха, ЗНО придаточных пазух, ЗНО гортани
C51–C53	ЗНО женских половых органов
C60.9	ЗНО полового члена неуточненной локализации
Метастазы меланомы без выявленного первичного очага	
C77.0– C77.9	Вторичное и неуточненное ЗНО лимфатических узлов (для случаев впервые выявленных метастазов меланомы в лимфатические узлы без выявленного первичного очага)
C78	Вторичное ЗНО органов дыхания и пищеварения
C79	Вторичное ЗНО других локализаций
Меланома <i>in situ</i>	
D03.0	Меланома <i>in situ</i> губы
D03.1	Меланома <i>in situ</i> века, включая спайку век
D03.2	Меланома <i>in situ</i> уха и наружного слухового прохода
D03.3	Меланома <i>in situ</i> других и неуточненных частей лица
D03.4	Меланома <i>in situ</i> волосистой части головы и шеи
D03.5	Меланома <i>in situ</i> туловища
D03.6	Меланома <i>in situ</i> верхней конечности, включая область плечевого пояса
D03.7	Меланома <i>in situ</i> нижней конечности, включая тазобедренную область
D03.8	Меланома <i>in situ</i> других локализаций
D03.9	Меланома <i>in situ</i> неуточненной локализации

Гистологическая классификация

Международная гистологическая классификация меланоцитарных опухолей кожи, утвержденная ВОЗ в 2018 г, приведена в таблице 4.

Таблица 4 – Международная гистологическая классификация меланоцитарных опухолей

Код	Гистологический тип опухоли
Меланоцитарные опухоли кожи, эпизодически подвергающейся солнечному воздействию	
8743/3	меланома на коже с низким кумулятивным солнечным повреждением (поверхностно-распространяющаяся меланома)
8742/0	простое лентиго и лентигозный меланоцитарный невус
8740/0	пограничный невус
8760/0	сложный невус
8750/0	дермальный невус
8727/0	диспластический невус
8720/0	пятнистый невус (nevus spilus)
	невус особых локализаций (молочной железы, подмышечной области, волосистой части головы и уха)
8723/0	гало-невус
8720/0	невус Мейерсона
	рецидивирующий невус
8720/0	глубокопенетрирующий невус
8780/1	пигментированная эпителиодная меланцитома
8720/0	комбинированный невус, включая невус/меланцитому с инактивацией VAP1
Меланоцитарные опухоли, возникающие на коже, подвергаемой хронической инсоляции	
8742/3	меланома по типу злокачественного лентиго
8745/3	десмопластическая меланома
Спицидные опухоли	
8770/3	злокачественная опухоль Спитц (Спитц-меланома)
8770/0	Спитц-невус
8770/0	пигментированный веретенчатый невус (невус Рида)
Меланоцитарные опухоли, возникающие на коже акральной локализации	
8744/3	акральная меланома

8744/0	акральный невус
Меланоцитарные опухоли гениталий и слизистых оболочек	
8720/3	меланомы слизистых оболочек (гениталии, полость рта, пазухи носа)
8746/3	лентиго-меланома слизистых оболочек
8721/3	узловая меланома слизистых оболочек
8720/0	генитальный невус
Меланоцитарные опухоли, происходящие из голубого невуса	
8780/3	меланома из голубого невуса
8780/0	голубой невус, без дополнительного уточнения
8790/0	клеточный голубой невус
	монгольское пятно
	невус Ито
	невус Ота
Меланоцитарные опухоли из врожденных невусов	
8761/3	меланома из гигантского врожденного невуса
8761/0	врожденный меланоцитарный невус
8762/1	пролиферативные узелки во врожденном невусе
Меланоцитарные опухоли глаза	
	увеальная меланома
8771/3	эпителиодноклеточная меланома
8773/3	веретенноклеточная меланома, тип А
8774/3	веретенноклеточная меланома, тип В
	меланома конъюнктивы
8720/3	меланома, без дополнительного уточнения
8720/2	конъюнктивальный первичный приобретенный меланоз с атипией / меланома <i>in situ</i>
8720/0	конъюнктивальный невус
Узловая, невоидная и метастатическая меланома	
8721/3	узловая меланома
8720/3	невоидная меланома
8720/6	метастатическая меланома

TNM Классификация

В настоящее время классификация меланомы кожи проводится по системе TNM Объединенного американского комитета по раку (UICC/AJCC, 8-е изд., 2017 г), отражающая следующие характеристики: Т – первичная опухоль, N – метастазы в регионарные лимфатические узлы и M – метастазы отдаленные. Описание критериев T, N, M приведено в таблице 5.

Таблица 5 – Стадирование меланомы кожи по системе UICC/AJCC TNM (8 пересмотр, 2017 год)

Критерий Т	Толщина опухоли по Бреслоу	Изъязвление первичной опухоли
Критерий Т. Первичная опухоль		
Тх: толщина первичной опухоли не может быть определена (например, при удалении опухоли кюретажем, бритвенной биопсии или частичной регрессии меланомы)	Не применимо	Не применимо
Т0: нет признаков первичной опухоли (например, не выявлен первичный очаг или полная регрессия меланомы)	Не применимо	Не применимо
Тis: меланома <i>in situ</i> (уровень инвазии по Кларку I) (атипическая меланоцитарная гиперплазия, тяжелая меланоцитарная дисплазия, неинвазивная злокачественная опухоль)	Не применимо	Не применимо
Т1	≤1,0 мм	Неизвестно или не определено
Т1а	<0,8 мм	Без изъязвления

T1b	<0,8 мм	С изъязвлением
	0,8 – 1,0 мм	С изъязвлением или без
T2	>1,0 мм и ≤2,0 мм	Неизвестно или не определено
T2a	>1,0 мм и ≤2,0 мм	Без изъязвления
T2b	>1,0 мм и ≤2,0 мм	С изъязвлением
T3	>2,0 мм и ≤4,0 мм	Неизвестно или не определено
T3a	>2,0 мм и ≤4,0 мм	Без изъязвления
T3b	>2,0 мм и ≤4,0 мм	С изъязвлением
T4	>4,0 мм	Неизвестно или не определено
T4a	>4,0 мм	Без изъязвления
T4b	>4,0 мм	С изъязвлением
Критерий N. Регионарные лимфатические узлы		
Критерий N (соответствует pN)	Кол-во пораженных лимфатических узлов	Транзитные, сателлитные или микросателлитные метастазы*
Nx	регионарные ЛУ не могут быть оценены	Не применимо
N0	нет признаков поражения регионарных ЛУ	Отсутствуют
N1	один пораженный регионарный ЛУ ИЛИ наличие транзитных, сателлитных или микросателлитных метастазов	
N1a	один пораженный клинически не определяемый регионарный ЛУ (т.е. выявленный по данным биопсии сторожевого лимфоузла)	Отсутствуют
N1b	один пораженный клинически определяемый регионарный ЛУ	Отсутствуют

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

N3c	два или более клинически не определяемых или определяемых регионарных ЛУ, или конгломераты регионарных ЛУ	Присутствуют
Критерий М. Отдаленные метастазы		
Критерий М	Анатомическая локализация метастазов	Уровень лактатдегидрогеназы в крови
M0	нет признаков отдаленных метастазов	Не применимо
M1	есть отдаленные метастазы	
M1a	отдаленные метастазы в кожу, мягкие ткани (включая мышечную) и/или нерегионарные ЛУ	Не указан или не определен
M1a (0)		Не повышен
M1a (1)		Повышен
M1b	отдаленные метастазы в легкие с или без метастазов, соответствующих локализациям M1a	Не указан или не определен
M1b (0)		Не повышен
M1b (1)		Повышен
M1c	отдаленные метастазы во внутренние органы, за исключением ЦНС, с или без метастазов, соответствующих локализациям M1a и M1b	Не указан или не определен
M1c (0)		Не повышен
M1c (1)		Повышен
M1d	отдаленные метастазы в ЦНС	Не указан или не определен
M1d (0)		Не повышен
M1d (1)		Повышен

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

Классификация меланомы по уровню инвазии (по Clark) в настоящее время не применяется для стадирования заболевания.

Стадирование

Группировка меланомы по стадиям опухолевого процесса (I–IV стадии) также осуществляется согласно TNM-классификации (таблица 6).

Таблица 6 – Группировка по стадиям меланомы кожи

Стадия	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a/b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIС	T4b	N0	M0
IIIA	T1a/b-T2a	N1a или N2a	M0
IIIB	T0	N1b, N1c	M0
	T1a/b-T2a	N1b/c или N2b	M0
	T2b/T3a	N1a-N2b	M0
IIIC	T0	N2b, N2c, N3b или N3c	M0
	T1a-T3a	N2c или N3a/b/c	M0
	T3b/T4a	Любая категория N ≥ N1	M0
	T4b	N1a-N2c	M0
IIID	T4b	N3a/b/c	M0
IV	Любая T, Tis	Любая кат. N	M1

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

Диагностика

Диагностика меланомы кожи базируется на данных клинической картины, полученной при визуальном осмотре пациента и инструментальных методов исследования. Основные диагностические обследования и мероприятия для выявления меланомы, включенные в клинические рекомендации Минздрава РФ 2020 г, приведены в таблице 7.

Все диагностические исследования должны быть проведены до начала лечения.

Таблица 7 – Перечень и принципы диагностических мероприятий для выявления меланомы

Жалобы и анамнез:

- Сбор жалоб и анамнеза у пациента с целью выявления факторов риска и факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики.
- Необходимо обращать пристальное внимание на признаки, характерные для меланомы:
 - пигментное образование, характеризующееся быстрым ростом;
 - пигментное образование, характеризующееся изменением конфигурации границ;
 - пигментное образование с появлением в пределах образования разных цветовых оттенков;
 - зуд в области пигментного образования;
 - чувство жжения в области пигментного образования;
 - длительно не заживающая язва кожи;
 - болезненные и кровоточащие язвы, уплотнения, корки на поверхности кожи (особенно кожи головы, шеи);
 - уплотнение участка кожи;
 - красная кайма вокруг любого объемного образования.

Физикальное обследование:

- Основным методом, применяемым при клинико-анамнестическом анализе первичной меланомы кожи, является физикальный осмотр, проводимый онкологом или дерматологом. При осмотре следует руководствоваться классическим правилом ABCDE и обращать внимание на кожные образования с признаками малигнизации:
 - асимметрия пигментного пятна (A – asymmetry);
 - неровность границ (B – border);
 - неравномерность окраски (C – color);
 - диаметр более 6 мм (D – diameter);
 - быстрое изменение характеристик образования (E – evolution).

- При первом обращении пациента с жалобами на пигментное новообразование кожи расширить зону осмотра и оценить состояние всех кожных покровов и видимых слизистых оболочек, включая волосистую часть головы, ногтевые пластинки, кожу стоп и кистей, слизистые оболочки полости рта, половых органов и конъюнктивы в целях выявления других подозрительных новообразований кожи.
- Осмотр пациента с жалобами на пигментное новообразование кожи проводить врачам, имеющим навыки ранней диагностики ЗНО кожи (включая навыки дерматоскопии), с целью оценки всех кожных покровов и ЛУ и выявления подозрительных образований.
- В рамках осмотра пациента с жалобами на пигментное новообразование кожи использование эпилюминесцентной микроскопии (дерматоскопии) кожного покрова, ногтевых пластин, доступных для исследования участков слизистых оболочек, так как она повышает точность неинвазивной диагностики и уменьшает потребность в выполнении биопсии, но может быть рекомендована к применению только обученным этому методу специалистам.
- Для первичной диагностики меланомы применение последовательной (динамической) цифровой фотодерматоскопии у пациентов с подозрением на ЗНО кожи, которые не имеют специфических дерматоскопических критериев злокачественности.
- Включить в физикальное обследование также оценку состояния регионарных ЛУ у пациентов с подозрением на ЗНО кожи с целью исключения метастатического поражения регионарных ЛУ.
- По результатам анализа жалоб, анамнеза и данных физикального обследования пациента, а также в случае неоднозначности дерматоскопической картины или затруднений в интерпретации результатов на приеме принять решение о целесообразности биопсии новообразования с целью морфологической верификации диагноза и составления дальнейшего плана обследования и лечения.

Лабораторная диагностика:

- До морфологического подтверждения диагноза не рекомендуется проведение пациентам лабораторных диагностических исследований, если только интеркуррентная патология или общее состояние пациента не требует ее для безопасного проведения биопсии.
- При подтверждении диагноза при подготовке к проведению дальнейшего этапа лечения рекомендуется выполнять общий клинический и биохимический общетерапевтический анализы крови в целях оценки прогноза меланомы.

Инструментальное обследование:

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

- С целью оценки распространённости опухолевого процесса пациентам с клинической стадией ПА-IV после установления диагноза выполнить компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза для оценки состояния соответствующих органов. Внутривенное контрастирование следует проводить во всех случаях, если не выявлены противопоказания к введению йодсодержащих контрастирующих препаратов – в этом случае КТ с в/в контрастированием допускается заменить на магнитно-резонансную томографию (МРТ) с в/в контрастированием. Альтернативной может быть позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с фтордезоксиглюкозой в режиме «все тело».

- После установления диагноза для своевременного выявления метастазов:

- для выявления скрытых метастазов в отсутствие любых жалоб и симптомов выполнить диагностические исследования различного объема в зависимости от стадии заболевания, отражающей риск выявления регионарных и отдаленных метастазов;

- при наличии симптомов метастазирования провести инструментальные диагностические мероприятия (включая лучевую диагностику) в полном объеме вне зависимости от стадии заболевания;

- в целях выявления метастазов в ЛУ выполнить ультразвуковое исследование (УЗИ) регионарных ЛУ пациентам с 0-IV стадией;

- для исключения метастатического поражения головного мозга у пациентов с впервые выявленной меланомой ПБ-IV стадии (в течение 2 месяцев после морфологического подтверждения диагноза меланомы кожи стадии ПБ и выше или в течение 30 дней от момента установления диагноза метастатической меланомы) выполнить МРТ головного мозга с в/в контрастированием, за исключением случаев, когда проведение МРТ противопоказано, – в таких случаях исследование может быть заменено на КТ головного мозга с в/в контрастированием;

- при подозрении на метастатическое поражение костей скелета выполнить сцинтиграфию костей всего тела (остеосцинтиграфию) вне зависимости от клинической стадии.

- Пациентам с аноректальной локализацией меланомы выполнить колоноскопию для оценки распространенности опухолевого поражения со стороны слизистой оболочки с биопсией из очагов, подозрительных в отношении меланомы.
- С целью морфологического подтверждения метастатического процесса выполнить пациентам биопсию очагов метастазирования под контролем УЗИ или КТ при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения.

Иная диагностика:

- Для подтверждения диагноза, а также составления дальнейшего плана обследований и лечения на первом этапе рекомендуется использование эксцизионной биопсии подозрительного пигментного образования:
 - отступ от края пигментного образования не более 5 мм (приемлемый отступ – 1-3 мм);
 - обязательно иссечение пигментного образования на всю толщину кожи;
 - рекомендуется ориентировать разрезы кожи в направлении ближайшего лимфатического коллектора параллельно лимфатическим сосудам кожи (а не по кожным линиям или естественным складкам) так, чтобы повторное иссечение рубца (если оно потребуется) могло быть выполнено без затруднений;
 - может быть выполнена амбулаторно / в дневном стационаре / в круглосуточном стационаре.
- В случае подтверждения у пациента диагноза меланомы кожи рубец после биопсии иссечь с большим отступом в сроки до 4–8 недель в зависимости от гистологических характеристик опухоли с целью профилактики рецидива меланомы в области рубца.
- Провести прижизненное патолого-анатомическое исследование операционного материала, в заключении отразить следующие характеристики для определения стадии заболевания и прогноза.

Обязательные характеристики:

- определение максимальной толщины опухоли в миллиметрах по Бреслоу;
- определение уровня инвазии по Кларку;
- указание о наличии или отсутствии изъязвления первичной опухоли;
- определение митотического индекса (количество митозов на 1 мм²) при толщине опухоли до 1 мм включительно;

- оценка периферического и глубокого краев резекции на наличие опухолевых клеток;
- наличие транзиторных или сателлитных метастазов.

Дополнительные характеристики:

- локализация опухоли;
- наличие или отсутствие спонтанной регрессии;
- нейротропизм;
- десмоплазия;
- лимфоидная инфильтрация;
- гистологический подтип;
- ангиолимфатическая инвазия.

Молекулярно-генетические исследования:

- Пациентам с меланомой кожи, если диагностированы или заподозрены регионарные и отдаленные метастазы меланомы, и при метастазах меланомы без выявленного первичного очага выполнить молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене BRAF (экзон 15) в биопсийном материале (или ранее удаленных ЛУ, или первичной опухоли) – это может повлиять на выбор таргетного агента (ингибитора протеинкиназы) в лечении метастатического процесса.

- Пациентам с меланомой кожи при отсутствии мутации в гене BRAF выполнить молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах NRAS (экзон 3) и c-Kit (экзоны 8, 9, 11, 13, 14, 17, 18) в биопсийном (операционном) материале, если диагностированы или заподозрены отдаленные метастазы меланомы, – это может повлиять на выбор таргетного агента (ИПК) в лечении метастатического процесса.

- При меланоме слизистых оболочек, если диагностированы или заподозрены отдаленные метастазы меланомы, выполнить молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене c-Kit (экзоны 8, 9, 11, 13, 14, 17, 18) в биопсийном (операционном) материале; при отсутствии мутации в гене c-Kit рекомендуется выполнить молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене BRAF (экзон 15) в биопсийном материале – это может повлиять на выбор таргетного агента (ИПК) в лечении метастатического процесса.

Этапы проведения диагностических мероприятий при подозрении и/или выявлении меланомы кожи

1. Подозрение на ЗНО

Ответственный за назначение: врач общей практики, специалист амбулаторного звена.

Ранняя диагностика меланомы зависит главным образом от онкологической настороженности врачей первичного звена, которые должны обращать пристальное внимание на неспецифические признаки и жалобы пациента и признаки, характерные для меланомы (таблица 7). При наличии одного или нескольких специфических признаков обязательно назначение дальнейших диагностических исследований.

2. Консультация онколога

Ответственный за назначение: врач общей практики.

Выполняется оценка полученных результатов, проведение дифференциального диагноза, при необходимости консультации узких специалистов амбулаторного звена, формирование перечня обследований, необходимого перед консультацией онколога. Обследования проводятся в медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь.

3. Верификация диагноза, оценка распространенности и определение стадии

Ответственный за назначение: врач-онколог.

Для подтверждения диагноза меланомы, определения распространенности опухолевого процесса, а также составления дальнейшего плана обследований и лечения, используется эксцизионная биопсия подозрительного пигментного образования и морфологическое исследование биопсийного материала. В случае, если пациенту с тяжелой сопутствующей патологией показано проведение данной процедуры в условиях круглосуточного стационара, врач-онколог назначает перечень обследований, необходимый для госпитализации пациента. В таблице 8 представлен план обследования в зависимости от результатов биопсии пигментного новообразования кожи и клинического осмотра.

Таблица 8 – План обследования в зависимости от результатов биопсии пигментного новообразования кожи и клинического осмотра

Стадия	Физикальный осмотр	Инструментальная диагностика	Лабораторная диагностика	Биопсия сторожевого лимфатического узла	Молекулярно-генетические исследования
0, I	Да	1. УЗИ регионарных ЛУ;	Нет	Да (при толщине	Нет

		2. Лучевая диагностика не рекомендуется, если нет симптомов		опухоли 0,8 мм и более)	
IIА	Да	1. УЗИ регионарных ЛУ; 2. Лучевая диагностика в полном объеме	Нет	Да	Нет
IIВ, IIС, III	Да	1. УЗИ регионарных ЛУ; 2. Лучевая диагностика в полном объеме; 3. МРТ головного мозга с в/в контрастированием (для стадии III)	Общий клинический и биохимический анализы крови при необходимости	Да (для стадий IIВ, IIС)	Определение мутаций в гене BRAF (обязательно для стадии III)
IV	Да	1. УЗИ регионарных ЛУ; 2. Лучевая диагностика в полном объеме; 3. МРТ головного мозга с в/в контрастированием	1. Определение активности лактатдегидрогеназы в крови; 2. Общий клинический и биохимический анализы крови	Не применимо	Определение мутаций в гене BRAF обязательно (при меланоме кожи), при отсутствии мутации в гене BRAF – определение мутаций в гене c-KIT

4. Подготовка к онкоконсилиуму

Ответственный за назначение: врач онколог.

Задача данного этапа – принятие решения о тактике ведения пациента.

Перед онкологическим консилиумом при подтвержденном ЗНО онкологом в день повторного приема пациента назначается перечень исследований для оценки распространенности процесса и определения функционального состояния пациента. Исследования выполняются в медицинской организации, оказывающей первичную специализированную медико-санитарную помощь, в случае невозможности – в медицинской организации, оказывающей специализированную медицинскую помощь.

Цели и общие принципы лечения

Цель лечения: удаление опухоли кожи и вторично-измененных регионарных лимфоузлов (при их наличии).

На момент постановки диагноза приблизительно у 85% пациентов отмечается локализованный процесс, у 10% имеются регионарные метастазы, а у 5% наблюдаются отдаленные метастазы.

Меланома обычно рецидивирует предсказуемо: сначала появляется регионарное распространение, затем отдаленные очаги. Также признается, что меланома может распространяться, не затрагивая регионарные лимфоузлы путем прямой гематогенной диссеминации. Большинство рецидивов регистрируется в первые 5 лет после постановки диагноза. При этом лечение зависит от толщины опухоли и других прогностических факторов первичного очага. Тем не менее, рецидив может произойти в любое время. Частота поздних рецидивов в период после 10 лет с момента постановки диагноза составляет примерно от 1 до 5%.

Меланома известна своей склонностью к метастазированию практически в любой орган, и ее течение характеризуется быстрым изменением клинической ситуации. Меланома метастазирует в невисцеральные органы: отдаленные участки кожи / подкожную клетчатку, и отдаленные лимфатические узлы (примерно в половине случаев на IV стадии (42-57%)). Наиболее часто среди висцеральных органов меланома метастазирует в легкие (18-36%), печень (14-20%), мозг (12-20%), кости (11-17%) и ЖКТ (1-7%).

