

## Обзор основных изменений в клинические рекомендации «Меланома кожи и слизистых оболочек»

### Условные обозначения:

Текст – фрагмент текста старой версии, который подвергся изменениям

Текст – измененный/добавленный фрагмент текста

~ - пропущенный фрагмент текста рассматриваемого пункта, в котором не было изменений

Старая версия (2020 г.)	Новая версия (2023 г.)
<p><b>3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения</b></p> <p><b>3.1. Лечение локальных стадий заболевания (I–II)</b></p> <p>~</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Если после иссечения первичной опухоли в краях резекции обнаруживаются опухолевые клетки при инвазивной или десмопластической меланоме, а рerezекция не представляется возможной, рекомендуется проведение адъювантной лучевой терапии на зону первичной опухоли (послеоперационный рубец). Проведение дистанционной лучевой терапии возможно различными режимами: 60–64 Гр за 30–32 фракции в течение 6–7 нед; 48 Гр за 20 фракций в течение 4 нед [165-168]. Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)</li> </ul>	<p><b>3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения</b></p> <p><b>3.1. Лечение локальных стадий заболевания (I–II)</b></p> <p>~</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Если после иссечения первичной опухоли в краях резекции обнаруживаются опухолевые клетки при инвазивной или десмопластической меланоме, а рerezекция не представляется возможной, рекомендуется проведение адъювантной лучевой терапии на зону первичной опухоли (послеоперационный рубец). Проведение дистанционной лучевой терапии возможно различными режимами: 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 [169]. Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)</li> </ul>
<p><b>3.2. Лечение пациентов с резектабельной меланомой кожи III стадии</b></p>	<p><b>3.2. Лечение пациентов с резектабельной меланомой кожи III стадии и эквивалентом III стадии</b></p>
<p><b>3.3. Рекомендации по проведению адъювантной терапии меланомы кожи II и III стадии</b></p> <p>~</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Рекомендуется предлагать пациентам с высоким и промежуточным риском прогрессирования после радикального хирургического лечения (т. е. пациентам со стадиями IIВ–III), а также после полного удаления всех отдаленных метастазов (IV стадия) при отсутствии противопоказаний адъювантную лекарственную терапию (табл. 8), информируя пациента о потенциальных преимуществах и ограничениях данного метода лечения) [22, 222-225, 227-230, 239-241].</li> </ul>	<p><b>3.3. Рекомендации по проведению адъювантной терапии меланомы кожи II и III стадии и эквивалентом III стадии</b></p> <p>~</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Рекомендуется предлагать пациентам с высоким и промежуточным риском прогрессирования после радикального хирургического лечения (т. е. пациентам со стадиями IIВ–III) при отсутствии противопоказаний адъювантную лекарственную терапию (табл. 8), информируя пациента о потенциальных преимуществах и ограничениях данного метода лечения) [22, 222-225, 227-230, 239-242].</li> </ul>

Таблица 8. Рекомендуемые режимы адъювантной терапии меланомы кожи в зависимости от стадии заболевания

Стадия	Наличие мутации V600 в гене BRAF	Оптимальные режимы	Режимы, предлагаемые при отсутствии оптимальных
IIБ, IIС	Вне зависимости от статуса	Интерферон альфа-2b** 3 млн МЕ или 5 млн МЕ 3 р/нед 12 мес [240, 242]	Наблюдение
IIIA	BRAF V600 mut	<ul style="list-style-type: none"> <li>Дабрафениб** 150 мг 2 р/сут внутрь + траметиниб** 2 мг 1 р/сут внутрь 12 месяцев [229]</li> </ul> ИЛИ <ul style="list-style-type: none"> <li>пембролизумаб** 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 месяцев (18 доз) [228]</li> </ul> ИЛИ <ul style="list-style-type: none"> <li>#пембролизумаб** 400 мг в/в 1 раз в 42 дня 12 месяцев (9 доз) [243]</li> </ul>	Интерферон альфа-2b** 3 млн МЕ или 5 млн МЕ 3 р/нед 12 мес [242] [240]
IIIA	BRAF V600 wild type	<ul style="list-style-type: none"> <li>пембролизумаб** 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 месяцев (18 доз) [228]</li> </ul> ИЛИ <ul style="list-style-type: none"> <li>#пембролизумаб** 400 мг в/в 1 раз в 42 дня 12 месяцев (9 доз) [243]</li> </ul>	
IIIB, IIIC/D	BRAF V600 mut	<ul style="list-style-type: none"> <li>Дабрафениб** 150 мг 2 р/сут