Выбор тактики ведения пациента зависит от каждой конкретной клинической ситуации (приложение 1): в зависимости от стадии, распространенности опухолевого процесса, наличия метастатического по-

ражения и индивидуальных особенностей тактика лечения меланомы кожи может варьировать.

Для оценки объективного ответа на лечение используются традиционные критерии (RECIST), а также разработаны модифицированные критерии на применение МКА блокаторов PD1 или CTLA4, которые допускают появление новых очагов (при отсутствии клинического ухудшения состояния пациента). При оценке эффекта учитывается также динамика биохимических и других лабораторных показателей. Дополнительными критериями ответа являются изменение функционального статуса пациента, уменьшение или исчезновение симптомов заболевания и изменение массы тела. Статус больного оценивают до начала лечения, в процессе и после его окончания по шкале ВОЗ (ECOG-WHO), представляющую собой модификацию шкалы Карновского. Для оценки эффекта лечения также особое значение имеет определение показателя качества жизни больных (Quality of Life – QoL), для оценки которого пользуются специальные анкеты, которые заполняются больными в процессе лечения.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое вмешательство рекомендуется рассматривать как основной метод радикального лечения больных меланомой кожи 0-III стадии (рекомендации Минздрава РФ 2020 г).

Основные принципы хирургического лечения в зависимости от стадии процесса

0 стадия – рекомендуется для определения толщины опухоли на первом этапе использовать эксцизионную биопсию пигментного образования с отступом от видимого края пигментной опухоли не более 0,5 см. В случае подтверждения диагноза меланомы кожи рубец после биопсии иссекается с большим отступом в сроки 4–8 нед.

Если эксцизионная биопсия не проводится из-за очевидности диагноза, установленного клинически, отступы от видимых краев опухоли не рекомендуется расширять более чем на 2 см, так как без точных знаний микростадии это будет приводить к излишним манипуляциям, связанным с закрытием послеоперационной раны (например, различным видам сложной пластики).

Локальные стадии заболевания (I-II) – радикальное иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей как основной этап лечения.

Выбор хирургического отступа формируется на основании результатов морфологического исследования, а именно толщины опухоли. В настоящее время при уже установленной стадии рекомендуется выполнять следующие отступы:

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

III стадия – представляет неоднородную группу (больные с резектабельными и нерезектабельными опухолями) с различными клиническими исходами: от пациентов с микроскопическими узловыми образованиями (IIIA) до пациентов с крупными узлами и транзиторными метастазами (IIIC). При резектабельной меланоме рекомендуется выполнить адекватное иссечение первичной опухоли (если не было выполнено ранее) и регионарную лимфоаденэктомию. При проведении лимфаденэктомии больным меланомой кожи III стадии рекомендуется выполнять максимально полное удаление клетчатки анатомической области, в лимфатических узлах которой выявлены метастазы меланомы (например, Ib-V клетчатки шеи (Ia – по показаниям), I-III уровни клетчатки подмышечной области, поверхностные и глубокие паховые лимфатические узлы).

IV стадия (любая pT любая N M1) – при компенсированном общем состоянии пациентов проводится комплексное лечение по индивидуальным схемам с применением химиотерапии, химиоиммунотерапии, таргетной терапии и иммунотерапии в обычных или модификациях, паллиативная лучевая терапия, или паллиативные хирургические вмешательства выполняются по показаниям или в связи с осложненным течением болезни.

Виды оперативных хирургических вмешательств

В стационаре показано проведение хирургического вмешательства, основные характеристики которого зависят от стадии и расположения опухоли.

- Меланома кожи *in situ* – отступ от краев опухоли по 0,5 см;
- Меланома кожи с толщиной опухоли ≤ 2 мм – отступ от краев опухоли по 1,0 см;
- Меланома кожи с толщиной опухоли более 2 мм – отступ от краев опухоли по 2,0 см;
- Опухоль удаляют с помощью веретенообразного разреза единым блоком с окружающей кожей и подкожной клетчаткой;

– Модифицированные варианты резекции с меньшими отступлениями возможны для сохранения функции органа при меланоме кожи пальцев или кожи ушной раковины.

Выбор метода обезболивания зависит от размера и локализации опухоли, допускается и удаление меланомы кожи под местной анестезией.

Мероприятия в амбулаторных условиях:

- Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи врач-онколог первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

- В случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онкологической помощи (первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение), биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в онкологический диспансер или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями.

Некоторые варианты оперативных хирургических вмешательств, оказываемых в стационарных условиях:

Экцизионная биопсия (если не была выполнена амбулаторно по каким-либо причинам).

Биопсия сторожевого лимфатического узла при толщине первичной опухоли более 0,8 мм по Бреслоу с целью правильного определения стадии заболевания, прогноза течения заболевания и определения показаний к адьювантной терапии. Биопсия сторожевого лимфатического узла проводится в специализированных учреждениях, укомплектованных оборудованием и имеющих обученный персонал.

Биопсия очагов метастазирования под контролем УЗИ или КТ – в случаях, когда и подтверждение принципиально меняет тактику лечения, с целью подтверждения метастатического процесса.

- Показания:

- при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ.

Иссечение меланомы

- Показания:

- меланома кожи I-IV стадии;

- закрытие обширных дефектов с помощью местных тканей и трансплантатов;
- аллергические реакции на местные анестетики;
- поливалентная аллергия.

Лимфодиссекция или альтернативно тщательное наблюдение за регионарным лимфоколлектором при помощи экспертного УЗИ

- Показания:

- метастатическое поражение лимфатических узлов.
- обнаружение микрометастазов в сторожевом лимфатическом узле.

Резекция метастатических очагов

- Показания:

- меланома кожи IV стадии у взрослых с солитарными отдаленными метастазами меланомы (в мягкие ткани, легкие, головной мозг и др.).

Пациентов с солитарными отдаленными метастазами меланомы (в мягкие ткани, легкие, головной мозг и др.) и хорошим соматическим статусом рекомендуется рассматривать в качестве кандидатов для радикального хирургического лечения, которое может обеспечить длительный безрецидивный период. Роль хирургии возрастает в связи с появлением для этой группы пациентов эффективной адъювантной терапии МКА-блокатором PD1 ниволумабом.

У пациентов с метастазами в головном мозге рекомендуется строить алгоритм лечения в ходе мультидисциплинарного консилиума с участием врача-нейрохирурга, врача-радиотерапевта и врача-онколога. Открытая хирургическая операция имеет преимущества перед стереотаксической радиохирургией у пациентов с симптомными очагами, а также бессимптомными очагами, расположенными в функционально незначимых частях мозга, размером более 3 см при ожидаемой продолжительности жизни (без учета влияния метастаза в головном мозге) более 3 мес.

Гипертермическая перфузия

- Показания:

- местно-распространенная нерезектабельная форма меланомы кожи и изолированное поражение конечности;
- нет ответа на стандартную терапию (ингибиторы BRAF или MEK, МКА-блокаторы PD1 или CTLA4).

- Противопоказания:

- тяжелые сопутствующие сердечно-сосудистые и легочные заболевания, а также печени и почек;
- инфекционные заболевания (ОРВИ, грипп, активный вирусный гепатит, открытые формы туберкулеза легких и др.);

- беременность;
- тяжелое состояние пациента, обусловленное опухолевым процессом (ECOG-4).

Пациентов с местно-распространенной нерезектабельной формой меланомы кожи и изолированным поражением конечности, не ответившим на стандартную терапию (ингибиторы BRAF или MEK, МКА-блокаторы PD1 или CTLA4), рекомендуется рассматривать в качестве кандидатов для проведения изолированной гипертермической перфузии конечности с мелфаланом.

Реконструктивно-пластические операции

- Показания:
 - Пострезекционные дефекты.
- Противопоказания:
 - отказ пациента;
 - тяжелые сопутствующие сердечно-сосудистые и легочные заболевания, а также печени и почек;
 - инфекционные заболевания (ОРВИ, грипп, активный вирусный гепатит, открытые формы туберкулеза легких и др.);
 - беременность;
 - тяжелое состояние пациента, обусловленное опухолевым процессом (ECOG-4).

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Общие принципы

- Рекомендуется прервать прием ингибиторов BRAF/MEK не менее чем за 3 дня до начала лучевой терапии и возобновить не ранее чем через 3 дня после окончания фракционированной лучевой терапии, а также как минимум за 1 день до начала стереотаксической радиохирургии (или радиотерапии) и возобновить через 1 день после ее завершения, поскольку имеются сведения о радиосенсибилизирующем эффекте BRAF и MEK ингибиторов и случаях выраженной висцеральной токсичности при их одновременном применении с лучевой терапией.

- Лучевая терапия может проводиться совместно с терапией МКА-блокаторами PD1 или CTLA4 без потери эффективности и повышения частоты нежелательных реакций, поскольку в настоящее время не существует убедительных данных, свидетельствующих об ухудшении переносимости лечения при одновременном проведении лучевой терапии и терапии МКА-блокаторами PD1 или CTLA4.

- На фоне лучевой терапии пациентам рекомендуется выполне-

ние комплекса ЛФК (аэробной нагрузки в сочетании с силовой), что позволяет проводить профилактику слабости и улучшает качество жизни на фоне лучевой терапии. Особенно проведение комплекса ЛФК полезно пациентам с костными метастазами, т.к. увеличивает плотность костной ткани и выносливость. Через 3 дня после начала лучевой терапии рекомендуется подключить низкоинтенсивную лазеротерапию на 3 дня в неделю для профилактики лучевого дерматита.

Локальные стадии заболевания (I–II)

Лечение локальной меланомы кожи

- Проведение локальной лучевой терапии в следующих режимах: 64–70 Гр за 32–35 фракций в течение 6–7 нед; 50,0–57,5 Гр за 20–23 фракции в течение 4–5 нед. рекомендуется в случае невозможности выполнения хирургического иссечения первичной опухоли из-за наличия выраженных сопутствующих заболеваний.

- Рутинное проведение предоперационной лучевой терапии как на регионарные лимфатические узлы, так и на область первичной опухоли не рекомендуется.

- Проведение адьювантной дистанционной лучевой терапии в следующих режимах: 60–64 Гр за 30–32 фракции в течение 6–7 нед; 48 Гр за 20 фракций в течение 4 нед. на зону первичной опухоли (послеоперационный рубец) рекомендуется, если после иссечения первичной опухоли в краях резекции обнаруживаются опухолевые клетки при инвазивной или десмопластической меланоме, а резекция не представляется возможной.

Лечение локальных стадий заболевания при меланоме слизистых оболочек

- При меланоме слизистых оболочек полости и придаточных пазух носа:

- при стадии T3–4a, N0 при выполнении пациентам оперативного вмешательства рекомендуется адьювантная лучевая терапия на область первичной опухоли (70–72 Гр на область резидуальной опухоли или 65–70 Гр на область высокого риска рецидива, например, ложе удаленной опухоли, 50–55 Гр на область низкого риска);

- при стадии T3–4a, N1 после выполнения оперативного вмешательства рекомендуется лучевая терапия на область первичной опухоли и зоны регионарного метастазирования (70–72 Гр на область резидуальной опухоли, 65–70 Гр на зоны высокого риска рецидива).

- При меланоме слизистых оболочек полости рта, ротоглотки, гортаноглотки и гортани:

– при стадии T3–4a, N0 и N1 после выполнения оперативного вмешательства рекомендуется лучевая терапия на область первичной опухоли и зоны регионарного метастазирования (70–72 Гр на область резидуальной опухоли, 65–70 Гр на зоны высокого риска рецидива и 50–55 Гр на зоны низкого риска рецидива).

Резектабельная меланома кожи III стадии

- Профилактическая послеоперационная лучевая терапия на область пораженного лимфоколлектора рекомендуется пациентам с высоким риском регионарного рецидива после радикальной лимфаденэктомии при отсутствии противопоказаний. При этом снижается риск регионарного рецидива у пациентов с высоким риском, но не оказывается влияния на общую выживаемость. Адьювантная дистанционная лучевая терапия проводится в следующих режимах: 50–66 Гр за 25–33 фракций в течение 5–7 нед; 48 Гр за 20 фракций в течение 4 нед.

- Использование новых методик дистанционной лучевой терапии, таких как IMRT, VMAT, позволяет снижать повреждение здоровых тканей.

- Проведение паллиативной лучевой терапии возможно при наличии нерезектабельных метастазов в регионарные лимфатические узлы на данную область в различных режимах лечения, например: 48 Гр за 20 фракций в течение 4 нед; 50 Гр за 20 фракций в течение 4 нед.

Метастатическая меланома

- При метастазах в регионарных лимфатических узлах и невозможности их хирургического удаления возможно проведение дистанционной лучевой терапии в различных режимах: 50 Гр за 20 фракций в течение 4 нед; 32 Гр за 4 фракции в течение 4 нед. Также может применяться режим лучевой терапии 30 Гр за 10 фракций в течение 2 нед.

- При симптомных метастазах в костях с обезболивающей целью рекомендуется проведение паллиативной лучевой терапии в одном из следующих режимов: 30 Гр за 10 фракций в течение 2 нед; 20 Гр за 5 фракций за 5–7 дней, 24 Гр за 6 фракций в течение 3 нед.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Для лекарственного лечения меланомы в зависимости от стадии заболевания в различных режимах применяются иммунотерапия, системная моно- или полихимиотерапия. При обнаружении мутаций в генах BRAF, c-KIT, NRAS используют таргетную терапию. Выбор того

или иного препарата, а также схемы лечения зависит от каждого конкретного случая.

Адьювантная лекарственная терапия показана пациентам со стадиями заболевания IIВ–III с высоким и промежуточным риском прогрессирования после радикального хирургического лечения, но без признаков метастазирования.

Основными показаниями к проведению системной терапии являются неоперабельные регионарные и отдаленные метастазы. В настоящее время в качестве терапии первой линии рекомендовано применение новых таргетных и иммунотерапевтических препаратов, второй и третьей линии – химиотерапевтических средств.

Тактика выбора лекарственной терапии меланомы представлена в приложении 1.

Адьювантная медикаментозная терапия меланомы кожи II и III стадии

Адьювантная лекарственная терапия показана пациентам с высоким и промежуточным риском прогрессирования после радикального хирургического лечения (т.е. больными со стадиями IIВ–III) без признаков макроскопических метастазов, но с высоким риском микроскопических метастазов, а также после полного удаления всех отдаленных метастазов (IV стадия) при отсутствии противопоказаний. Необходимо информировать пациента о потенциальных преимуществах и ограничениях данного метода лечения.

Для определения показаний к назначению адьювантной терапии рекомендуется оценить риск прогрессирования и смерти от меланомы кожи после радикального хирургического лечения. Для оценки риска рекомендуется использовать классификацию TNM AJCC/UICC 8 пересмотра, которая включает в себя основные прогностические факторы.

Основные принципы проведения адьювантной терапии (рекомендации Минздрава РФ 2020 г):

- Рекомендовано начинать адьювантную иммунотерапию в сроки не позже 3 месяцев с момента хирургического лечения после полного заживления послеоперационной раны. Не рекомендуется начинать адьювантное лечение в том случае, если с момента операции прошло более 3 месяцев, так как при начале адьювантной терапии в более отдаленные сроки ее эффективность не изучена.

- Не рекомендуется проводить адьювантную терапию больным

меланомой кожи благоприятного прогноза, имеющим низкий риск прогрессирования заболевания (IA, IB, IIA стадии).

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

- Не рекомендуется использовать химиотерапию в рутинной практике для адъювантного лечения меланомы кожи. По данным многочисленных международных исследований, применение химиотерапии в адъювантном режиме после радикального лечения меланомы кожи IIB–III стадии не приносит клинической пользы.

- При удовлетворительной переносимости (и отсутствии признаков прогрессирования основного заболевания) максимальная рекомендуемая длительность адъювантного лечения составляет 12 месяцев.

- У пациентов с IIB и III стадией заболевания возможно применение низкодозных и высокодозных адъювантных режимов на основе интерферона (таблица 9).

- Для пациентов, радикально оперированных по поводу отдаленных метастазов меланомы кожи, рекомендовано проводить адъювантное лечение с применением моноклональных антител (МКА), блокирующих взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (МКА-блокаторы PD1) (таблица 9).

Режимы адъювантной терапии в зависимости от стадии в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава РФ 2020 г отражены в таблице 9.

Таблица 9 – Режимы адъювантной терапии меланомы в зависимости от стадии

Стадия	Наличие мутации в гене BRAF V600	Оптимальные режимы	Режимы, предлагаемые при отсутствии оптимальных
IIB, IIC	Вне зависимости от статуса	ИФН альфа 2b 3-5 млн МЕ * 3 р/нед * 12 мес.	Наблюдение
IIIA	BRAF V600 mut	Дабрафениб 150 мг 2 р/сут внутрь + траметиниб 2 мг 1 р/сут внутрь * 12 мес.	ИФН альфа 2b 3-5 млн МЕ * 3 р/нед * 12 мес.

		ИЛИ Пембролизумаб 200 мг в/в * 1 р/21 день * 12 мес. ИЛИ Пембролизумаб 400 мг в/в * 1 р/42 дня * 12 мес.	
IIIА	BRAF V600 WT	Пембролизумаб 200 мг в/в * 1 р/21 день * 12 мес. ИЛИ Пембролизумаб 400 мг в/в * 1 р/42 дня * 12 мес.	ИФН альфа 2b 3-5 млн МЕ * 3 р/нед * 12 мес.
IIIВ, IIIС/D	BRAF V600 mut	Дабрафениб 150 мг 2 р/сут внутрь + траметиниб 2 мг 1 р/сут внутрь * 12 мес. ИЛИ Пембролизумаб 200 мг в/в * 1 р/21 день * 12 мес. ИЛИ Пембролизумаб 400 мг в/в * 1 р/42 дня * 12 мес. ИЛИ Ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед. в/в кап *12 мес. ИЛИ Ниволумаб 240 мг в/в кап каждые 2 нед. *12 мес. ИЛИ Ниволумаб 480 мг в/в кап каждые 4 нед. *12 мес.	ИФН альфа 2b 3-5 млн МЕ * 3 р/нед * 12 мес.
IIIВ, IIIС/D	BRAF V600 WT	Пембролизумаб 200 мг в/в * 1 р/21 день * 12 мес. ИЛИ Пембролизумаб 400 мг в/в * 1 р/42 дня * 12 мес. ИЛИ Ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед. в/в кап *12 мес. ИЛИ Ниволумаб 240 мг в/в кап каждые 2 нед. *12 мес. ИЛИ Ниволумаб 480 мг в/в кап каждые 4 нед. *12 мес.	ИФН альфа 2b 3-5 млн МЕ * 3 р/нед * 12 мес.
IV (после удаления всех метастатических узлов)		Ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед. в/в кап *12 мес. ИЛИ Ниволумаб 240 мг в/в кап каждые 2 нед. *12 мес. ИЛИ Ниволумаб 480 мг в/в кап каждые 4 нед. *12 мес.	Наблюдение

Примечание. BRAF V600 mut – активирующая мутация в гене BRAF в 600-й позиции экзона 15 с заменой нуклеотида, кодирующего валин, на другую аминокислоту (чаще всего на нуклеотид, кодирующий глутаминовую кислоту). BRAF V600 wild type – «дикий тип» гена BRAF (отсутствие активирующих мутаций V600).

Применение интерферонов (ИФН) в качестве адъювантной терапии меланомы

- *Интерферон-α* – первое вещество в адъювантной терапии меланомы, применение которого статистически значимо улучшало безрецидивную выживаемость на II и III стадии заболевания, а также оказывало влияние на общую выживаемость.

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

- Не рекомендуется проводить адъювантную терапию ИФН альфа больным меланомой кожи, у которых риски, связанные с развитием нежелательных явлений на фоне применения ИФН альфа, перевешивают ожидаемую пользу, т.е. в группах пациентов, которым это лечение противопоказано. Риск от назначения ИФН альфа превосходит пользу в следующих случаях (но не ограничивается ими):

- тяжелая депрессия;
- цирроз печени любой этиологии;
- аутоиммунные болезни;
- выраженная (степ. 3-4 по STCAE ver. 3.0) органная недостаточность (сердечная, печеночная, почечная и др.);
- беременность или планируемая беременность;
- псориаз;
- неспособность пациента адекватно выполнять назначения врача.

В связи с этим, эксперты рекомендуют перед назначением адъювантной иммунотерапии ИФН альфа исключить наличие у пациентов перечисленных противопоказаний. Следует также учесть противопоказания к назначению препарата, указанные в инструкции по применению.

- Данные по безопасности и эффективности адъювантного применения ИФН альфа при меланоме кожи у лиц моложе 18 лет ограничены единичными наблюдениями, поэтому эксперты не рекомендуют назначать ИФН альфа данной категории больных.

- Адъювантная терапия ИФН альфа имеет преимущества только у пациентов с изъязвленной первичной меланомой кожи. Назначение ИФН альфа в адъювантном режиме у пациентов с не изъязвленной первичной опухолью не рекомендуется.

- Не рекомендуется использовать индукторы интерферона, другие интерфероны (бета и гамма) в адъювантном режиме при меланоме кожи. Имеющиеся данные клинических исследований свидетельствуют об отсутствии эффективности ИФН гамма в адъювантном режиме, от-

носителем других препаратов имеющих научных данных недостаточно для их безопасного применения.

Таргетная терапия нерезектабельной ШС/D и метастатической меланомы

- Действие таргетных препаратов при меланоме направлено против основных проявлений и последствий активирующих мутаций, которые в большинстве случаев вызывают повышение активности сигнальных путей, связанных с митогенактивируемой протеинкиназой (MAP).

Таргетные препараты *вемурафениб* и *дабрафениб* эффективны в достижении быстрого ответа опухоли на терапию (примерно у 50%) у пациентов с мутацией V600 BRAF и по сравнению с дакарбазином значительно удлиняют безрецидивную и общую выживаемость (таблица 10).

При меланомах, несущих мутации гена *c-Kit*, наиболее эффективно применение таргетного препарата из группы ингибиторов протеинкиназы *иматиниба* (таблица 13).

- Блокада молекул CTLA-4 и PD-1, экспрессируемых лимфоцитами, ингибирует процесс регуляторного подавления иммунного ответа и приводит к продолжительной активации лимфоцитов, способствуя уничтожению клеток опухоли.

PD-1 антитела – *ниволумаб* и *пембролизумаб* – применяются для терапии нерезектабельной метастатической меланомы. Оба препарата по сравнению с дакарбазином и ипилимумабом улучшают выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость. Частота объективного ответа при блокаде PD-1 составляет 50%, 2-летняя выживаемость достигает 50% (таб. 11).

Ипилимумаб является блокатором антигена 4 цитотоксического Т-лимфоцита (МКА-блокатором CTLA4) и относится к категории иммуноонкологических препаратов. Частота ответа на ипилимумаб составляет только приблизительно 15%, но на этом препарате наблюдались длительные ремиссии у пациентов с IV стадией меланомы, ранее получавших другие препараты. Объединенный анализ данных продемонстрировал показатель 7-летней общей выживаемости 17% среди всех пациентов с метастатической и/или местно-распространенной формой меланомы, получавших ипилимумаб (таблица 12).

- Терапию таргетными и иммунопрепаратами продолжают до сохранения положительного эффекта. Основными критериями отмены таргетной терапии являются:

- прогрессирование заболевания на фоне применяемой терапии;
- развитие непереносимых побочных эффектов.

Общие принципы выбора терапии 1-й линии у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой кожи:

- Рекомендуется выполнить оценку состояния пациента по шкале ВОЗ/ECOG, наличия сопутствующей патологии, ожидаемой продолжительности жизни для принятия решения об оптимальной тактике ведения пациента.

- Рекомендуется при выборе терапии 1-й линии всем пациентам с метастатической или неоперабельной меланомой провести молекулярно-генетическое исследование опухоли на наличие мутаций в экзоне 15 гена BRAF (если этого не было выполнено ранее). Для исследования может быть использован архивный опухолевый материал или свежий материал, который можно получить при биопсии (открытой, толстоигольной (core-биопсии) и др.) в случае, если это повлияет на выбор дальнейшей тактики лечения.

- При отсутствии мутации в гене BRAF («дикий тип») рекомендуется при выборе терапии 1-й линии всем пациентам с метастатической или неоперабельной меланомой выполнить молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене c-Kit в биопсийном (операционном) материале (экзоны 9, 11, 13, 17, 18), если это может повлиять на выбор таргетного агента (ингибитора протеинкиназы) в лечении метастатического процесса. Кроме того, ингибитор протеинкиназы c-Kit может быть эффективен при наличии мутаций в 8, 18 экзонах гена c-Kit.

- При отсутствии возможности выполнить молекулярно-генетическое исследование опухоли на наличие мутации в гене BRAF (или c-Kit) в течение 4 нед после установления диагноза метастатической меланомы (отсутствует материал для анализа, нет соответствующего оборудования в учреждении и т. д.) при отсутствии других противопоказаний рекомендуется начинать противоопухолевую терапию пациенту в соответствии с выбором терапии 1-й линии у пациентов без мутаций в генах BRAF и c-Kit.

Применение ингибиторов протеинкиназы BRAF и MEK

У пациентов с мутацией в гене BRAF в первой линии терапии рекомендуется использовать либо комбинацию ингибиторов BRAF и MEK, либо комбинированное лечение анти-PD1 + анти-CTLA4, либо монотерапию анти-PD1. При недоступности комбинированного лечения ингибиторами BRAF и MEK или анти-PD1 возможно проведение монотерапии ингибиторами BRAF.

Режимы приведены в таблице 10.

Таблица 10 – Режимы применения ИПК BRAF и MEK

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни, режим	Частота ответа
Комбинированная терапия	Вемурафениб	960 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно	Длительно	54-68 %
	Кобиметиниб	60 мг 1 раз в сутки	Внутрь	С 1-го по 21-й день, 7 дней перерыв	Длительно	
Комбинированная терапия	Дабрафениб	150 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно	Длительно	64-67 %
	Траметиниб	2 мг 1 раз в сутки	Внутрь	Ежедневно	Длительно	
Моно-терапия	Вемурафениб	960 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно	Длительно	57%
Моно-терапия	Дабрафениб	150 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно	Длительно	59%

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

- Не рекомендуется следующее комбинирование ИПК BRAF и MEK: дабрафениба с кобиметинибом и вемурафениба с траметинибом, так как такие комбинации не изучены.

- Учитывая особый профиль дерматологических нежелательных явлений ИПК BRAF и MEK, в частности риск развития плоскоклеточного рака и других опухолей кожи, на фоне лечения рекомендуется регулярно проводить осмотр кожных покровов пациента. При подозрении на развитие плоскоклеточного рака или кератоакантомы необходимо их хирургическое удаление с последующим патолого-анатомическим исследованием биопсийного или операционного материала, при этом терапия ИПК BRAF или комбинацией ИПК BRAF и MEK может быть продолжена без перерыва в лечении и/или без редукции дозы препарата.

- Ингибиторы MEK способны дополнительно подавлять активность сигнального пути MAP и применение комбинированных схем на основе ингибиторов BRAF и MEK таких, как вемурафениб+кобиметиниб и дабрафениб+кобиметиниб увеличивает частоту объективного ответа, безрецидивную и общую выживаемость. В связи с этим, комбинирование ингибиторов BRAF и MEK является стандартом лечения пациентов с мутациями BRAF в случаях, для которых показана подобная стратегия лекарственной терапии.

- Лечение проводится до прогрессирования заболевания или развития выраженных некупируемых токсических явлений. При проведении лечения ингибиторами BRAF или комбинацией ингибиторов BRAF и MEK оценку лечения рекомендовано проводить каждые 8-10 недель. Перерыв в приеме препарата на период оценки эффекта не допускается.

- При наличии признаков прогрессирования заболевания на фоне применения одного из ИПК BRAF или одной из комбинаций ИПК BRAF и MEK не рекомендуется переключать пациентов на другой ИПК BRAF или другую комбинацию ИПК BRAF и MEK. Имеющиеся преклинические данные позволяют предположить аналогичные механизмы действия и формирования резистентности к вемурафенибу/кобиметинибу и дабрафенибу/траметинибу. Сведения о наличии клинической эффективности подобного переключения также отсутствуют.

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

Применение МКА-блокаторов PD1 и CTLA4 (иммунотерапия)

При наличии признаков прогрессирования заболевания на фоне применения ИПК BRAF либо комбинации ИПК BRAF и MEK или по-

явления признаков непереносимости такой терапии при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0–2) и ожидаемой продолжительности жизни более 3 месяцев рекомендуется перевести пациента на терапию МКА-блокаторами PD1 или комбинацию МКА-блокаторов PD1 и CTLA4. Режимы применения приведены в таблице 11.

Таблица 11 – Режимы применения МКА-блокаторов PD1 и CTLA4

Схема терапии	Препарат	Длительность цикла, дни, режим	Частота ответа
Монотерапия	Ниволумаб 3 мг/кг массы тела в/в капельно 30-60 мин 1 раз в 14 дней ИЛИ Ниволумаб 240 мг в/в капельно 30-60 мин 1 раз в 14 дней ИЛИ Ниволумаб 480 мг в/в капельно 30-60 мин 1 раз в 28 дней	Длительно	40-44%
Монотерапия	Пембролизумаб 200 мг в/в капельно 30 мин 1 раз в 21 день ИЛИ Пембролизумаб 400 мг в/в капельно 30 мин 1 раз в 42 дня	Длительно	33%
Монотерапия	Пролголимаб 1 мг/кг в/в капельно 30-60 мин 1 раз в 14 дней	Длительно	
Комбинированная терапия МКА-блокаторами CTLA4 и МКА-блокаторами PD1	Ниволумаб 1 мг/кг в/в капельно 30 мин + Ипилимумаб (в один день с ниволумабом) 3 мг/кг в/в капельно 30 мин, 1 раз в 21 день	Суммарно не более 4 введений	58%
	Поддерживающая фаза: Ниволумаб 3 мг/кг массы тела в/в капельно 30-60 мин 1 раз в 14 дней ИЛИ Ниволумаб 240 мг в/в капельно 30-60 мин 1 раз в 14 дней ИЛИ Ниволумаб 480 мг в/в капельно 30-60 мин 1 раз в 28 дней		

- Монотерапия МКА-блокаторами PD-1 и комбинированная терапия МКА-блокаторами PD1 и CTLA4 демонстрируют сходные результаты у пациентов с меланомой, резистентной к ИПК BRAF и MEK. Однако комбинированная терапия МКА-блокаторами PD1 и CTLA4 была связана с более высокой частотой нежелательных явлений по сравнению с монотерапией.

Применение ипилиумаба

При медленно прогрессирующей метастатической и/или местно-распространенной меланоме (III неоперабельной – IV стадии) у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 6 мес при отсутствии противопоказаний независимо от статуса мутации BRAF рекомендуется использование препарата ипилиумаб или комбинации МКА-блокаторов PD1 и CTLA4 после прогрессирования болезни на фоне стандартной терапии (МКА-блокаторы PD1, ИПК BRAF, комбинация ИПК BRAF и MEK) или в случае ее непереносимости.

Ипилиумаб используется в дозе 3 мг/кг в/в в виде 90-минутной инфузии каждые 3 нед (1, 4, 7 и 10-я недели, всего 4 введения). Режим применения ипилиумаба приведен в таблице 12.

Таблица 12 – Режим применения ипилиумаба при меланоме кожи

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим	Частота ответа
Моно-терапия	Ипилиумаб	3 мг/кг массы тела	В/в капельно 90 мин	1 раз в 21 день	Максимум 4 введения	12-19 %

- Применение ипилиумаба может быть показано при очевидном прогрессировании болезни на фоне терапии блокаторами рецепторов PD1 у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 6 мес. при отсутствии противопоказаний, независимо от статуса мутации BRAF.

- Учитывая возможность развития аутоиммунных нежелательных явлений (диарея, колит, гепатит, эндокринопатии, дерматит), необходимо их своевременное выявление и активное лечение в соответствии с общепринятыми алгоритмами. Первое контрольное обследование реко-

мендуется проводить на 12-й неделе от начала лечения (при отсутствии клинических признаков выраженного прогрессирования).

Выбор терапии 1-й линии у пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой кожи с мутацией в гене c-Kit

Применение иматиниба:

У пациентов с мутацией в гене c-Kit и ожидаемой продолжительности жизни более 3 месяцев в качестве терапии 1-й или последующих линий рекомендована терапия ИПК c-Kit иматинибом. Режим применения приведен в таблице 13.

Таблица 13 – Режим применения иматиниба при меланоме кожи

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим
Моно-терапия	Иматиниб	400 мг 2 р/сут	Внутрь	Ежедневно	Длительно, до прогрессирования

- Оценку эффекта терапии ИПК иматинибом рекомендуется проводить не реже 1 раза через каждые 8–10 нед терапии, не допуская перерывов в приеме препарата на период оценки эффекта.

- Лечение иматинибом проводится до прогрессирования заболевания или развития выраженных некупируемых редукцией дозы нежелательных явлений.

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

- При наличии признаков прогрессирования заболевания на фоне применения иматиниба при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0–2) и ожидаемой продолжительности жизни более 3 мес рекомендуется проводить иммунотерапию терапию МКА-блокаторами PD1 или CTLA4 (в случае, если она не проводилась ранее). Режимы применения приведены в таблице 11.

- При невозможности проведения терапии (или сроке ожидания начала такой терапии более 1 мес) иматинибом или МКА-блокаторами PD1 или CTLA4 в 1-й или во 2-й линии у пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой с мутацией в гене c-Kit в опу-

холи при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0–2) и ожидаемой продолжительности жизни более 3 месяцев рекомендуется проведение цитотоксической химиотерапии. Наиболее распространенные режимы химиотерапии (монотерапия или комбинации) приведены в таблице 14.

Выбор терапии 1-й линии у пациентов без мутаций в генах BRAF и c-Kit:

- У пациентов без мутаций в генах BRAF и c-Kit при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0–2) и ожидаемой продолжительности жизни более 3 месяцев рекомендуется терапия комбинацией МКА-блокаторов PD1 и CTLA4 или монотерапия МКА-блокаторами PD1. Стандартные режимы применения приведены в таблице 12.

- При очевидном прогрессировании болезни на фоне терапии одним из МКА-блокаторов PD1 не рекомендуется применять другой препарат этой же подгруппы. Имеющиеся доклинические данные позволяют предположить аналогичные механизмы действия и формирования резистентности к ниволумабу и пембролизумабу. Сведения о наличии клинической эффективности подобного переключения также отсутствуют.

- При очевидном прогрессировании болезни на фоне терапии одним из МКА-блокаторов PD1 имеющиеся в настоящее время данные о последующей тактике ведения пациентов противоречивы. В таких случаях рекомендуется рассмотреть возможность проведения терапии комбинацией МКА-блокаторов PD1 и CTLA4 или монотерапию МКА-блокатором CTLA4. Режимы применения приведены в таблицах 12 и 13 соответственно.

- При невозможности проведения терапии (или сроке ожидания начала такой терапии более 1 мес) иматинибом или МКА-блокаторами PD1 или CTLA4 в 1-й или во 2-й линии у пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой с мутацией в гене c-Kit в опухоли при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0–2) и ожидаемой продолжительности жизни более 3 месяцев рекомендуется проведение цитотоксической химиотерапии. Наиболее распространенные режимы химиотерапии (монотерапия или комбинации) приведены в таблице 14.

Химиотерапия нерезектабельной ПС/D и метастатической меланомы

Химиотерапия используется в качестве второй и третьей линии терапии у пациентов с резистентностью к иммунотерапии и таргетной терапии.

Химиотерапия способствует регрессии опухоли, уменьшению симптомов болезни. Для системного лечения меланомы в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава РФ 2020 г. могут быть использованы режимы как монокимиотерапии, так и полихимиотерапии (таблица 14).

Проведение цитотоксической химиотерапии рекомендуется при невозможности проведения лечения (или сроками ожидания начала такой терапии более 1 мес.) ингибиторами BRAF или комбинацией ингибиторов BRAF и MEK или ингибиторами рецепторов PD1 или CTLA4 в первой или во второй линии у пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой и мутацией в гене BRAF в опухоли при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0-2) и ожидаемой продолжительности жизни более 3 мес.

Таблица 14 – Режимы химиотерапии, применяемые для лечения метастатической меланомы

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни, режим
Монокерапия	Дакарбазин	1000 мг/м ²	в/в	1-й	21
Монокерапия	Дакарбазин	250 мг/м ²	в/в	1-5	21
Монокерапия	Темозоломид	200 мг/м ²	внутри или в/в	1-5	28
Монокерапия	Ломустин	130 мг/м ²	внутри	день 1	42
Комбинация	Цисплатин	20 мг/м ²	в/в	1-4	28
	Винбластин	2 мг/м ²		1-4	
	Дакарбазин	800 мг/м ²		1	
Комбинация	Паклитаксел	175-225 мг/м ²	в/в	1	21
	Карбоплатин	AUC=5-6		1	

Комбинация	Паклитаксел	175 мг/м ²	в/в	1	21
	Карбоплатин	AUC=6		1	

- Применение комбинированной химиоиммунотерапии (сочетание дакарбазина, цисплатина, винкаалкалоидов) сопровождается значительным увеличением частоты объективных ответов на лечение, увеличением времени до прогрессирования, но не продолжительности жизни больных.
- При проведении химиотерапии оценку эффекта лечения рекомендовано проводить после каждого 2-3-го цикла (каждые 7-12 недель). Для оценки эффекта терапии рекомендуется использовать оценку общего состояния пациента и методы лучевой диагностики, а также стандартные критерии ответа на цитостатическую терапию (RECIST 1.1 или ВОЗ).
- При проведении противоопухолевого лекарственного лечения при расчете доз препаратов на поверхность или массу тела рекомендуется проводить округление фактических доз в пределах 5% расчетных.

Местная/топическая терапия

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

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

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

При 0-IIА стадии обследования в медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь, перед явкой к онкологу, не требуются.

При IIВ-III, IV стадии (после удаления солитарных метастазов) в медицинской организации, оказывающей первичную специализирован-

ную медико-санитарную помощь, перед явкой к онкологу выполняются следующие обследования:

- УЗИ органов брюшной полости (до следующего срока ДН);
- УЗИ периферических и отдаленных лимфатических узлов (до следующего срока ДН);
- Рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях (каждые 6 месяцев);
- КТ/МРТ головного мозга с в\в контрастированием (каждые 6 месяцев).

Сроки диспансерного наблюдения:

- каждые 3 месяца в течении 1 года после окончания специального лечения;
- каждые 6 месяцев в течении 2 года наблюдения после окончания специального лечения;
- каждые 12 месяцев в течении 3 и последующего года после окончания специального лечения.

В таблице 15 представлен рекомендуемый в рамках диспансерного наблюдения график обследований пациента с ранее установленным диагнозом, составленный на основании рекомендаций, данных в разделе «Диагностика» и на рисках возникновения прогрессирования болезни.

Таблица 15 – График обследований пациентов с меланомой кожи

Стадия заболевания (или эквивалент)	Физикальный осмотр			УЗИ лимфатических узлов			Лучевая диагностика в полном объеме		
	Годы наблюдения			Годы наблюдения			Годы наблюдения		
	1–3	4–5	6–10	1–3	4–5	6–10	1–3	4–5	6–10
0–IA	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес	Каждые 12 мес	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям
IB–IIB	Каждые 3 мес	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес	Каждые 6 мес	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям
IIIC–IV	Каждые 3 мес	Каждые 6 мес	Каждые 6 мес	Каждые 3 мес	Каждые 6 мес	По показаниям	Каждые 6 мес	Каждые 6 мес	По показаниям

НОРМАТИВНО-ПРАВОВЫЕ ДОКУМЕНТЫ

Стандарты, порядки оказания медицинской помощи пациентам с меланомой и другие связанные нормативно-правовые документы представлены в таблицах 16 и 17.

Таблица 16 – Стандарты и порядки оказания медицинской помощи пациентам с меланомой

Наименование стандарта	Нормативный правовой акт, утвердивший стандарт
«Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при злокачественных новообразованиях кожи (меланома, рак) I-IV стадии (обследование при проведении диспансерного наблюдения)»	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.12.2012 № 1185н
«Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при злокачественных новообразованиях кожи (меланома, рак) I-IV стадии (обследование в целях установления диагноза заболевания и подготовки к противоопухолевому лечению)»	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.12.2012 № 1143н
«Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при раке кожи I-IV стадии с внутрикожными метастазами (фотодинамическая терапия)»	Приказ Минздрава России от 09.11.2012 № 776н
«Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях кожи 0, I, II стадии (хирургическое лечение)»	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07.11.2012 № 665н
«Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях кожи III (T1-4a,bN1-3M0) стадии (хирургическое лечение)» (вместе со «Стандартом специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях кожи 0, I, II стадии (хирургическое лечение)»	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07.11.2012 № 624н

«Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях кожи IV стадии (хирургическое лечение)»	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07.11.2012 № 623н
«Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при меланоме кожи, генерализация и рецидив заболевания (химиотерапевтическое лечение)»	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07.11.2012 № 604н
«Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со злокачественной меланомой кожи (при оказании специализированной помощи)»	Приказ Минздравсоцразвития России от 06.12.2006 № 828
«Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология»	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 915н
«Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «дерматовенерология»	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 № 924н

Таблица 17 – Связанные документы при оказании медицинской помощи пациентам с меланомой

Наименование стандарта	Нормативный правовой акт, утвердивший стандарт
«Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению»	Приказ Минздравсоцразвития России от 15.05.2012 № 543н (ред. от 30.03.2018)
«О введении в действие СанПиН 2.6.1.1192-03» (вместе с «СанПиН 2.6.1.1192-03. 2.6.1. Ионизирующее излучение, радиационная безопасность. Гигиенические требования к устройству и эксплуатации рентгеновских кабинетов, аппаратов и проведению рентгенологических исследований. Санитарные правила и нормативы»)	Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 18.02.2003 № 8

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Профилактика и лечение тошноты и рвоты у онкологических больных

Меры профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты при проведении химио- и/или лучевой терапии онкологических пациентов представлены в таблицах 18-23.

Таблица 18 – Профилактика тошноты и рвоты при многодневной химиотерапии с высоким риском эметогенности

Группа / лекарственный препарат	Схема назначения
Антагонист 5-НТЗ-рецепторы	Назначается до первого введения умеренно- или высокоэметогенного препарата. По данным клинических исследований, при многодневных курсах химиотерапии возможно введение палоносетрона, которое осуществляется через день, то есть рекомендуемая доза составляет 0,25 мг в 1-й, 3-й, 5-й дни химиотерапии.
Дексаметазон	Назначается в 1-й день для умеренно и высокоэметогенных препаратов внутрь или в/в, затем через 2-3 дня после окончания ХТ. Дексаметазон не добавляют к режимам, уже содержащим дексаметазон.
Апрепитант	Назначается при высокоэметогенной многодневной химиотерапии в дозе 125 мг в 1-й день и 80 мг в 2-5 дни.

У пациентов, получающих многодневную химиотерапию, граница между острой и отсроченной тошнотой и рвотой стирается, при этом имеет значение как индивидуальная эметогенность цитостатиков, так и их сочетания. Риск развития отсроченных эметических реакций зависит как от эметогенности режима, так и от эметогенного потенциала последнего введенного цитостатика. Поэтому профилактика тошноты и рвоты должна проводиться с 1-го дня цикла ХТ и еще в течение 2-3 дней после его окончания. Антиэметики назначают ежедневно (исключение – палоносетрон – через день) на основе эметогенного потенциала цитостатиков, вводимых в тот или иной день. Выбор противорвотной комбинации осуществляется на основе препарата, обладающего наибольшей эметогенностью.

Таблица 19 – Профилактика тошноты и рвоты при высокоэметогенной однодневной химиотерапии

Группа	Лекарственный препарат	День 1	День 2	День 3	День 4
Блокаторы	Апрепитант или	125 мг внутрь 1 раз в день за 60 мин до ХТ	80 мг внутрь 1 раз утром	80 мг внутрь 1 раз утром	-
	Фосапрепитант ²	50 мг в/в, капельно (однократно) за 30 мин до ХТ	-	-	-
Блокатор 5-HT ₃ -рецепторов	Палонсетрон или	0,25 мг в/в (однократно) за 30-60 мин до ХТ	-	-	-
	Ондансетрон ² или	8 мг в/в или 8-16 мг внутрь за 30-60 мин до ХТ	-	-	-
	Гранисетрон или	1-3 мг в/в или 2 мг внутрь за 30-60 мин до ХТ	-	-	-
	Трописетрон	5 мг в/в или внутрь за 30-60 мин до ХТ	-	-	-
Глюкокортикоиды	Дексаметазон ²	12 мг в/в 1 раз за 30-60 минут до ХТ	8 мг внутрь или в/м 2 раза в день	8 мг внутрь или в/м 2 раза в день	8 мг внутрь или в/м 2 раза в день до 5 дн.
± Бензодиазепины ¹	Лоразепам	0,5-2,0 мг внутрь или в/в каждые 4-6 ч			
± H ₂ -блокаторы или ингибиторы протонной помпы ¹					

1 – добавление бензодиазепинов и блокаторов H₂-рецепторов гистамина или ингибиторов протонной помпы проводится по показаниям на усмотрение лечащего врача.

2 – рекомендованной дозой ондансетрона для пациентов моложе 60 лет является 8 мг в/в и 16 мг перорально (по 8 мг п/о 2 раза в сутки). Для пациентов старше 60 лет рекомендованная доза ондансетрона – 8 мг в/в и 8 мг перорально; при использовании фосапрепитанта в 1-й день, дексаметазон на 2-й-5-й дни может не назначаться или использоваться в дозе 8 мг 1 раз в день.

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении химиотерапии с умеренно эметогенным потенциалом, должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после проведения химиотерапии.

Таблица 20 – Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при умеренно эметогенной однодневной химиотерапии

Группа	Лекарственный препарат	День 1	День 2	День 3
Блокатор 5-НТЗ-рецепторов	Палоносетрон ² или	0,25 мг в/в (однократно) за 30-60 минут до ХТ	-	-
	Ондансетрон ² или	8 мг в/в или 8-16 мг внутрь за 30-60 минут до ХТ	-	-
	Гранисетрон или	1-3 мг в/в или 2 мг внутрь за 30-60 минут до ХТ	-	-
	Трописетрон	5 мг в/в или внутрь за 30-60 минут до ХТ	-	-
Глюкокортикоиды	Дексаметазон ²	8-12 мг в/в или внутрь 16 мг минут до ХТ	8 мг внутрь или в/м	8 мг внутрь или в/м
± Бензодиазепины ¹	Лоразепам	0,5-2,0 мг внутрь или в/в каждые 4-6 ч		
± H2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы ¹				

1 – добавление бензодиазепинов и блокаторов H2-рецепторов гистамина или ингибиторов протонной помпы проводится по показаниям на усмотрение лечащего врача.

2 – рекомендованной дозой ондансетрона для пациентов моложе 60 лет является 8 мг в/в и 16 мг перорально (по 8 мг п/о 2 раза в сутки). Для пациентов старше 60 лет рекомендованная доза ондансетрона – 8 мг в/в или 8 мг перорально;

на фоне применения палоносетрона доза дексаметазона может быть уменьшена до 8 мг в 1-й день профилактики и не использоваться на 2-й и 3-й дни; назначение дексаметазона на 2-й и 3-й дни производится при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении химиотерапии с умеренно эметогенным потенциалом, должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после проведения химиотерапии.

Таблица 21 – Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при низкоэметогенной однодневной химиотерапии

Группа	Лекарственный препарат
Глюкокортикоиды	Дексаметазон 8 мг внутрь или в/в в день 1 раз
или	
Блокатор 5-НТЗ-рецепторов	Ондансетрон внутрь, в свечах или в/в, однократно, за 30-60 минут до ХТ Или гранисетрон 1-3 мг в/в или 2 мг внутрь за 30-60 минут до ХТ Или трописетрон 5 мг в/в или внутрь за 30-60 минут до ХТ Или палонсетрон 0,25 мг в/в за 30-60 минут до ХТ
или	
Блокатор рецепторов допамина	Метоклопрамид 10-40 мг внутрь или в/в за 30-60 минут до ХТ

Для профилактики тошноты и рвоты при химиотерапии с низкой эметогенностью следует использовать только один из препаратов: дексаметазон, антагонист 5-НТЗ-рецепторов или антагонист рецепторов допамина (например, метоклопрамид).

Профилактика тошноты и рвоты при минимальноэметогенной однодневной химиотерапии не требуется.

Таблица 22 – Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении лучевой терапии

Зона облучения	Группа	Лекарственные препараты
Область верхней части живота, краниоспинальной зоны	Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов	Палоносетрон 0,25 мг в/в однократно в день (через день) или ондансетрон 16-24 мг внутрь или ректально (предпочтительно) или в/в, или в/м в день или гранисетрон 2 мг внутрь (предпочтительно) или 1-3 мг в/в или в/м в день или трописетрон 5 мг внутрь (предпочтительно) или в/в или в/м в день.
	Глюкокортикоиды (в сочетании с антагонистами 5-НТЗ-рецепторов при недостаточной их эффективности в монотерапии)	Дексаметазон 4 мг внутрь (предпочтительно) в/в или в/м. Препараты применяют за 30-60 минут до облучения.
1. Облучение черепа, области головы – шеи, нижней части грудной клетки, таза 2. Области молочный желез, конечностей	У данной группы пациентов проведения профилактики тошноты и рвоты не требуется. В случае наличия тошноты и рвоты можно назначить любой препарат из группы антагонистов 5-НТЗ-рецепторов. Препараты применяют за 30-60 минут до облучения. Предпочтительны пероральные формы.	

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении лучевой терапии проводится с учетом зоны облучения. При недостаточной эффективности антагонистов 5-НТЗ-рецепторов в монотерапии возможно присоединение глюкокортикоидов. Предпочтительно использовать препараты в пероральных формах.

При проведении лучевого воздействия на фоне химиотерапии при антиэметической профилактике рекомендуется:

- Определять эметогенный потенциал по максимально эметогенному воздействию (по зоне лучевой нагрузки или по цитостатику);

- При наличии 3 или более факторов риска (женский пол, малый прием алкоголя, страх перед лечением, возраст моложе 55 лет и тошнота и рвота в анамнезе) эметогенность может быть поднята на одну степень выше.

Таблица 23 – Терапия неконтролируемой тошноты и рвоты

Причина	Рекомендуемые мероприятия
Возникновение неконтролируемой тошноты и рвоты на фоне стандартных противорвотных схем (без использования апрепитанта или фосапрепитанта)	Необходимо при последующих курсах ввести в противорвотный режим апрепитант или фосапрепитант
Возникновение неконтролируемой тошноты и рвоты на фоне трехкомпонентной противорвотной схемы	<p>Стандартного подхода нет. Следует рассмотреть следующие варианты:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Добавить к назначенному режиму один из препаратов иного класса из резервного списка: <ul style="list-style-type: none"> – бензодиазепины (лоразепам по 0,5-2,0 мг каждые 4-6 ч.); – D2-блокаторы (метоклопрамид по 20 мг каждые 6 ч); – фенотиазины (аминазин 25 мг 4 раза в сутки); – бутирофеноны (галоперидол 1-2 мг каждые 4-6 ч). • В связи с тем, что антагонисты 5-НТЗ-рецепторов имеют различный метаболизм в печени, у ряда пациентов сверхбыстрым метаболическим фенотипом может наблюдаться ускоренное выведение трописетрона из организма, а следовательно – развитие неконтролируемой или рефрактерной рвоты. В данной ситуации целесообразна смена 5-НТЗ-блокатора другим представителем данного класса препаратов: <ul style="list-style-type: none"> – палонсетрон 0,25 мг в/в однократно через день; – ондансетрон 24 мг внутрь или в/в в день; – гранисетрон 2 мг внутрь или 1 мг в/в в день.

При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты, несмотря на плановое назначение стандартной для эметогенности данного режима химиотерапии антиэметической схемы, необходимо:

– Исключить причины, не связанные с непосредственным назначением цитостатиков:

- Обструкция или парез (винкристин) кишечника.
- Метастазы в головной мозг.
- Гиперкальциемия, гипонатриемия, гипергликемия.
- Уремия.
- Назначение опиатов.
- Психофизиологические (рвота ожидания).

– В случае их исключения перевести пациента на схему профилактики для более высокоэметогенного потенциала: с низкоэметогенного на умеренно эметогенный и с умеренно эметогенного на высокоэметогенный.

Следует выполнять ряд общих принципов профилактики и лечения тошноты и рвоты:

• Назначать антиэметики строго по часам, а не при появлении тошноты или рвоты.

• Предпочтительным является парентеральный путь введения препаратов либо введение в ректальных свечах.

• Осуществлять адекватную гидратацию и коррекцию электролитов.

• При диспепсии добавить H₂-блокаторы или блокаторы протонной помпы.

Лечение анемии при злокачественных новообразованиях

Заместительные трансфузии эритромаcсы (гемотрансфузии) не являются безопасным и эффективным методом лечения анемии, связанной с опухолевым процессом (распад опухоли, интоксикация) и противоопухолевым лечением. ВОЗ рекомендует максимально регламентировать заместительные гемотрансфузии у онкологических больных и использовать альтернативные методики коррекции уровня гемоглобина (Hb).

Согласно приказу МЗ РФ №363 от 25.11.2002 г., гемотрансфузии при снижении концентрации Hb <70–80 г/л показаны только в случае острых постгеморрагических анемий при одномоментном снижении гематокрита до ≤25%. При хронических анемиях гемотрансфузии назначаются только для коррекции клинически значимых симптомов, обусловленных гипоксией вследствие снижения Hb и не поддающихся патогенетической терапии.

В качестве лекарственной терапии анемии используются препараты, стимулирующие эритропоэз. Рекомендуемые дозы эритропоэз-стимулирующих препаратов и принципы их коррекции у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию, представлены в таб. 24.

Таблица 24 – Рекомендуемые дозы эритропоэз-стимулирующих препаратов и принципы их коррекции у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию

Препараты	Начальная доза	Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина ²	Остановка в лечении	Отмена препарата
Эпоэтин альфа ¹	<ul style="list-style-type: none"> • 150 МЕ/кг × 3 раза в нед. • 12 000 МЕ × 3 раза в нед. • 40 000 МЕ × 1 раз в нед. 	25–50% дозы	При Hb >130 г/л следует приостановить введение препарата до снижения Hb до уровня <120 г/л	Окончание ХТ или отсутствие эффекта после 8 нед. лечения (сохраняется потребность в гемотрансфузиях)
Эпоэтин альфа ¹	30 000 МЕ × 1 раз в нед.			
Эпоэтин альфа ¹	20 000 МЕ × 1 раз в нед.			
Эпоэтин альфа ¹	<ul style="list-style-type: none"> • 2,25 мкг/кг × 1 раз в нед. • 500 мкг × 1 раз в нед. 			

1 – Все эритропоэтины вводятся п/к.

2 – Достижение уровня Hb 120 г/л или увеличение уровня Hb более, чем на 20 г/л за 2 нед.

Рекомендуемые дозы и режим введения препаратов железа представлены в табл. 25.

Таблица 25 – Рекомендуемые режимы внутривенного введения препаратов железа

Препарат	Способ введения и дозировка	Тест-доза
Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс ¹	<ul style="list-style-type: none"> • В/в струйно: 200 мг × 3 раза в нед. • В/в капельно: 7 мг/кг, однократная доза – не более 500 мг железа; минимальное время введения – 3,5 часа 	В/в медленно (в течение 1–2 мин.) 20 мг – для взрослых и детей весом более 14 кг, для детей весом менее 14 кг – 1,5 мг/кг; ожидание – 15 мин., при отсутствии нежелательных явлений возможно введение полной дозы с рекомендованной скоростью
Железа карбоксимальтоза ¹	<ul style="list-style-type: none"> • В/в струйно: 200 мг × 3 раза в нед. • В/в капельно: 20 мг/кг в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа; минимальное время введения – 15 мин. 	Нет
Железа [III] гидроксид декстран ¹	<ul style="list-style-type: none"> • В/в струйно: 100-200 мг × 2–3 раза в нед. В зависимости от содержания Нь • В/в капельно: 20 мг/кг; минимальное время введения – 4–6 часов 	В/в медленно (в течение 1–2 мин.) 25 мг или 0,5 мл препарата; время ожидания – 15 мин., при отсутствии нежелательных явлений возможно введение полной дозы с рекомендованной скоростью

1 – Препараты железа не должны вводиться в дни введения противоопухолевых препаратов.

В табл. 26 представлена информация о витаминах, рекомендуемых дополнительно при коррекции анемии у онкологических больных.

Таблица 26 – Препараты витаминов, дополнительно рекомендованные для лечения анемии у онкологических пациентов

Препарат	Способ введения и начальная дозировка
Цианкобаламин (Витамин В12)	0,5 мг/мл – 1,0 мл, п/к через день
Фолиевая кислота	2 мг/сут. внутрь

Коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии

Возможные сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой лекарственной терапии представлены в табл. 27.

Таблица 27 – Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой лекарственной терапии

Препарат	Дис- функ- ция ЛЖ/ СН	АГ	Ар- тери- аль- ная гипо- тония	Ише- мия мио- карда	ИМ	Нару- ше- ния ригма и про- води- мости	↑Q _{Tc}	Син- дром Рей- но	Ин- султ	Бо- лез- ни пе- ри- фе- ри- чес- ких арте- рий	ЛАГ	ТГВ/ ТЭЛА	Оте- ки	Пери- кар- дит/ пери- кар- ди- аль- ный вы- пот
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Цисплатин	v	v		v	v	v		v	v	v		v	v	
Циклофосфа- мид	v			v		v					v			v
Винкристин		v	v	v	v	v		v						
Эверолимус		v		v								v		
Темсиролимус		v		v								v		
Трастузумаб	v													
Бевацизумаб	v	v		v	v				v			v		
Афлиберцепт		v			v				v			v		
Сорафениб	v	v		v	v	v	v		v			v	v	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Сунитиниб	v	v		v	v	v	v		v			v	v	v
Акситиниб		v		v	v				v			v		
Регорафениб		v		v	v									
Вандетаниб		v							v					
Лапатиниб	v			v		v	v							
Иматиниб	v	v										v	v	v
Интерферон-альфа	v	v	v	v	v	v		v	v	v	v	v		
Интерлейкин 2		v	v											

Примечания. Дисфункция ЛЖ/СН – дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность; АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ТГВ/ТЭЛА – тромбоз глубоких вен / тромбоэмболия легочной артерии.

Рекомендуемые профилактические мероприятия и варианты лекарственной терапии наиболее распространенных и жизнеугрожающих кардиоваскулярных осложнений представлены в табл. 28.

Таблица 28 – Рекомендуемые меры профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений при проведении противоопухолевой лекарственной терапии

Профилактика	Лечение
Дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность	
<ul style="list-style-type: none"> • Ограничение кумулятивной дозы антрациклинов в рекомендованных пределах (доксорубин <360 мг/м², даунорубин <800 мг/м², эпирубин <720 мг/м², идарубин <150 мг/м², митоксантрон <160 мг/м²). • Использование менее кардиотоксичных режимов противоопухолевой терапии (без антрациклинов), если возможно. • Использование липосомальной формы доксорубина (при раке яичников, саркоме Капоши, при неэффективности по крайней мере одной линии предшествующей терапии, при мРМЖ). • Отказ от одновременного назначения антрациклинов и трастузумаба. • Коррекция модифицируемых факторов риска и лечение имеющихся ССЗ согласно принятым рекомендациям для общей популяции с использованием ингибиторов АПФ (эналаприл, рамиприл, периндоприл и др.)/блокаторов рецепторов ангиотензина II (кандесартан, телмисартан, валсартан и др.) и/или бета-адреноблокаторов (карведилол, небиволол). 	<ul style="list-style-type: none"> • При развитии дисфункции ЛЖ/СН на фоне лечения противоопухолевую терапию следует приостановить. Вопрос о тактике дальнейшего ведения решается в зависимости от степени снижения и значения фракции выброса ЛЖ, наличия симптомов СН и времени выявления. • Пациентам с дисфункцией ЛЖ, даже при отсутствии клинических проявлений, необходимо как можно раньше начинать стандартную терапию СН, согласно клиническим рекомендациям для общей популяции. Терапия включает диету (ограничение потребления соли, жидкости), режим физической активности, медикаментозные, хирургические, электрофизиологические, механические методы лечения, а также психологическую реабилитацию. • Необходима консультация кардиолога.

<ul style="list-style-type: none"> • Применение эналаприла в качестве средства вторичной профилактики при повышении уровня тропонина I на фоне терапии антрациклинами. • Дексразоксан (при его доступности) при метастатическом РМЖ, если кумулятивная доза доксорубицина составила более 300 мг/м² или эпирубицина – 540 мг/м², в случае целесообразности продолжения терапии антрациклинами. • Регулярные аэробные физические нагрузки (3–5 раз в неделю не менее 20 мин.) при терапии антрациклинами. 	
Ишемическая болезнь сердца	
<ul style="list-style-type: none"> • До начала терапии всем больным должны быть даны рекомендации по изменению образа жизни, необходима коррекция модифицируемых факторов риска ССЗ и оптимизация терапии имеющихся ССЗ согласно рекомендациям для общей популяции. • У больных ИБС при отсутствии альтернативной терапии следует избегать продолжительной и высокодозной терапии фторпиримидинами и другими противоопухолевыми препаратами, ассоциирующимися с риском ишемических осложнений. • При предполагаемом высоком риске вазоконстрикции (фторпиримидины, таксаны) возможно профилактическое назначение нитратов и/или антагонистов кальция. • Перед началом терапии, ассоциированной с долгосрочной сосудистой токсичностью (препараты 	<ul style="list-style-type: none"> • При развитии ишемии миокарда рекомендовано приостановить терапию, назначить нитраты (нитроглицерин сублингвально или изосорбида динитрат в ингаляциях) при тщательном мониторинге. При планировании дальнейшего лечения необходима консультация кардиолога, тщательное обследование и коррекция терапии. • В случае вазоспазма возобновление терапии возможно только при отсутствии альтернативы, на фоне назначения профилактических мер и продолжительного ЭКГ мониторинга в день введения препарата. Может быть предложен 3-дневный курс нитратов или антагонистов кальция: за сутки до, во время и сутки после введения препарата. • При наличии симптомов и признаков острого коронарного синдрома (ИМ), нестабильной

<p>платины, блеомицин, интерферон альфа), возможно назначение антиагрегантов, статинов, ингибиторов АПФ и антагонистов кальция.</p>	<p>стенокардии, показана экстренная госпитализация в кардиологическое отделение с блоком интенсивной терапии. До приезда бригады скорой медицинской помощи показан прием ацетилсалициловой кислоты 500 мг (разжевать), при продолжающемся болевом синдроме – нитроглицерин сублингвально. Следует избегать возобновления противоопухолевой терапии у больных с развившимся на ее фоне ИМ.</p>
---	---

Артериальная гипертензия

<ul style="list-style-type: none"> • До начала терапии необходима коррекция модифицируемых факторов риска ССЗ и оптимизация терапии имеющихся ССЗ. • Рекомендовано изменение образа жизни и раннее фармакологическое лечение, для назначения/коррекции которого целесообразна консультация кардиолога/терапевта. 	<ul style="list-style-type: none"> • Лечение АГ проводится согласно рекомендациям для общей популяции, целесообразно раннее назначение лекарственной терапии. • В качестве препаратов I линии для лечения АГ, индуцированной анти-VEGF терапией, используют ингибиторы АПФ (эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, фозиноприл и др.), блокаторы рецепторов ангиотензина II (валсартан, лозартан, телмисартан и др.) и дигидропиридиновые антагонисты кальция (амлодипин, фелодипин). • У пациентов с ИБС или риском развития дисфункции ЛЖ/СН также рекомендовано использование бета-адреноблокаторов (предпочтительно небиволол, карведилол). • Диуретики не следует использовать в качестве препаратов I линии для лечения АГ, индуцированной анти-VEGF терапией, в связи с повышением риска электролитных нарушений и удлинения интервала QTc.
--	--

	<p>Не рекомендовано совместное назначение недигидропиридиновых антагонистов кальция дилтиазема и верапамила с анти-VEGF препаратами в связи с возможным межлекарственным взаимодействием.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вопрос об уменьшении дозы или приостановке противоопухолевой терапии рассматривают только при неконтролируемой или осложненной АГ. При достижении контроля АД терапия должна быть возобновлена при тщательным мониторинге.
--	--

Нарушения ритма и проводимости сердца

<ul style="list-style-type: none"> • При увеличении длительности QTc >500 мс или более, чем на 60 мс от исходного значения следует временно прекратить противоопухолевое лечение и устранить возможные факторы предрасположенности (электролитные расстройства, брадикардию). Лечение может быть возобновлено в уменьшенной дозе после нормализации величины QTc. • При отсутствии альтернативного эффективного лечения для данного ЗНО следует продолжить лечение препаратом, удлинившим QTc, осуществляя более частый мониторинг ЭКГ, вплоть до постоянного с помощью прикроватного или носимого телемонитора. 	<ul style="list-style-type: none"> • Лечение нарушений ритма и проводимости сердца проводится согласно рекомендациям для общей популяции, однако должно быть индивидуализировано и приниматься на основании ожидаемой продолжительности и качества жизни. • В случае возникновения пробежек желудочковой тахикардии типа «пируэт» следует назначить в/в инфузию 10 мл 25% раствора магния сульфата, при тенденции к брадикардии возможно использование учащающей трансвенозной кардиостимуляции или в/в инфузии допамина или добутамина. В случае развития устойчивого пароксизма желудочковой тахикардии «пируэт» проводят электрическую кардиоверсию. • При возникновении фибрилляции / трепетания предсердий рекомендована консультация кардиолога. Решение о выборе тактики должно основываться на
---	---

	выраженности симптомов аритмии и выборе пациента.
Инсульт и тромбозэмболические осложнения	
<ul style="list-style-type: none"> Для оценки риска развития используется шкала CHA2DS2-VASc. Наличие ≥ 2 баллов является показанием к назначению антикоагулянтов. При наличии 1 балла у мужчин или 1 балла у женщин (если этот фактор не женский пол) возможно назначение антикоагулянтов, если нет высокого риска кровотечений. Последний определяется по наличию факторов риска на основании шкал риска кровотечений. 	<ul style="list-style-type: none"> В качестве антикоагулянтов могут рассматриваться низкомолекулярные гепарины (в краткосрочной и среднесрочной перспективе), варфарин или новые оральные антикоагулянты (дабигатран, апиксабан и ривароксабан) при уровне тромбоцитов не менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$.

Примечания. АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; АПФ – ангиотензин превращающий фермент; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ЛЖ – левый желудочек; СН – сердечная недостаточность; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ЭКГ – электрокардиография.

Профилактика и лечение тромбозэмболических осложнений у онкологических больных

Лечение

Рекомендуемые варианты лечения венозных тромбозэмболических осложнений (ТЭО) в острой стадии у онкологических больных представлены в табл. 29.

Таблица 29 – Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых для лечения острого тромбоза

Препараты	Дозы антикоагулянтов, п/к ¹⁻³	Режимы введения
Низкомолекулярные гепарины: - далтепарин натрия - надропарин кальция - надропарин кальция форте (фраксипарин форте)	- 100 МЕ/кг 2 раза в сутки - 200 МЕ/кг 1 раз в сутки - 86 МЕ/кг 2 раза в сутки или 172 МЕ/кг 1 раз в сутки	30 дней

- эноксапарин натрия	- 100 МЕ/кг 2 раза в сутки или 150 МЕ/кг 1 раз в сутки	
Гепарин натрия	- болус в/в 80 МЕ/кг и инфузия со скоростью 18 МЕ/кг/час до целевых значений АЧТВ в 1,5–2,5 раза выше нормы - внутривенно болусно 5000 МЕ, затем 150 МЕ/кг 3 раза в сутки	5–7 дней
Фондапаринукс натрия	5–10 мг 1 раз в сутки	5–9 дней

1 – НМГ и гепарин натрия вводятся в дозе, соответствующей массе тела; при назначении гепарина натрия АЧТВ должно увеличиться в 1,5–2,5 раза от своего исходного уровня, после чего следует продолжить лечение с использованием АВК (варфарин под контролем МНО на уровне 2–3) или НМГ, причем через месяц дозу НМГ следует уменьшить до 75% от первоначальной. Следует учитывать наличие противопоказаний.

2 – У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <25–30 мл/мин) при назначении НМГ или гепарина натрия необходим мониторинг анти-Ха активности. НМГ далтепарин натрия безопасен при нарушении функции почек вследствие отсутствия биоаккумуляции и не требует коррекции профилактической дозы.

3 – При тромбоцитопении (<100×10⁹/л) дозу НМГ следует уменьшить, а при числе тромбоцитов менее 50×10⁹/л препарат отменить.

При рецидиве ВТЭО на фоне длительной терапии антагонистами витамина К (АВК) с МНО <2 рекомендуется возобновить лечение гепарином натрия, низкомолекулярными гепаринами (НМГ) или фондапаринукс натрия, а затем – АВК с поддержанием уровня МНО=2–3. При рецидиве ВТЭО у больного, длительно получающего АВК при значении МНО=2–3, необходимо: 1) выбрать другой метод антикоагулянтной терапии (НМГ, гепарин натрия или фондапаринукс натрия) или 2) изменить дозу АВК с целью увеличения МНО до 3,5. При рецидиве ВТЭО у больного, получающего терапевтические дозы НМГ, необходимо увеличить дозу НМГ на 20–25% или перевести больного на фондапаринукс натрия, или имплантировать кавафилتر в дополнение к лечению НМГ.

Лечение катетер-ассоциированного тромбоза рекомендуется проводить преимущественно НМГ. Длительность первоначального лечения антикоагулянтами должна составлять не менее 90 дней. Решение об удалении катетера принимается индивидуально. В большинстве случаев катетер приходится удалять.

У пациентов, которые отказываются от приема или имеют веские причины избегать применения НМГ, приемлемой альтернативой для лечения ТГВ/ТЭЛА могут быть прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) (табл. 30). Эффективность применения ПОАК для лечения и вторичной профилактики ВТЭО в онкологии сопоставима с эффективностью НМГ, но частота кровотечений выше. ПОАК не рекомендуется применять в комбинации с препаратами, подавляющими активность СУР3А4 и Р-гликопротеина (иматиниб, кризотиниб, абиратерон, энзулатамид, циклоспорин, такролимус), с активаторами СУР3А4 и Р-гликопротеина (паклитаксел, вемурафениб, дазатиниб, циклоспорин, такролимус), поскольку при этом изменяется фармакокинетика ПОАК.

Таблица 30 – Рекомендуемые прямые оральные антикоагулянты для лечения венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у онкологических больных

Препарат	Способ введения и дозировка		
	Острая фаза (5–7 дней)	Длительная терапия (3–6 мес.)	Продолженная профилактика (>6 мес.)
Апиксабан	По 10 мг 2 раза в сутки, 7 дней	По 5 мг 2 раза в сутки	По 2,5 мг 2 раза в сутки
Дабигатран этексилат	По 150 мг 2 раза в сутки; минимальная длительность приема – 5 дней	По 150 мг 2 раза в сутки	По 150 мг 2 раза в сутки
Ривароксабан ¹	По 15 мг 2 раза в сутки, 21 день	По 20 мг 1 раз в сутки	По 20 мг 1 раз в сутки

1 – Ривароксабан рекомендуется в качестве одного из вариантов терапии пациентов с онкоассоциированными тромбозами при низком риске кровотечения и отсутствии лекарственных взаимодействий с текущей системной терапией.

Профилактика

Все стационарные онкологические больные являются кандидатами для антикоагулянтной профилактики ВТЭО при отсутствии кровотечений или других противопоказаний. Факт госпитализации повышает риск ВТЭО за счет снижения двигательной активности.

В процессе противоопухолевой терапии антитромботическая профилактика рекомендуется:

- больным множественной миеломой, получающим талидомид или леналидомид в сочетании с химиотерапией и/или дексаметазоном (табл. 31). Амбулаторным больным с множественной миеломой, имеющим не очень высокий риск ВТЭО, связанный с характером противоопухолевого лечения или наличием у больного дополнительных факторов риска ВТЭО, для профилактики рекомендуется использовать ацетилсалициловую кислоту в дозе 81–325 мг/сутки;

- стационарным больным, получающим системную химиотерапию, гормонотерапию, иммунотерапию, при наличии факторов риска (необходим индивидуальный подход к оценке риска); используются НМГ или АВК (варфарин) (табл. 31);

- онкологическим больным, получающим лучевую терапию, при наличии дополнительных факторов риска (необходим индивидуальный подход к оценке риска); используются НМГ или АВК (варфарин) (табл. 31).

Таблица 31 – Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в процессе противоопухолевой терапии

Препараты	Дозы антикоагулянтов, п/к ¹	Режимы введения
Низкомолекулярные гепарины: • далтепарин натрия • надропарин кальция • эноксапарин натрия	5 000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 3800-5700 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 4000 МЕ, 5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	За 2 ч до начала терапии, в течение всего курса противоопухолевой терапии (в среднем 1-14 дней) и 1-2 дня после окончания каждого курса лечения
Антагонисты витамина К (варфарин)	Малые дозы (1,25–2,5 мг) под контролем МНО=1,5 внутри	

1 – Доза антикоагулянта подбирается индивидуально в зависимости от массы тела, дополнительных факторов риска. Антикоагулянтную профилактику целесообразно продолжать в течение 30 дней и более при наличии дополнительных факторов риска под контролем коагулограммы (Д-димер, концентрация фибриногена). Необходимо учитывать риск развития кровотечения. При массе тела <50 кг и высоком риске кровотечения следует применять надропарин кальция в дозе 2800 МЕ анти-Ха активности, далтепарин натрия – в дозе 2500 МЕ анти-Ха активности, эноксапарин натрия – в дозе 2000 МЕ или 3000 МЕ анти-Ха активности.

В некоторых случаях онкологическим больным рекомендована установка атромбогенного кавафилтра в нижнюю полую вену в качестве меры профилактики тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) (табл. 32).

Таблица 32 – Показания и противопоказания для имплантации кавафилтра онкологическим больным

Показания	Противопоказания
<ul style="list-style-type: none"> • рецидивирующая ТЭЛА, несмотря на применение терапевтических доз антикоагулянтов; • невозможность адекватной антикоагулянтной терапии (существующее кровотечение или глубокая и продолжительная тромбоцитопения); • эмболоопасный тромб проксимальной локализации (в бедренной, подвздошной и нижней полой вене); • острый ТГВ нижних конечностей и таза перед хирургическим или лекарственным лечением; • наличие ТГВ нижних конечностей и таза у диссеминированных больных, получающих лечение по поводу онкологического заболевания. 	<ul style="list-style-type: none"> • септический тромбоз и эмболия, когда единственно возможной профилактической мерой является перевязка вен; при использовании кавафилтров нового поколения, которые не являются источником тромбообразования (не тромбируются), сепсис не является противопоказанием; • двусторонний подвздошно-бедренный венозный тромбоз у больных с окклюзией верхней полой вены или с воспалительными процессами в области шеи, когда нет доступа для выполнения вмешательства; • распространение тромбоза до уровня впадения печеночных вен и выше.

Хирургическим больным, подвергшимся оперативному вмешательству продолжительностью более 30 мин, рекомендуется антитромботическая профилактика (табл. 33). Продолжительность профилактики различна: после лапаротомии, лапароскопии, торакотомии или торакоскопии продолжительностью более 30 мин длительность профилактики тромботических осложнений должна быть не менее 7–10 дней; после обширных оперативных вмешательств, особенно на органах брюшной полости и малого таза, а также при наличии дополнительных факторов риска, рекомендуемая длительность профилактики ВТЭО составляет 28 дней.

Таблица 33 – Антикоагулянты, рекомендуемые в послеоперационном периоде

Препараты	Дозы антикоагулянтов, п/к ¹⁻³	Режимы введения ⁴⁻⁵
Низкомолекулярные гепарины: • далтепарин натрия • надропарин кальция • эноксапарин натрия	5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 3800-5700 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 4000 МЕ, 5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	За 12 ч до операции и далее с первых суток послеоперационного периода
Гепарин натрия	болюсно 5000 МЕ 3 раза в сутки	
Фондапаринукс натрия	2,5 мг 1 раз в сутки	Через 6–24 ч после операции

1 – Доза антикоагулянта подбирается индивидуально в зависимости от массы тела и дополнительных факторов риска; профилактика проводится под контролем коагулограммы; доза и эффективность антикоагулянтной профилактики определяется уровнем маркера внутрисосудистого свертывания крови (Д-димера); при высоком уровне Д-димера (>2 мкг/мл) дозу антикоагулянта следует увеличить.

2 – У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью доза НМГ может быть уменьшена в 2 раза.

3 – У пациентов с низкой массой тела дозу НМГ следует уменьшить в 2 раза, а у лиц с массой тела больше 120 кг увеличить в 1,5 раза.

4 – При наличии дополнительных факторов риска профилактика тромботических осложнений может начинаться за 5–7 дней до операции.

5 – В раннем послеоперационном периоде необходимо учитывать риск развития кровотечения. Начинать антитромботическую профилактику возможно с 2–3 суток после операции.

Коррекция гепатотоксичности противоопухолевой терапии

Частным случаем гепатотоксичности является лекарственное поражение печени (ЛПП) – повреждение, вызванное приемом лекарственных препаратов. Клинические проявления ЛПП могут быть представлены как острым, так и хроническим поражением печени, а по тяжести варьировать от бессимптомного повышения печеночных аминотрансфераз до развития фульминантной печеночной недостаточности (ФПН).

Для оценки тяжести ЛПП и прогноза заболевания могут использоваться критерии тяжести гепатотоксичности группы по изучению

лекарственно-индуцированных поражений печени Национального института здоровья (NIH DILI network), основанные на анализе показателей АЛТ, ЩФ, общего билирубина и МНО. В таблице 34 представлены наиболее распространенные варианты ЛПП при проведении противоопухолевой химиотерапии.

Таблица 34 – Частота развития ЛПП при использовании основных противоопухолевых препаратов

Класс препаратов	Препарат	Повышение АСТ/АЛТ	Другие признаки гепатотоксичности
Антиметаболиты	5-фторурацил	70% случаев	–
	Капецитабин	>5 ВГН в <1% случаев	Умеренное повышение билирубина >40
	Гемцитабин	30–70% случаев	АЛТ > 5 ВГН в 5–12% случаев Повышение билирубина, ЩФ – редко
	Метотрексат	15–50% случаев	
	Пеметрексед	30–60% случаев	Повышение билирубина, ЩФ – редко
Алкилирующие агенты	Циклофосфамид	70% случаев	–
	Ифосфамид	Умеренное	–
	Оксалиплатин	Умеренное	–
	Цисплатин	Небольшое	–
	Карбоплатин	30% случаев	–
	Дакарбазин	Умеренное	–
Противоопухолевые антибиотики	Доксорубицин, эпирубицин	40% случаев	–
	Блеомицин	10-30% случаев	–
Препараты, воздействующие на тубулин	Винкаалкалоиды	5–10% случаев	–
	Трабектедин	40% случаев	–

Таксаны	Паклитаксел	7–26% случаев	–
	Доцетаксел	Умеренное	–
Ингибиторы топоизомеразы	Иринотекан	15% случаев в комбинации с другими препаратами, выраженное – в 1–4% случаев	–
	Топотекан	> 15% случаев, выраженное – в 1–4% случаев	–
	Этопозид	5–10% случаев в комбинации с другими препаратами	–
Моноклональные антитела	Ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб	–	Отдельные случаи развития ЛПП I–IV степени тяжести, вплоть до ФПН
	Бевацизумаб	–	Возможность протективного эффекта
(Мульти)киназные ингибиторы	Эрлотиниб	Умеренное, >5 ВГН в >10% случаев	–
	Гефитиниб	9–13% случаев, >5 ВГН в 2–4% случаев	–
	Лапатиниб	5–15% случаев, >5 ВГН - редко	–
	Сорафениб	Умеренное, >5 ВГН в 1–3% случаев	–
	Пазопаниб	>50% случаев, >5 ВГН в >8% случаев	Увеличение уровня общего билирубина

			в 30% случаев. Комбинация увеличения уровня общего билирубина и АЛТ в 1–2% случаев
	Сунитиниб	> 40% случаев, >5 ВГН в >2–3% случаев	–
	Регорафениб	39–45% случаев, >5 ВГН в 3–6% случаев	Редко – гипераммониемия и развитие печеночной энцефалопатии
	Вемурафениб	30% случаев, >5 ВГН в 3% случаев	–
Гормональные препараты	Тамоксифен	–	Развитие неалкогольной жировой болезни печени в 40% случаев к 1 году применения
	Абиратерон	–	Отдельные случаи развития ЛПП I–IV степени тяжести

Примечание. ВГН – верхняя граница нормы

Лечение проводится в соответствии с действующими рекомендациями и должно учитывать онкологический статус пациента. Общие рекомендации по ведению пациентов с развитием ЛПП на фоне проводимой химиотерапии базируются на критериях тяжести гепатотоксичности Национального института рака США. Может потребоваться коррекция дозы противоопухолевого препарата с низким терапевтическим индексом и/или, если препарат метаболизируется при участии CYP3A4/5, активность которого снижается при хронических заболеваниях печени. Наиболее сложной проблемой является возможность

противоопухолевого лечения при нарушении белково-синтетической и детоксикационной функций печени. При наличии исходной печеночной недостаточности назначение определенных химиотерапевтических агентов может потребовать коррекцию их дозы.

Чаще всего для коррекции ЛПП, индуцированном противоопухолевыми препаратами, используют S-аденозилметионин (SAMe). Назначение SAMe в дозе 800 мг в сутки парентерально в течение 2 недель, с последующим переходом на пероральный прием в дозе 800–1600 мг в сутки показало наибольшую эффективность. Общая длительность терапии зависит от динамики биохимических показателей и может составлять 3–6 месяцев. Эффективность терапии SAMe оценивается по степени снижения уровня печеночных аминотрансфераз. При холестатическом/смешанном варианте поражения печени возможно совместное назначение SAMe с препаратами урсодезоксихолевой кислоты в дозе 15–20 мг/кг массы тела в 2–3 приема до разрешения холестаза.

Развитие ЛПП при иммунотерапии онкологии с использованием селективных моноклональных антител, блокирующих «контрольные точки» иммунного ответа, обычно протекают по типу бессимптомного повышения уровня печеночных аминотрансфераз и общего билирубина. Симптомы обычно отмечаются на 6–14 неделе с начала лечения ингибиторами контрольных точек и иногда сопровождаются повышением температуры тела. Частота развития ЛПП зависит от дозировки назначаемых препаратов и варьирует от 5 до 30%.

Профилактика и лечение патологии костной ткани с использованием остеомодифицирующих агентов

К патологии костной ткани у онкологических больных относят потерю костной массы (остеопороз) на фоне противоопухолевой лекарственной терапии и метастазы в костях при распространенном опухолевом процессе.

Основой успешного лечения больных с метастазами в костях является эффективная противоопухолевая лекарственная терапия в комбинации с хирургическими и/или лучевыми методами. Применение остеомодифицирующих агентов (ОМА), таких как бисфосфонаты и моноклональные антитела (деносумаб), для лечения больных с костными метастазами является средством поддерживающей терапии, дополнением к основному лечению.

Бисфосфонаты в настоящее время входят в стандарт лечения метастазов в костях, остеопороза, гиперкальциемии при различных ЗНО.

Одним из противопоказаний для применения бисфосфонатов является выраженное нарушение почек (клиренс креатинина 30 мкмоль/л и менее). Максимальной активностью среди них, по данным непрямого сравнения, обладает золедроновая кислота.

К моноклональным антителам относится деносуаб. Он достоверно снижает риск развития костных осложнений на 17% при всех типах опухолей, значительно уменьшает болевой синдром. Также является препаратом патогенетической терапии при лечении гигантоклеточной опухоли кости (остеокластобластомы) у взрослых и подростков со сформировавшимся скелетом.

Основные режимы применения ОМА при метастатическом поражении костей, гиперкальциемии и остеопорозе у онкологических пациентов представлены в табл. 35.

Таблица 35 – Основные режимы применения ОМА у онкологических пациентов

Препарат	Доза и режим введения
При метастатическом поражении костей	
Деносуаб	Подкожно 120 мг (1,7 мл) каждые 4 недели
Золедроновая кислота	В/в инфузия 4 мг в течение не менее 15 мин каждые 4 недели. После 9–12 месяцев ежемесячного применения возможно дальнейшее назначение 1 раз в 3 месяца в дозе 4 мг.
Памидроновая кислота	В/в инфузия 90 мг в течение 2–4 ч каждые 4 недели
Ибандроновая кислота	В/в инфузия 6 мг 1–2 ч каждые 4 недели внутрь - 50 мг 1 раз в сутки
Клодроновая кислота (при остеолитических очагах)	В/в инфузия 1500 мг >4 ч каждые 4 недели. Препарат принимается от нескольких месяцев до нескольких лет.
При гиперкальциемии и остеопорозе	
Ибандроновая кислота	При тяжелой гиперкальциемии (≥ 3 ммоль/л) однократно вводят 4 мг. При умеренной гиперкальциемии (< 3 ммоль/л) показано введение 2 мг препарата. Препарат используется в виде 1–2-часовых в/в инфузий.

	С целью лечения остеопороза ибандронат применяют в дозе 150 мг 1 раз в месяц.
Золедроновая кислота	4 мг в виде однократной в/в инфузии в течение не менее 15 мин. С целью лечения остеопороза - 4 мг в/в капельно 1 раз в 6 месяцев. Пациентам с незначительными или умеренными нарушениями функций почек требуется корректировка дозы, адекватная гидратация либо перевод на терапию деносуабом.
Клодроновая кислота	При гиперкальциемии препарат вводят по 300 мг в/в капельно в течение 2 ч ежедневно (не более 7 дней подряд) или по 1500 мг в/в капельно в течение 4 ч.
Деносуаб	С целью профилактики и лечения остеопороза: 60 мг подкожно 1 раз 6 месяцев

Коррекция нефротоксичности противоопухолевых препаратов

Ряд химиопрепаратов вызывают токсическое поражение почек, проявляющееся развитием почечной недостаточности (ПН), гемолитико-уремического синдрома (ГУС), синдрома Фанкони, почечного диабета, электролитных нарушений и синдрома лизиса опухоли. Исходно вовлеченные в опухолевый процесс почки наиболее уязвимы для токсического воздействия лекарственных препаратов. При ХТ больных онкологическими заболеваниями, ассоциированными с поражением почек или с ПН, необходима коррекция дозы препарата в зависимости от уровня креатинина в крови. Если больной находится на гемодиализе, то коррекцию дозы химиопрепаратов проводят в зависимости от их фармакокинетики и от процента выведения препарата через мембрану диализатора. Эти рекомендации основаны на прямой токсичности препарата и снижении клиренса креатинина.

Список противоопухолевых препаратов, обладающих нефротоксическим действием, приведен в табл. 36.

Таблица 36 – Препараты, обладающие нефротоксическим действием

Группа	Лекарственные препараты
Алкилирующие препараты	<ul style="list-style-type: none"> • соединения платины (цисплатин, карбоплатин) • хлорэтиламины (циклофосфамид и др.) • производные нитрозомочевины (кармустин, ломустин и др.)

Антиметаболиты	<ul style="list-style-type: none"> • антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат) • антагонисты пиримидина (цитарабин, гемцитабин) • ингибиторы рибонуклеозидредуктазы (гидроксимочевина)
Противоопухолевые антибиотики	<ul style="list-style-type: none"> • антрациклины (доксорубин) • прочие противоопухолевые антибиотики (митомycin C)
Ингибиторы ангиогенеза	<ul style="list-style-type: none"> • бевацизумаб

Основные варианты нефропатий, вызываемых противоопухолевыми препаратами, и сопровождающиеся острым почечным повреждением, хронической болезнью почек или выраженным изменением водно-электролитного баланса, представлены в табл. 37.

Таблица 37 – Варианты нефропатий, вызываемых противоопухолевыми препаратами

Преимущественные зоны (локализация) поражения почки	Вариант нефропатии (заболевания или синдрома)	Лекарственный препарат
Гломерулопатии	Болезнь минимальных изменений	ИФН, бисфосфонаты (памидронат)
	Очаговый (фокальный, очаговый и сегментарный) гломерулосклероз	ИФН, бисфосфонаты (памидронат, золедронат)
Тубуло-интерстициальные нефропатии	Острый тубулярный (канальцевый) некроз	Цисплатин, бисфосфонаты (золедронат), ифосфамид, иматиниб, пеметрексед
	Тубулоинтерстициальный нефрит (лекарственный, острый)	Сорафениб, сунитиниб
	Тубулоинтерстициальный нефрит (лекарственный, хронический)	Метотрексат
Тубулопатии	Фанкони-подобный синдром редко	Цисплатин, ифосфамид, 5-азациитидин,

	сопровождается почечным канальцевым ацидозом проксимального типа)	иматиниб, пеметрексед
	Сольтертяющая почка с развитием тяжелой гипонатриемии	Цисплатин, 5-азацитидин
	Нефрогенный несахарный диабет	Ифосфамид и пеметрексед
	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона	Циклофосфамид, винкрестин
	Нарушение реабсорбции магния с развитием выраженной гипомагниемии	Цисплатин, цетуксимаб, панитумумаб
Поражение мелких кровеносных сосудов почек	«Синдром капиллярной утечки»	Интерлейкин 2
	Тромботическая микроангиопатия (почек)	Бевацизумаб, ингибиторы тирозинкиназы, гемцитабин, цисплатин, митомицин С, интерферон

Информация о нефротоксичности некоторых лекарственных препаратов и методах ее профилактики и лечения у онкологических больных представлена в табл. 38.

Таблица 38 – Нефротоксичность некоторых лекарственных препаратов, методы ее профилактики и лечения

Зависимость от дозы	Симптомы	Профилактика	Лечение
Цисплатин			
<ul style="list-style-type: none"> • Одноразовое введение препарата в дозе менее 50 мг/м² не вызывает ПН. • При суммарной курсовой дозе более 850 мг развивается ПН вследствие повреждения клубочков и проксимальных отделов канальцев. Симптомы поражения клубочков появляются на 3–5-й дни после введения препарата. 	<p>Цисплатин</p> <ul style="list-style-type: none"> • В течение первых 4 мес. монотерапии и при комбинации цисплатина с блеомицином и винкристином возможны симптомы ГУС. • Возможны электролитные нарушения: гипонатриемия (в результате недостаточной секреции антидиуретического гормона); гипермагниурия и параллельное снижение концентрации магния в крови; гипокалиемия и гипокальциемия. Индуцированная цисплатином гипонатриемия может персистировать в течение 6 лет и более. • Функция почек восстанавливается на 2–4-й неделе, в некоторых случаях – через несколько месяцев после отмены препарата. 	<ul style="list-style-type: none"> • Разделить суммарную дозу цисплатина на 5 дней, общая доза (за 5 дней) не должна превышать 120 мг/м². • Обеспечить гидратацию в период введения препарата: гидратация должна быть начата за 12–24 ч (лучше – за 3 ч) до начала введения цисплатина из расчета 0,5–1,5–2,0 л/м² 0,9% раствора NaCl; объем рассчитывается индивидуально. • Проводить мониторинг мочевого диуреза: при задержке жидкости более 1 л назначить маннитол до введения цисплатина, при этом СКФ должна составить 125 мл/мин. При применении цисплатина в дозе более 60 мг/м² введение маннитола в дозе 8 г/м² 	<p>Не существует эффективных методов лечения повреждения почек, вызванного цисплатином.</p>

		<p>обязательно, диурез должен составлять не менее 250 мл за 30 мин.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Назначить нефропротекторы (амифостин и тиофосфат) для снижения риска осложнения. Амифостин и тиофосфат уничтожают свободные радикалы и связываются с цисплатином; амифостин ингибирует про-апоптоз в клетках канальцев и защищает их от повреждающего действия цисплатина. 	
Гемцитабин			
	<p>Повышение АД, дисфункция печени и почек, развитие гемолитической анемии, тромбоцитопении и ГУС в 2,5% случаях.</p>	<p>Для оценки функционального состояния почек до начала лечения целесообразно определение СКФ, в процессе лечения необходима гидратация сбалансированными электролитными растворами из расчета 30–40 мл/кг/сут.</p>	<p>Гемодиализ позволяет снизить концентрацию препарата в крови и восстановить или улучшить функцию</p>

			почек, но в 25% случаев отмечается прогрессирование ПН до терминальной стадии.
Метотрексат			
<ul style="list-style-type: none"> • Нейротоксичность зависит от дозы препарата и скорости элиминации. • При введении в больших дозах (1 г/м^2) в условиях кислой реакции мочи происходит преципитация кристаллов метаболитов внутри канальцев, и через 1–2 дня развивается кристалл-индуцированная неолигурическая и протеинурическая ПН. • При наличии у пациента мутации гена SLCO1B1 выведение метотрексата задерживается. 	<ul style="list-style-type: none"> • Гипокалиемический ацидоз и гипокальциурия, токсическое поражение печени, миелодепрессия. • Экстраренальные осложнения могут наблюдаться в течение в среднем 7 дней после введения метотрексата. 	<ul style="list-style-type: none"> • Лечение метотрексатом в повышенных и высоких дозах ($2\text{--}15 \text{ г/м}^2$) сочетается с гипергидратацией (до 2 л в сутки) сбалансированными по электролитному составу и осмолярности растворами в дозе $40\text{--}60 \text{ мл/кг/сут.}$ и подщелачивание мочи введением гидрокарбоната натрия. Для этого в/в (капельно) вводят смесь из $40 \text{ мл } 4,2\% \text{ раствора NaHCO}_3$ и $400\text{--}800 \text{ мл}$ раствора NaCl накануне, в день лечения и в следующие 2–3 дня. • Назначить «пеглевые» диуретики; 	<ul style="list-style-type: none"> • При проведении активной гидратации и защелачивании мочи токсичность метотрексата может быть уменьшена на 15%. • Экстренные меры, включающие назначение лейковорина и тимидина в дозе $8 \text{ г/м}^2/\text{сут.}$,

<p>• При высокой концентрации метотрексата в крови ($1-12 \text{ г/м}^2$) в 47% случаях СКФ снижается почти в два раза.</p>		<p>• При назначении высоких доз метотрексата ($2-15 \text{ г/м}^2$) необходимо в/в введение лейковорина в дозе от 100 до 1000 мг/м² каждые 3 и 6 ч после введения метотрексата;</p> <p>• При сохранении высокой концентрации метотрексата в крови показано проведение высокопоточного гемодиализа или гемо(диа)фильтрации с расчетом индивидуального клиренса, в зависимости от уровня сывороточного метотрексата. При проведении экстракорпоральной гемокоррекции уровень метотрексата уменьшается в среднем на 75% (в пределах 42-94%);</p> <p>• Мониторировать уровень креатинина и концентрацию метотрексата в крови в течение первых 24-48 ч после введения.</p>	<p>Позволяют значительно снизить системную и нефротоксичность.</p>
--	--	---	--

Доксорубин		
Обладает значительной кардиотоксичностью, особенно при суммарной дозе 560 мг/м ² . Снижение сердечного выброса приводит к развитию преренальной ПН, которая может проявиться в сроки от 1 до 6 мес. после последнего введения препаратов.	Антрациклиновая нефропатия характеризуется ранними повреждениями клубочков и отсроченными повреждениями канальцев. Клубочковые и особенно канальцевые изменения возникают вследствие повреждения митохондрий, т.к. выявлено снижение соотношения цитохрома С и оксидаз подтипов I и IV.	В качестве профилактики нефропатии, помимо соблюдения культивной дозы и кардиопротективной терапии, показана инфузионная терапия 0,9% раствором NaCl в дозе 20–30 мл/кг/сут. в течение 5–7 дней, т.к. препарат частично (около 5–12% в течение 5 дней) выводится почками в неизменном виде и в виде метаболитов.
Специализированное лечение не разработано		
Митоминин С		
При достижении кумулятивной дозы 40–60 мг/м ² за период лечения на 4–8-й неделе после введения последней дозы препарата может развиваться ГУС, имеющий неблагоприятный прогноз. Большинство больных с подобным осложнением в течение 4 месяцев умирают от почечной или	Азоотемия, анемия, повышение активности ЛДГ и тромбоцитопения	Меры специальной профилактики неизвестны
		При развитии тяжелой формы ГУС больной должен находиться под наблюдением нефролога, стационар должен располагать возможностью

дыхательной недостаточности.			выполнения заместительной почечной терапии.
Ифосфамид			
<ul style="list-style-type: none"> • Нетоксичная доза препарата не установлена. • Токсической кумулятивной дозой препарата является 60–72 г/м² за период лечения. Риск нефротоксичности ифосфамида значительно возрастает с возрастом и при наличии сопутствующего заболевания почек. • При комбинации ифосфамида с аллопуринолом или сульфинпиразоном повышается концентрация мочевой кислоты в крови, что увеличивает риск нефропатии и усиливает миелотоксическое действие препарата. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ифосфамид повреждает проксимальный отдел канальцев, вызывает делецию митохондриальной ДНК и ингибирует окислительного фосфорилирования, что проявляется вторичным синдромом Фанкони. • Метаболит ифосфамида акролеин оказывает повреждающее действие на эпителий мочевоыводящих путей и вызывает развитие геморрагического цистита. • У большинства больных, получавших ифосфамид, развивается умеренная тубулопатия, которая проявляется переходящей ферментопатией и временным повышением экскреции 	<p>Для предотвращения нефротоксичности препарата и развития геморрагического цистита необходимо:</p> <ul style="list-style-type: none"> • введение физ. раствора из расчета 25–30 мл/кг/сут. до введения ифосфамида; • в период введения ифосфамида необходимо назначение месны. Разовая доза месны для взрослых составляет 20% от дозы цитостатика, 1-е введение проводят одновременно с первым введением ифосфамида, 2-е и 3-е – через 4 и 8 ч после 1-го. При непрерывной инфузии (24 ч) ифосфамида месну следует вводить в дозе 20% от дозы цитостатика в начале инфузии, затем – 	<p>При появлении симптомов токсического поражения почек следует прекратить введение препарата.</p>

	<p>белка.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Возможны повреждения дистальных отделов канальцев, приводящие к почечному диабету. • В 18–28% случаях при лечении ифосфамидом развивается ОПН и ХПН. 	<p>в дозе 100% от дозы цитостатика в виде 24-часовой инфузии; по окончании введения цитостатика введение месны продолжают еще 6–12 ч в той же дозе. В случае применения в очень высоких дозах общая доза месны может быть увеличена до 120–160% от дозы оксафосфорина.</p>	
Циклофосфамид			
<p>В отличие от ифосфамида прямая нефротоксичность циклофосфамида не описана</p>	<p>Может вызывать геморрагический цистит и гипонатриемия из-за нарушения экскреции почками воды.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Для профилактики гипонатриемии перед введением циклофосфамида рекомендуется провести инфузию физ. раствора из расчёта 25–30 мл / кг / сут. • При непрерывной инфузии (24 ч) циклофосфамида месну следует вводить в дозе 20% от дозы цитостатика в начале инфузии, затем – в дозе 100% от дозы цитостатика в виде 24-часовой инфузии; по окончании введения цитостатика 	<p>Гипонатриемия обычно развивается остро и разрешается после прекращения введения препарата, примерно через 24 ч.</p>

		введение месны продолжают еще 6–12 ч в той же дозе.	
Бисфосфонаты			
Памидронат вводят по 30 мг в течение 3 дней; с осторожностью применять у больных, находящихся на гемодиализе	<ul style="list-style-type: none"> • Памидронат может вызывать локальный сегментарный склероз и сегментарный гломерулосклероз, клинически проявляющийся НС и ПН. В 2–10% случаев развивается острый канальцевый некроз. • У 9–15% пациентов, получающих золедроновую кислоту, отмечается развитие дисфункции почек с повышением уровня креатинина и развитием ОПН 	<ul style="list-style-type: none"> • При назначении бисфосфонатов у больных с распространенным опухолевым процессом или после длительной терапии НПВС возрастает риск их нефротоксичности. При в/в введении бисфосфонатов необходимо мониторирование функции почек. • Не следует назначать золедроновую кислоту при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин. 	<ul style="list-style-type: none"> • При ухудшении функции почек лечение прерывается. • После восстановления функции почек при повторных курсах дозу препаратов следует снизить на 10% или назначить препарат в минимальной дозе.

Бевацизумаб		
<p>Потенциально нетоксичный препарат</p>	<ul style="list-style-type: none"> • При применении препарата отмечено увеличение частоты повышения АД и протеинурии. • Описаны случаи развития тромботической микроангиопатии и гломерулопатии с минимальными изменениями, клинически проявляющиеся НС и ОПН. 	<ul style="list-style-type: none"> • При приеме бевацизумаба необходимо мониторирование АД и протеинурии. Гипертензию можно скорректировать назначением стандартных гипотензивных препаратов, но в случае гипертонического криза следует прервать терапию. Обычно протеинурия незначительная, но при развитии НС следует прервать терапию.
		<p>При развитии тромботической микроангиопатии и гломерулопатии рекомендуется прервать противопухольное лечение и назначить комплексную терапию, включающую высокие дозы ГКС (1-2 мг/кг/сут.), введение свежезамороженной плазмы, плазмаферез и др. под наблюдением нефролога.</p>

Кармусти́н, ломустин, стрептозотоцин и семустин		
<p>Нефротоксичность семустина реализуется при достижении суммарной курсовой дозы 1200 мг/м².</p>	<p>• Применение семустина в высоких дозах приводит к прогрессирующему снижению функции почек и выраженной ПН через 3–5 лет. Характерным морфологическим признаком поражения почек является гломерулярный склероз в сочетании с фиброзом.</p> <ul style="list-style-type: none"> • У 65–75 % больных, длительно получавших стрептозотин, также могут наблюдаться признаки нефротоксичности: сначала протеинурия, затем появляются признаки поражения проксимальных отделов канальцев: фосфатурия, глюкозурия, аминоацидурия, урикозурия и бикарбонатурия. 	<p>Меры профилактики не разработаны.</p> <p>При появлении указанных симптомов следует отменить препарат. Симптомы поражения почек могут сохраняться примерно 2–3 нед.</p>
Гидрокси́мочевина		
<p>Симптомы нефротоксичности развиваются чаще при увеличении дозы пре-</p>	<p>Иногда на фоне лечения гидрокси́мочевинной отмечено появление протеинурии,</p>	<p>Меры профилактики не разработаны.</p> <p>При появлении симптомов</p>

парата выше 600 мг / м ² .	гематурии, лейкоцитурии, умеренное снижение клиренса креатинина либо повышение содержания мочевины в крови.		нефротоксичности следует уменьшить дозу или отменить препарат.
Флуларабин			
	<ul style="list-style-type: none"> • Описаны случаи развития ПН вследствие синдрома лизиса опухоли. Лабораторные критерии: гиперурикемия, гиперкалиемия, гиперфосфатемия и гипокальциемия, клинические: ОПН, судорожный синдром, нарушение ритма сердца вплоть до внезапной смерти. • Отмечено снижение почечной функции в виде протеинурии, увеличения креатинина. 	<p>С целью профилактики синдрома лизиса опухоли необходимо:</p> <ul style="list-style-type: none"> • обеспечить хороший венозный доступ и постоянный кардиомониторинг; • проводить гидратацию в объеме не менее 2 л / м² / сут., что позволит увеличить диурез и выведение мочевой кислоты и фосфатов; гидратация должна начинаться за 24–48 ч до ХТ и продолжаться еще 48–72 ч после её завершения; • назначить аллопуринол или бензбромарон в дозе 300 мг / м² / сут. за 2–3 дня до начала ХТ и в период ХТ. 	<p>При развитии ОПН, уремии с тяжелыми электролитными нарушениями следуют начать гемодиализ как можно скорее.</p>

Прим. ГУС – гемолитико-уремический синдром; НС – нефротический синдром; ОПН – острая почечная недостаточность; ПН – почечная недостаточность; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХПН – хроническая почечная недостаточность.

Лечение дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию

При проведении лекарственной терапии опухолей могут развиваться различные дерматологические реакции (табл. 39): акнеподобная сыпь, ксероз / трещины кожи, изменения ногтей, изменения и выпадение волос, ладонно-подошвенный синдром (ЛПС). Некоторые из них часто сопровождаются зудом и болью, значительно снижающим качество жизни пациентов.

Кожную токсичность вызывают многие таргетные препараты. Наиболее часто дерматологические реакции вызывают ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), что связано с угнетением физиологических сигналов данного рецептора в коже. Так, частота возникновения акнеподобной сыпи составляет: для цетуксимаба и панитумумаба – 70-90%, афатиниб – 89%, эрлотиниб – 49-80%, гефитиниб – 37-66%, вандетаниб – 46%, лапатиниб – 28-45%. Причем для цетуксимаба и эрлотиниба выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью тяжести процесса и общей выживаемостью больных.

Также кожную токсичность могут вызывать ряд противоопухолевых химиопрепаратов. Так, частота возникновения ЛПС составляет: липосомальный доксорубин – 75%, капецитабин и регорафениб – 60%, сорафениб – 34–48%, доцетаксел, сунитиниб и длительно фторурацил – 35–37%, цитарабин – 14–33%, акситиниб – 29%, вемурафениб – 19–28%, цетуксимаб+FOLFIRI – 18%, афлиберцепт+FOLFIRI – 11%. Менее часто ЛПС возникает при назначении таких препаратов как паклитаксел, метотрексат, циклофосфамид, цисплатин, этопозид, винорелин, иринотекан, эпирубицин.

Большинство цитостатических препаратов приводят также к алопеции.

Таблица 39 – Виды дерматологических реакций при проведении противоопухолевой лекарственной терапии

Дерматологическая реакция	Группа препаратов / препарат	Сроки развития дерматологической реакции после начала терапии	Профилактика и лечение
Акнеподобная сыпь	Ингибиторы EGFR	2–3 недели	Да
Ксероз / Трещины кожи	Ингибиторы EGFR	5 и более недель	Да

Изменения ногтей: паронихия	Ингибиторы EGFR	5 и более недель	Да
Изменение ногтей: онихолизис	Химиопрепараты (доцетаксел)	6 и более недель	Нет
Изменения волос: трихомегалия, гипертрихоз	Ингибиторы EGFR	5 и более недель	Тримминг, химическая или лазерная эпиляция
Алопеция	Химиопрепараты	2–4 недели	Нет
Ладонно-подошвенный синдром	Ингибиторы EGFR, ингибиторы тирозинкиназы, BRAF-ингибиторы; химиопрепараты (капецитабин, липосомальный доксорубицин и др.)		Да

Наиболее распространённым нежелательным явлением при применении ингибиторов EGFR, ингибиторов тирозинкиназы, BRAF-ингибиторов является акнеподобная сыпь. При назначении ингибиторов EGFR сыпь развивается первой (в первые 2–3 недели терапии) и часто сопровождается зудом. После 2–4 месяцев терапии интенсивность сыпи обычно уменьшается, и ведущими симптомами становятся паронихии, трещины кожи, ксероз (сухость) кожи и связанный с ней зуд. При прекращении терапии сыпь полностью исчезает через 4–6 недель, не оставляя рубцов.

Степень выраженности акнеподобной сыпи (от 1 до 4 степени) классифицируют согласно NCI–CTCAE V.4.03. Если на фоне терапии ингибиторами EGFR при должной профилактике развивается сыпь 1–2 степени, то следует продолжить терапию и использование увлажняющих и солнцезащитных средств, прекратить использование гидрокортизона наружно и назначить терапию местным антибактериальным

средством (табл. 41). При появлении сыпи 3–4 степени следует прервать терапию ингибитором EGFR до стихания сыпи до 1–2 степени, продолжить профилактическую терапию и назначить терапию местным антибактериальным средством и доксициклином (табл. 41). Показана консультация дерматолога. В отдельных случаях можно не прерывать терапию ингибитором EGFR при сыпи 3 степени, если она не сопровождается значимыми симптомами.

Если у пациента на фоне сыпи развиваются фурункулы или карбункулы, рекомендованы консультация хирурга, системная и местная антибиотикотерапия, солевые компрессы.

Паронихии развиваются на фоне терапии ингибиторами EGFR после 5 недель приёма препарата. Для профилактики до начала терапии целесообразно выполнение необрезного маникюра и педикюра. Для лечения паронихии используется местная терапия: хлоргексидин, эритромициновая мазь, крем гидрокортизон + неомицин + натамицин для ежедневного использования; системная терапия доксициклином; симптоматическая терапия с применением НПВП (табл. 41). При нагноении, выраженной симптоматике рекомендована консультация хирурга.

ЛПС или ладонно-подошвенная эритродизестезия – токсическая реакция с проявлением на коже ладоней и подошв, возникающая в результате применения химиопрепаратов, мультикиназных ингибиторов. Химиопрепараты вызывают ЛПС за счёт токсического действия и преимущественно вызывают эритему и десквамацию ладоней и стоп. Таргетные препараты вызывают нарушение микроциркуляции в коже, это приводит к замедлению процессов репарации и к развитию гиперкератоза и пузырей в местах наибольшего давления.

Оценка степени выраженности ЛПС основывается на том, насколько данное осложнение нарушает функции конечностей и влияет на качество жизни пациента. При ЛПС 1 степени терапия может быть продолжена, при ЛПС 2–3 степени необходимо прервать приём препарата до снижения ЛПС до 1 степени. Медикаментозная терапия назначается в зависимости от степени выраженности ЛПС (табл. 41).

Рекомендуемые профилактические меры и варианты медикаментозной терапии наиболее распространенных и жизнеугрожающих кожных осложнений представлены в табл. 40 и 41.

Таблица 40 – Рекомендуемые меры медикаментозной профилактики дерматологических осложнений

Тип осложнения	Категория средств	Препарат	Способ применения
Акнеподобная сыпь, сухость кожи, трещины кожи, паронихии	Увлажняющий крем	-	Наносить на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь утром ежедневно
	Кортикостероид для местного применения	Гидрокортизоновая мазь 1%	Наносить перед сном на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь (площадь не более 20% поверхности тела)
	Солнцезащитный крем	Средства с солнцезащитным фильтром SPF > 20, PPD > 1 / 3 SPF	Наносить перед выходом на улицу на открытые участки тела в период весна-осень
ЛПС	Увлажняющий крем	-	Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день (после ванны, перед сном)
	Другие средства	Пантенол 5%, 9%	Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день (после ванны, перед сном)
		Антиоксидантная гель-плёнка при проведении химиотерапии	Наносить на кожу ладоней и подошв 3 раза в день
	Кератолитический крем	Мочевина крем 10%; Мочевина крем 2–5%	Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день

Таблица 41 – Рекомендуемые варианты медикаментозного лечения дерматологических осложнений

Тип осложнения	Категория средств	Препарат	Способ применения
Сыпь всех степеней при выраженном отёке и зуде	Дерматотропные средства, антагонист кальция	Пимекролимус крем 1%	При выраженном отёке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день
	Топический кортикостероид + антибактериальное вещество	Такролимус мазь 1% Бетаметазон + фузидовая кислота	При выраженном отёке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день
Выраженный зуд	Кортикостероид для системного применения	Бетаметазона динатрия фосфат раствор 1 мл (0,0053 г бетаметазона динатрия фосфата)	1–2 мл внутримышечно один раз в день, на 2-е и 3-е сутки после введения ингибитора EGFR
Сыпь 1–2 степени	Местные антибактериальные средства	Метронидазол крем 1%	Наносится на кожу тонким слоем и слегка втирается 1–2 раза в день
		Клиндамицин гель для наружного применения (в 1 г геля – 10 мг клиндамицина)	Наносится на кожу тонким слоем и втирается 1–2 раза в сутки
		Эритромицин и ацетат цинка (порошок в комп. с растворителем)	Раствор наносится тонким слоем на поражённый участок кожи 2 раза в сутки
		Бензоила пероксид гель 2,5%, 5%, 10%	Тонкий слой 2,5-5% геля наносится на поражённые участки кожи 1 раз в сутки в течение

				2–3 недели. Затем переходят на 10% гель, который применяют вплоть до исчезновения кожных проявлений
Сыпь 3–4 степени	Местные антибактериальные средства	Эритромициновая мазь 10 000 ЕД в 1 г	Наносится на кожу тонким слоем 2 раза в сутки. Длительность использования не должна превышать 2 месяца	
		Бацитрацин и неомицин мазь 250 5000 ЕД бацитрацина в 1 г	Наносится тонким слоем на поражённый участок кожи 2–3 раза в сутки до 10 дней	
		Мулироцин мазь 2%	Наносится тонким слоем на поражённый участок кожи 2–3 раза в сутки до 10 дней	
Трещины кожи	Местные антисептические средства	Доксициклин капсулы 100 мг	По 1 капсуле внутрь 2 раза в сутки	
		Пантенол 5%, 9%	Наносить на трещины кожи 2 раза в день можно под окклюзионную повязку	
Паронихии	Кортикостероид для местного применения	Хлоргексидин раствор 0,05%	Наружно 2–3 раза в день	
		Гидрокортизоновая мазь 1%	Местно	
		Гидрокортизон + неомицин + натамицин крем	Местно	
	Антисептики	Хлоргексидин раствор 0,05%	Наружно 2–3 раза в день	

			Нитрат серебра (карандаш медицинский)	Точечно на поражённый участок 1 раз в день
ЛПС 1-й степени	Кератолитический крем	Другие средства	Мочевина крем 10%;	Наносить на кожу ладоней и подошв 3 раза в день
			Мочевина крем 2–5%;	
			Крем с мочевиной, молочной и гликолевой кислотами	
			Антиоксидантная гель-плёнка при проведении химиотерапии	Наносить на кожу ладоней и подошв 3 раза в день
		Местные антисептические средства	Салициловая мазь 2%	2 раза в день в виде компрессов
			Пантенол 5%, 9%	2 раза в день
ЛПС 2-й степени	Глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии		Гидрокортизона-17-бутират	2 раза в день на воспалённые участки
			Клобетазона бутират мазь 0,05% или крем 0,05%	Применять 1–2 раза в день на воспалённые участки (не более 14 дней)
			Флуметазона пивалат мазь или крем (1 г крема или мази – 0,0002 г флуметазона пивалата)	

ЛПС 3-й степени	Кортикостероид в комбинациях	Комбинированные составы (кортикостероиды + антибактериальный и / или антимикотиче- ский компонент)	2 раза в день на воспалённые участки (не более 14 дней)
	Местные антибакте- риальные средства	Фиксированная ком- бинация бетаметазон + кальцитриол	2 раза в день на воспалённые участки
		Эритромициновая мазь 10 000 ЕД в 1 г Бетаметазон + фузи- довая кислота Гидрокортизон + не- омисин + нагамисин	2 раза в день на воспалённые участки (не более 14 дней)
Местный анестетик	Лидокаин гель 5%	Для обезболивания 1–2 г на воспалённые участки 2 раза в день	

Редукцию доз ингибиторов EGFR и химиопрепаратов при возобновлении терапии после коррекции дерматологических осложнений следует проводить согласно инструкции к каждому препарату.

Коррекция фебрильной нейтропении у онкологических пациентов

Основным и самым ранним проявлением активности инфекции у больных с нейтропенией является лихорадка. Сочетание лихорадки со снижением количества нейтрофилов носит термин фебрильной нейтропении (ФН). Ряд режимов стандартной химиотерапии сопровождаются развитием ФН с тяжёлыми осложнениями (септический шок, смерть). Комбинирование таргетных препаратов с цитостатиками повышает риск развития ФН.

Ряд факторов с большой долей вероятности ведут к развитию инфекционных осложнений у больных с ФН (высокий риск). Возникновение симптомокомплекса ФН является прямым основанием для проведения ряда диагностических процедур и немедленного (в течение 1 ч) назначения противомикробной терапии (табл. 42). Диагностические процедуры должны быть проведены до назначения лечения, т.е. практически сразу после выявления ФН.

Таблица 42 – Антибиотикотерапия инфекционных осложнений и фебрильной нейтропении

Базовая терапия	Дополнительные назначения (при необходимости двойного перекрытия Грам(–) микрофлоры (наличие мягкотканной инфекции, нейтропенического энтероколита, пневмонии и парапроктита))	При непереносимости бета-лактамов антибиотиков
Фебрильная нейтропения		
Базовые антибиотики: • пиперациллин + тазобактам 4,5 г в/в каждые 6 ч или • цефепим по 2 г в/в каждые 8 ч или	К терапии добавить один из антибиотиков: • тобрамицин 7 мг/кг в/в ежедневно; • ципрофлоксацин 400 мг в/в каждые 8 ч.	Базовый антибиотик – азтреонам 2 г в/в каждые 8 ч. К базовому антибиотику добавляется второй:

<ul style="list-style-type: none"> • меропенем по 1 г в/в каждые 8 ч (при наличии аллергии к бета-лактамам, отсутствии эффекта на пиперациллине + тазобактаме и цефепиме) 		<ul style="list-style-type: none"> • тобрамицин 7 мг/кг в/в ежедневно или • ципрофлоксацин 400 мг в/в каждые 8 ч. При неэффективности предыдущей комбинации необходимо добавить к терапии ещё один препарат: • ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 ч или • линезолид 600 мг в/в каждые 12 ч.
--	--	--

Бактериемия или выявленный очаг инфекции

<p>Базовые антибиотики:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 ч или • даптомицин 6–8 мг/кг в/в каждые 24 ч (при отсутствии пневмонии). <p>К базовому антибиотику добавляется второй:</p> <ul style="list-style-type: none"> • пиперациллин + тазобактам 4,5 г в/в каждые 6 ч или • цефепим по 2 г в/в каждые 8 ч или • меропенем по 1 г в/в каждые 8 ч. 	<p>К терапии добавить один из антибиотиков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тобрамицин 7 мг/кг в/в ежедневно; • ципрофлоксацин 400 мг в/в каждые 8 ч. 	<p>Базовый антибиотик – азтреонам 2 г в/в каждые 8 ч.</p> <p>К базовому антибиотику добавляется второй из перечисленных ниже:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тобрамицин 7 мг/кг в/в ежедневно; • ципрофлоксацин 400 мг в/в каждые 8 ч. <p>При неэффективности предыдущей комбинации необходимо добавить к терапии ещё один препарат:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 ч или • даптомицин 6–8 мг/кг в/в каждые 24 ч (при отсутствии пневмонии)
---	--	---

MRSA инфекция (метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*) / инфекция кожи и мягких тканей

Базовые антибиотики:	К терапии добавить	Базовый антибиотик
----------------------	--------------------	--------------------

<ul style="list-style-type: none"> • ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 ч или • даптомицин 6–8 мг/кг в/в каждые 24 ч (при отсутствии пневмонии) или • линезолид 600 мг в/в каждые 12 ч. <p>К базовому антибиотику добавляется второй:</p> <ul style="list-style-type: none"> • пиперациллин + тазобактам 4,5 г в/в каждые 6 ч или • цефепим по 2 г в/в каждые 8 ч или • меропенем по 1 г в/в каждые 8 ч. 	<p>один из антибиотиков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тобрамицин 7 мг/кг в/в ежедневно; • ципрофлоксацин 400 мг в/в каждые 8 ч. 	<p>– азтреонам 2 г в/в каждые 8 ч.</p> <p>К базовому антибиотику добавляется второй:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тобрамицин 7 мг/кг в/в ежедневно или • ципрофлоксацин 400 мг в/в каждые 8 ч. <p>При неэффективности предыдущей комбинации необходимо к терапии добавить ещё один препарат:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 ч или • даптомицин 6–8 мг/кг в/в каждые 24 ч (при отсутствии пневмонии); • линезолид 600 мг в/в каждые 12 ч.
Мукозит ≥ 2 ст.		
Алгоритм лечения MRSA инфекции	Алгоритм лечения MRSA инфекции	<p>Базовые антибиотики:</p> <ul style="list-style-type: none"> • азтреонам 2 г в/в каждые 8 ч; • тобрамицин 7 мг/кг в/в ежедневно; • клиндамицин 900 мг в/в каждые 8 ч. <p>К базовому антибиотику добавляется второй:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 ч или • линезолид 600 мг в/в каждые 12 ч.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		
Алгоритм лечения MRSA инфекции + один из перечисленных	–	–

ниже антибиотиков: • сульфаметоксазол / триметоприм 480 мг в/в или внутрь каждые 12 ч; • тайгециклин 100 мг в/в однократно, затем – по 50 мг в/в каждые 12 ч.		
Мультирезистентные формы микроорганизмов		
Алгоритм лечения MRSA инфекции + колистин (2,5 мг/кг в/в каждые 12 ч).	–	–

Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) целесообразно назначать для стимуляции кроветворения и преодоления миелосупрессии при ФН. Применение Г-КСФ статистически значимо снижает длительность нейтропении на 1–2 дня, однако не сокращает продолжительность лихорадки и длительность АБ терапии в случае развития ФН и не снижает стоимости лечения одного эпизода ФН. Рекомендуется использовать следующие Г-КСФ: липэгфилграстим, эмпэгфилграстим, пэгфилграстим (филграстим, соединённый с полиэтиленгликолем), филграстим (негликозилированный Г-КСФ), ленограстим (гликозилированный Г-КСФ) (табл. 43). ГМ-КСФ (саргомостим, молграмостим) для профилактики и лечения ФН использовать не рекомендуется в связи с высокой частотой побочных эффектов.

Таблица 43 – Рекомендуемые гранулоцитарные колониестимулирующие факторы

МНН	Группа КСФ	Форма выпуска	Режим введения
Филграстим	Рекомбинантный человеческий негликозилированный Г-КСФ	Р-р для п/к и в/в введения	5 мкг/кг массы тела 1 раз/сут. п/к или в/в ежедневно через 24–72 ч после последнего дня ХТ до

			необходимого стабильного АЧН
Пэгфилгра- стим	Рекомбинантный пегилированный Г-КСФ (филграстим), конъюгированный с полиэтиленгликолем, пролонгированного действия	Р-р для п/к введения	6 мг (без учёта массы тела) однократно п/к не ранее, чем через 24 ч и не позднее 14-х сут. после курса ХТ
Липэгфил- грастим	Гликопегилиро- ванный Г-КСФ пролонгированно- го действия	Р-р для п/к введения	100 мкг/кг или 6 мг (без учёта массы тела) п/к однократно че- рез 24 ч после окончания цикла ХТ
Эмпэгфил- грастим	Ковалентный конъюгат фил- грастима с одной молекулой поли- этиленгликоля, пролонгированно- го действия	Р-р для п/к введения	7,5 мг (без учё- та массы тела) п/к однократно не ранее, чем через 24 ч и не позднее 14-х сут после курса ХТ
Ленограстим	Рекомбинантный человеческий гли- колизированный Г-КСФ	Лиофилизиро- ванное сухое вещество для п/к и в/в инъекций во флаконах в комплекте с растворителем	19,2 млн. МЕ (или 150 мкг) на м ² поверхности тела (0,64 млн. МЕ или 5 мкг на кг массы тела) в день п/к или в/в ежедневно через 24–72 ч после последнего дня ХТ до достижения необходимого ста- бильного АЧН

Индивидуальный риск ФН следует оценивать перед каждым курсом ХТ. Применение Г-КСФ сразу после ХТ (в первые 24 ч) или на фоне ХТ может привести к развитию тяжёлой цитопении, поэтому прекращается как минимум за 48 ч до начала ХТ. Введение Г-КСФ необходимо продолжать до необходимого стабильного показателя абсолютного числа нейтрофилов (АЧН до $10,0 \times 10^9 / \text{л}$).

Г-КСФ могут применяться в случае высокого риска ФН ($\geq 20\%$) при состояниях, сопровождающихся повышенной смертностью, таких как гипотония, сепсис, пневмония, инфекции тканей, системная грибковая инфекция, длительная нейтропении (> 7 дней) или глубокая нейтропения (АЧН $< 0,1 \times 10^9 / \text{л}$). Г-КСФ не применяются для лечения афебрильной нейтропении, при осложнениях и инфекциях, не связанных с нейтропенией (например, внутрибольничная пневмония).

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Реабилитация представляет собой неотъемлемую часть лечебного процесса у пациентов с диагностированными ЗНО и включает в себя комплекс мероприятий, направленных на восстановление хорошего самочувствия и трудоспособности пациента, повышение качества его жизни, социальную адаптацию и максимально возможное продление жизни с избавлением от боли.

Рекомендуется проводить реабилитацию, ориентируясь на общие принципы реабилитации пациентов после проведенных хирургических вмешательств и/или лучевой терапии и/или химиотерапии. Курс реабилитационных мероприятий разрабатывается индивидуально – с учетом состояния пациента, его функциональных возможностей и мотивации.

Предреабилитация – реабилитация с момента постановки диагноза до начала лечения (хирургического лечения / химиотерапии / лучевой терапии).

Первый этап реабилитации – реабилитация в период специализированного лечения основного заболевания (включая хирургическое лечение / химиотерапию / лучевую терапию) в отделениях медицинских организаций по профилю основного заболевания.

Второй этап реабилитации – реабилитация в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центров, отделений реабилитации), в ранний восстановительный период, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений заболевания.

Третий этап реабилитации – реабилитация в ранний и поздний реабилитационные периоды, период остаточных явлений заболевания

в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, дневных стационарах, а также выездными бригадами на дому (в том числе в условиях санаторно-курортных организаций), кабинетах логопеда (учителя-дефектолога).

Таким образом, реабилитация в онкологии проводится на всех этапах, включая диагностику онкологического заболевания, все этапы специального лечения и отмену терапии, до выздоровления, и носит междисциплинарный характер, включая медицинскую, психологическую, социальную помощь.

Медицинская реабилитация пациента с онкологическим заболеванием начинается с первых дней госпитализации. Это сопроводительная терапия на всех этапах специальной противоопухолевой терапии, коррекция психосоматических расстройств, консультирование психиатра с последующей психотерапевтической помощью (по показаниям). Такие методы, как физиотерапия, лечебная физкультура по стихании острых клинических проявлений заболевания и т.д., способствуют заметному восстановлению двигательной активности и устранению наиболее распространенных нежелательных последствий терапии ЗНО.

Важнейшей частью медицинской реабилитации после окончания противоопухолевого лечения является обязательная ежегодная диспансеризация, медико-социальная экспертиза с работой по индивидуальной программе реабилитации с привлечением технических средств, средств физической культуры и спорта, медико-генетическое консультирование.

Психологическая реабилитация начинается с этапа постановки диагноза и включает в себя работу врача и психолога. Работа врача с пациентами заключается, в первую очередь, в разъяснении происхождения, сообщении диагноза, тактики лечения и ожидаемого прогноза заболевания, информировании пациентов о сущности болезни и принципах ее лечения, возможных побочных проявлениях каждой диагностической и лечебной процедуры. Врач может назначить также консультацию психолога. Значительное место отводится психологическому и психотерапевтическому консультированию и сопровождению, коррекции психосоматических расстройств с учетом данных, полученных при анкетировании по опросникам изучения качества жизни.

Онкологическим больным показаны многие методы курортной терапии.

Социальная реабилитация строится на результатах тестирования по опросникам изучения качества жизни. К вопросам социальной реабилитации относятся постановка на учет в медико-социальном кабинете и работа в направлении решения выявленных проблем, информирование о правах и льготах, медико-социальная экспертиза по вопросу получения статуса инвалида, юридическое консультирование по различным вопросам, решение жилищных проблем, поиск финансовых ресурсов для оказания адресной помощи.

Правильно подобранный курс реабилитации позволит пациенту вернуться к полноценной жизни и/или продолжить программную терапию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бельшева Т.С., Катц К.В., Михайлова С.Н. Роль неинвазивных методов диагностики новообразований кожи в практике врача дерматолога-онколога // Онкопедиатрия. – 2015. – №3. – С.242.
2. Давыдов М.И. и соавт. Онкология. Клинические рекомендации. – М.: Издательская группа РОНЦ, 2015.
3. Демидов Л. В., Булавина И. С., Гладков О. А., Зинькевич М. В., Марочко А. Ю., Новик А. В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 162–170.
4. Демидов Л. В., Соколов Д. В., Булычева И. В., Шашков Б. В., Махсон А. Н., Ворожцов Г. Н., Кузьмин С. Г., Соколов В. В. Совершенствование методов диагностики меланомы кожи // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2007. – №1. – С.36-41.
5. Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 239 с.
6. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2020. – 252 с.
7. Клинические рекомендации. Меланома кожи и слизистых оболочек. Ассоциация онкологов России. Ассоциация специалистов по проблемам меланомы. Российское общество клинической онкологии / Рабочая группа: Алиев М.Д., Гафтон Г.И., Демидов Л.В., Новик А.В., Орлова К.В., Проценко С.А., Самойленко И.В., Строяковский Д.Л., Трофимова О.П., Харатишвили Т.К., Харкевич Г.Ю., Юрченко А.Н., Закиряходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Феденко А.А., Болотина Л.В., Фалалеева Н.А // Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2019.
8. Мазуренко Н.Н. Генетические особенности и маркеры меланомы кожи. Успехи молекулярной онкологии. 2014; 1(2): 26-35.
9. Михайлова И.Н., Анурова О.А., Лушникова А.А., Цыганова И.В., Сендерович А.И., Кондратьева Т.Т., Демидов Л.В., Мазуренко Н.Н. Фенотипическая пластичность метастатической меланомы. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (1): 86–94.
10. Михеева О.Ю., Титов К.С., Серяков А.П., Ламоткин И.А., Драпун С.В. Метастатическое поражение кожи при меланоме // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 3. – С. 39-45.

11. Паспорт онкослужбы г. Москвы. Редакция от 27.07.2018.
12. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний // под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. – 4-е изд., доп. и пер. – М. Практическая медицина, 2018.
13. Потекаев Н.Н., Миченко А.В., Львов А.Н., Жукова О.В., Кочетков М.А., Титов К.С., Фриго Н.В., Заторская Н.Ф., Романов Д.В., Вахитова И.И. Тактика ведения пациентов с факторами риска развития злокачественных новообразований кожи в практике дерматолога. Методические рекомендации № 96. Москва, 2018.
14. Синельников И.Е., Барышников К.А., Демидов Л.В. Клиническая диагностика меланомы кожи // Вестник ФГБУ «РОНЦ им НН Блохина» 2017, 28(1-2): 68-73.
15. Строяковский Д.Л., Абрамов М.Е., Демидов Л.В., Новик А.В., Орлова К.В., Проценко С.А и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 243–258.
16. Титов К.С., Ротин Д.Л., Казаков А.М., Щербакова Е.А. Роль интегринов в инвазии и метастазировании злокачественных опухолей кожи // Злокачественные опухоли. 2016. - № 1. - С. 14-18.
17. Титов К.С., Михеева О.Ю., Казаков А.М., Егорова А.В. Роль хирургии в лечении отдаленных метастазов меланомы кожи // Злокачественные опухоли. 2016. № 3. С 27-33.
18. Титов К.С., Чикилева И.О., Киселевский М.В., Казаков А.М. Лимфоидная инфильтрация как предиктор эффективности иммунотерапии меланомы // Злокачественные опухоли. 2017. № 1. С.61-66.
19. Филоненко Е. В., Ханмурзаева А. Г., Окушко А. Н. Метод фотометрии в ранней диагностике меланомы кожи // Сибирский онкологический журнал. 2012. №3 С.50-53.
20. Чиссов В.И. Онкология. Национальное руководство. Краткое издание // под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
21. American Cancer Society. Melanoma Skin Cancer. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2016; Accessed at: www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003120-pdf.pdf
22. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. Melanoma of the skin. AJCC Cancer Staging Manual. 8. New York: Springer International Publishing; 2017: 563-585.
23. Bailey E.C., Sober A.J., Tsao H., Mihm M.C., Johnson T.M. Cutaneous Melanoma. In: Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilchrest B.A., Paller

A.S., Leffell D.J., Wolff K., editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8th edition. The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2012.

24. Bhatia S., Tykodi S.S., Thompson J.A. Treatment of Metastatic Melanoma: An Overview. *Oncology* (Williston Park, NY). 2009;23(6):488-496.

25. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours, 8th ed. // Oxford: Wiley Blackwell; 2017.

26. Coit DG, Thompson JA, Albertini M, Algazi A, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Cutaneous Melanoma. Version 2.2019. In.: National Comprehensive Cancer Network, Inc., 2019.

27. Curiel-Lewandrowski C, Chen SC, Swetter SM. Screening and Prevention Measures for Melanoma: Is There a Survival Advantage? // *Current oncology reports*. 2012;14(5):458-467.

28. De Giorgi V, Savarese I, D'Errico A, Gori A, Papi F, Colombino M, Sini MC, Grazzini M, Stanganelli I, Rossari S et al: Epidemiological features and prognostic parameters of multiple primary melanomas in CDKN2A-mutations patients. *Pigment Cell Melanoma Res* 2015, 28(6):747-751.

29. Dinnes J, Deeks JJ, Grainge MJ, Chuchu N, Ferrante di Ruffano L, Matin RN, Thomson DR, Wong KY, Aldridge RB, Abbott R et al: Visual inspection for diagnosing cutaneous melanoma in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018(12).

30. Dummer R., Schadendorf D., Ascierto P.A., et al. Results of NEMO: A phase III trial of binimetinib (BINI) vs dacarbazine (DTIC) in NRAS-mutant cutaneous melanoma // *J. Clin. Oncol.* 34, 2016 (suppl.; abstr. 9500).

31. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1845–1855.

32. Erdei E, Torres SM. A new understanding in the epidemiology of melanoma. // *Expert review of anticancer therapy*. 2010;10(11):1811-1823.

33. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <https://geo.iarc.fr/today>.

34. Fitzpatrick's Dermatology. Ninth Edition. Editors: Kang S., Amagai M., Bruckner A., Enk A.H., Margolis D., McMichael A.J., Jrringer J. McGraw-Hill Education. USA, 2019.

35. Garbe C., Peris K., Hauschild A., et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2016. // *Eur. J. Cancer*. 2016 Aug.; 63: 201-17

36. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual // *CA Cancer J Clin*. 2017 Nov; 67(6): 472-492.

37. Handy B. The Clinical Utility of Tumor Markers. // *Lab Medicine*, 2009; 40: 99-103.

38. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature*, 2017; 545: 1-18.

39. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10 Version:2019). Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>

40. Koh HK, Geller AC, Lew RA. Melanoma. In: *Cancer screening: Theory and practice*, Kramer BS, Gohagan JK, Prorok PC (Eds), Marcel Dekker, New York 1999. p.379.

41. Locatelli C., Filippin-Monteiro F.B., Creczynski-Pasa T.B. Current Therapies and New Pharmacologic Targets for Metastatic Melanoma. In: Dr. Lester Davids, editor. *Recent Advances in the Biology, Therapy and Management of Melanoma*. InTech 2013.

42. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 1239–1246.

43. MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AMM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma // *Annals of Oncology*. 2009; 20(Suppl 6): vi1-vi7.

44. Meran JG, Späth-Schwalbe E. Quality of life and ethics as basic questions in geriatric oncology // *Onkologie*. 2009;32 Suppl 3:29-33. Epub 2009 Sep 25.

45. Michielin O., van Akkooi A., Ascierto P., Dummer R., Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol*, 2019, mdz411.

46. Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol* 2012, 5(8): 739-753.

47. Mills JK, White I, Diggs B, Fortino J, Vetto JT: Effect of biopsy type on outcomes in the treatment of primary cutaneous melanoma. *Am J Surg* 2013, 205(5): 585-590; discussion 590.

48. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015; 372: 30–39.

49. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015; 372: 320–330.

50. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2521–2532.

51. Testori A, Soteldo J, Powell B, et al. Surgical management of melanoma: an EORTC Melanoma Group survey // *E cancer medical science*, 2013, 7: 294.

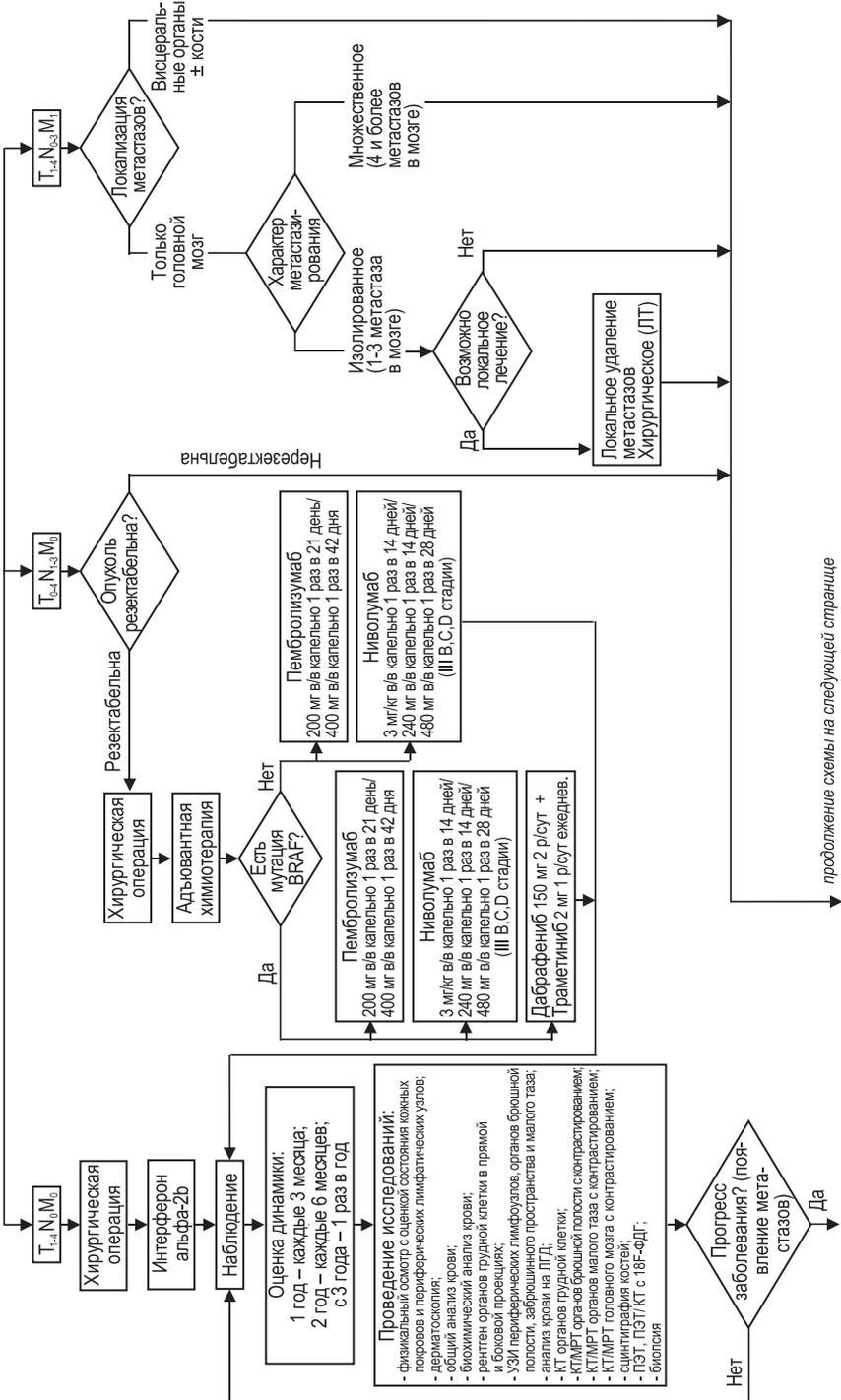
52. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for skin cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // *Ann Intern Med.* 2009; Feb 3. 150(3): 188-93.

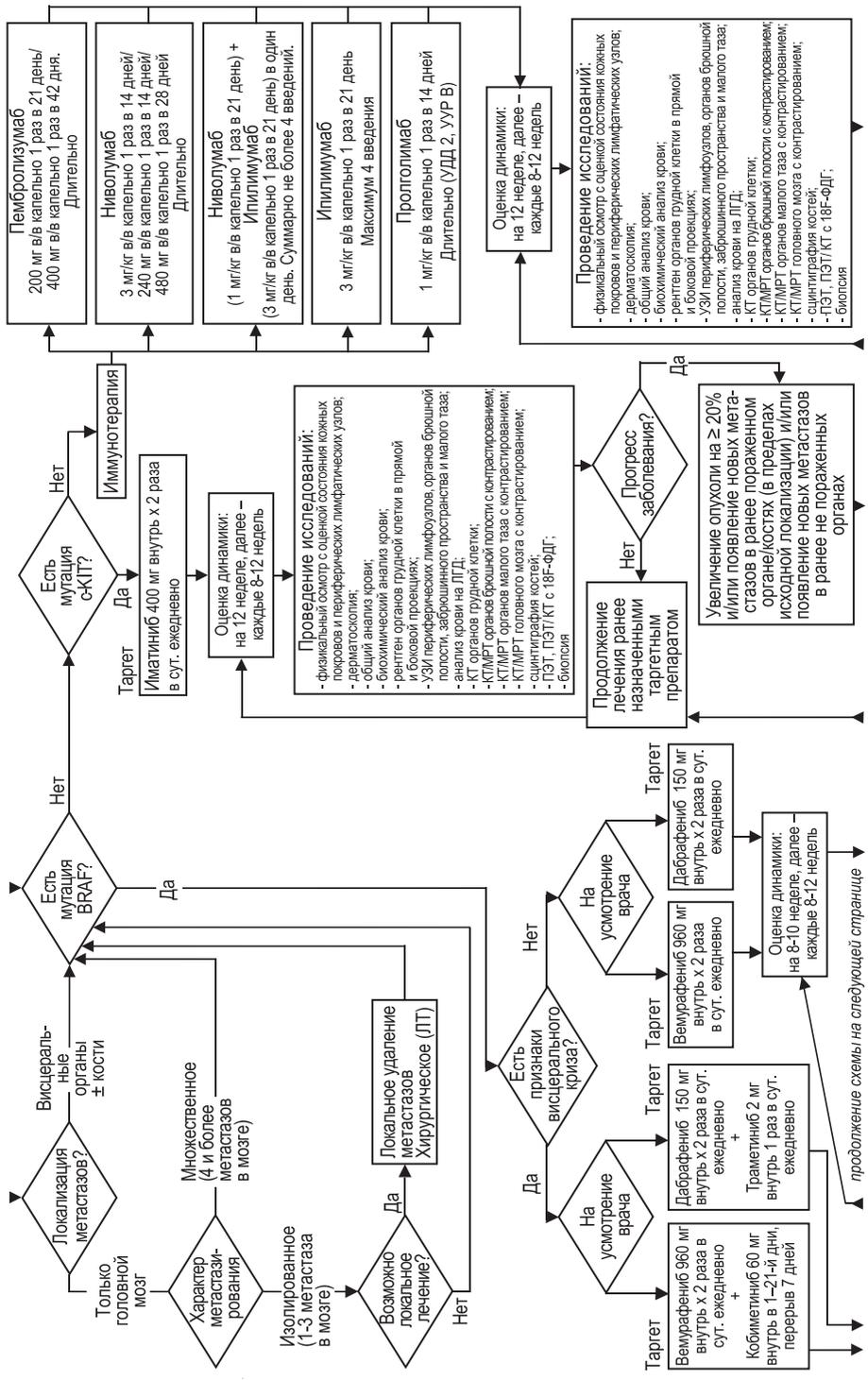
53. Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011; 24: 879-897.

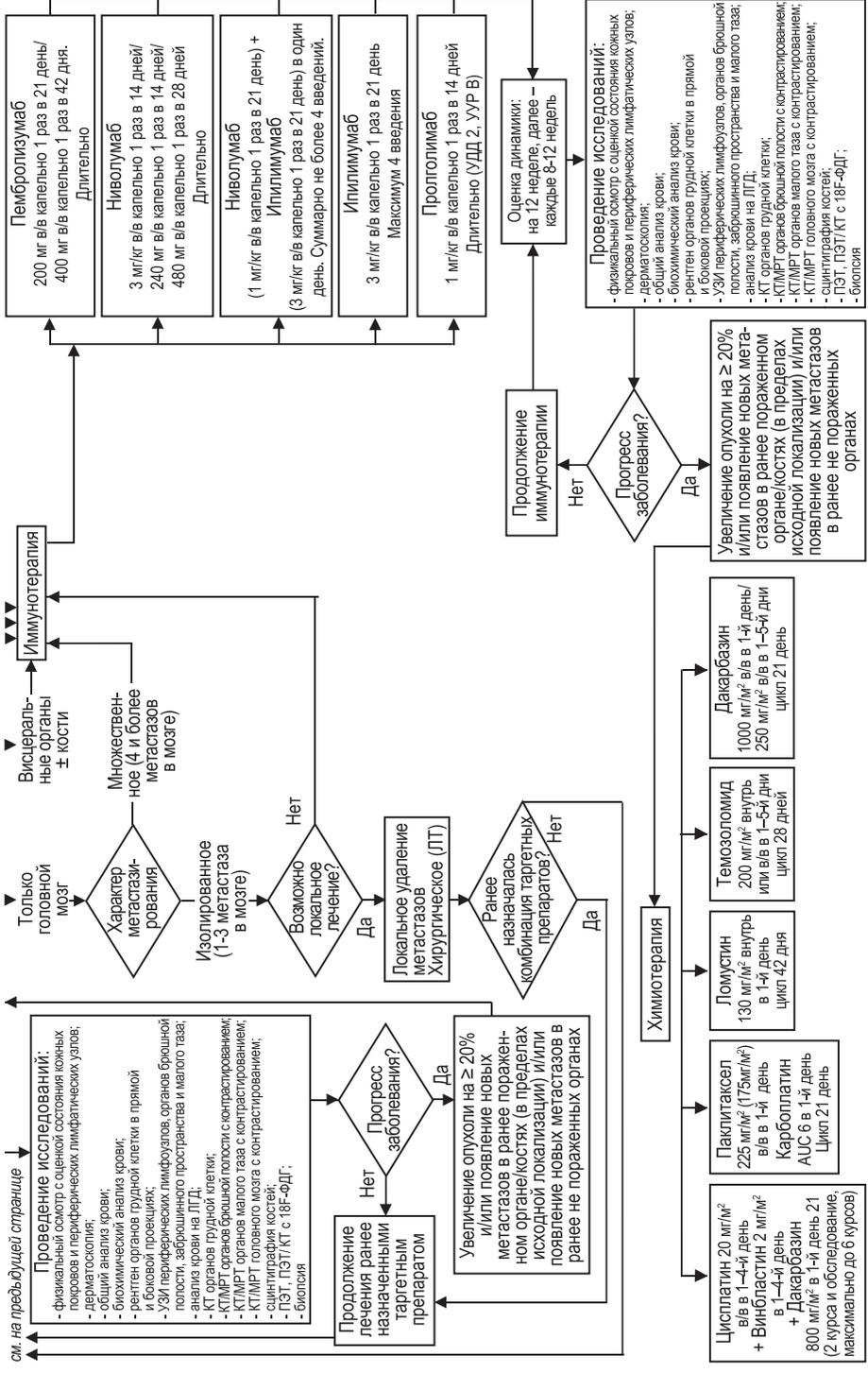
54. WHO Classification of Skin Tumours. 4th Edition, Volume 11. Edited by Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. 2018.

Приложение 1 – Рекомендуемые алгоритмы лечения меланомы кожи

Меланома (C43.x)







Приложение 2 – Лекарственные препараты, используемые при химиотерапии меланомы кожи

Наименование лекарственного препарата (МНН)	Наличие ЛП в ЖНВЛП (2020 г)	Наличие ЛП в ГРЛС	Наличие ЛП в КР МЗ РФ (2020 г)	Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ № 828 от 06.12.2006)	Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ № 604н от 07.11.2012)	Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ № 623н от 07.11.2012)	Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ N 624н от 07.11.2012)	Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ N 665н от 07.11.2012)	Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ N 776н от 09.11.2012)	Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ N 1143н от 20.12.2012)	Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ N 1185н от 20.12.2012)	Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ N 1185н от 20.12.2012)
				цинская помощь больным со злокачественной меланомой кожи (при оказании специализированной помощи), (средние сроки лечения 20, 80 дней)	специализированная медицинская помощь (СМП) при меланоме кожи, генерализация и рецидив заболевания (химиотерапевтическое лечение), (средние сроки лечения 10 дней)	новообразований кожи (ЗНК) IV стадии (хирургическое лечение), (средние сроки лечения 19 дней)	стадии (хирургическое лечение), (средние сроки лечения 12 дней)	стадии (хирургическое лечение), (средние сроки лечения 18 дней)	стадии (хирургическое лечение), (средние сроки лечения 18 дней)	стадии (хирургическое лечение), (средние сроки лечения 18 дней)	стадии (хирургическое лечение), (средние сроки лечения 18 дней)	стадии (хирургическое лечение), (средние сроки лечения 18 дней)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	

Дакарба- зин	да	нет															
Лому- стин	да	нет															
Темозоло- мид	да	нет															
Винбла- стин	да	нет															
Пакли- таксел	да	нет															
Циспла- тин	да	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет									
Карбо- платин	да	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет									
Мелфа- лан	да	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет									

Вемура-фениб	да	да	да	нет																
Дабрафениб	да	да	да	нет																
Дабрафениб + Траметиниб да[набор]	нет	нет	да	нет																
Кобиметиниб	да	да	да	нет																
Имагиниб	да	да	да	нет																

Приложение 4 – Лекарственные препараты, используемые при иммунотерапии меланомы кожи

Наименование лекарственного препарата (МНН)	Наличие ЛП в ЖНВЛП (2020 г)	Наличие ЛП в ГРЛС	Наличие ЛП в КР МЗ РФ (2020 г)	Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ № 828 от 06.12.2006)	Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ № 604н от 07.11.2012)	Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ № 623н от 07.11.2012)	Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ № 624н от 07.11.2012)	Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ № 665н от 07.11.2012)	Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ № 776н от 09.11.2012)	Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ № 1143н от 20.12.2012)	Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ № 1185н от 20.12.2012)	Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ № 1185н от 20.12.2012)
				цинская помощь больным со злокачественной меланомой кожи (при оказании специализированной помощи), (средние сроки лечения 20, 80 дней)	специализированная медицинская помощь (СМП) при меланоме кожи, генерализация и рецидив заболевания (химическое лечение), (средние сроки лечения 10 дней)	злокачественных новообразованиях кожи (ЗНК) IV стадии (хирургическое лечение), (средние сроки лечения 19 дней)	стадии IV (хирургическое лечение), (средние сроки лечения 19 дней)	стадии III (Т1-4а, bN1-3M0) (хирургическое лечение), (средние сроки лечения 12 дней)	стадии I-IV (хирургическое лечение), (средние сроки лечения 18 дней)	стадии I-IV (хирургическое лечение), (средние сроки лечения 18 дней)	стадии I-IV (хирургическое лечение), (средние сроки лечения 18 дней)	стадии I-IV (хирургическое лечение), (средние сроки лечения 18 дней)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	

Ниволу- маб	да	да	да	нет									
Пембро- лизумаб	да	да	да	нет									
Ипили- мумаб	да	да	да	нет									
Пролго- лимаб	нет	да	да	нет									

Приложение 5 – Лекарственные препараты, используемые при сопроводительной или поддерживающей терапии меланомы кожи

Наименование лекарственного препарата (МНН)	Наличие ЛП в ЖНВЛП (2020 г)	Наличие ЛП в ГРЛС	Наличие ЛП в КР МЗ РФ (2020 г)	Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ № 828 от 06.12.2006) медико-цинковая помощь больным со злокачественной меланомой кожи (при оказании специализированной помощи), (средние сроки лечения 20, 80 дней)	Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ № 604н от 07.11.2012) специализированная медицинская помощь (СМП) при меланоме кожи, генерализация и рецидив злокачественной меланомы (химиотерапевтическое лечение), (средние сроки лечения 10 дней)	Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ № 623н от 07.11.2012) СМП при злокачественных новообразованиях кожи (ЗНК) IV стадии (хирургическое лечение), (средние сроки лечения 19 дней)	Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ N 624н от 07.11.2012) при ЗН III (T1-4a, bN1-3M0) стадии (хирургическое лечение) (вместе со «Стандартом СМП при ЗНК 0, I, II стадии (хирургическое лечение), (средние сроки лечения 12 дней)	Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ № 665н от 07.11.2012) СМП при ЗНК 0, I, II стадии (хирургическое лечение), (средние сроки лечения 12 дней)	Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ № 776н от 09.11.2012) СМП при раке кожи I-IV стадии с внутренними метастазами (фотодинамическая терапия), (средние сроки лечения 18 дней)	Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ № 1143н от 20.12.2012) первичная медико-санитарная помощь (ПМСП) при ЗНК (меланома, рак) I-IV диспансерования (средние сроки лечения 10 дней)	Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ № 1185н от 20.12.2012) ПМСП при ЗНК (меланома, рак) I-IV диспансерования (средние сроки лечения 10 дней)	Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ № 1185н от 20.12.2012) ПМСП при ЗНК (меланома, рак) I-IV диспансерования (средние сроки лечения 10 дней)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
---	-----------------------------	-------------------	--------------------------------	--	--	---	---	---	--	--	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----

Ондансе- трон	да	да	нет	да	да	да	да	нет										
Трописсе- трон	нет	да	нет															
Граниссе- трон	нет	да	нет	да	да	да	да	нет										
Предни- золон	да	да	нет	да	нет	да												
Дексаме- тазон	да	да	нет	да	нет	да	да	нет										
Гидрокор- тизон	да	да	нет															
Октрео- тид	да	да	нет	да	нет													
Эпоэлин бета	да	да	нет	да	да	да	да	нет										
Эпоэтин альфа	да	да	нет	да	да	да	да	нет										
Дарбэ- позтин альфа	да	да	нет	да	да	да	да	нет										
Филтра- стим	да	да	нет	да	да	да	да	нет										
Флукона- зол	да	да	нет	да	нет	да	да	нет										
Нистагин	да	да	нет	да	нет	да	да	нет										

Метро-нидазол	да	да	нет	да	нет	нет	да	нет	да	нет	да	нет	нет	нет	нет	нет
Ибан-дроновая кислота	нет	да	нет	нет	нет	да	нет	да	нет							
Клодроновая кислота	нет	да	нет	нет	нет	да	нет	да	нет							
Пами-дроновая кислота	нет	да	нет	нет	нет	да	нет	да	нет							
Золедроновая кислота	да	да	нет	нет	нет	да	нет	да	нет							



КЛИНИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ
лекарственной терапии меланомы кожи
(код по МКБ-10 – С43)
МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Издательство «Перо»
109052, Москва, Нижегородская ул., д. 29-33, стр. 15, ком. 536
Тел.: (495) 973-72-28, 665-34-36
Подписано в печать 16.12.2021. Формат 60×90/16.
Бумага офсетная. Усл. печ. 8,125 л. Тираж 100 экз. Заказ 1162.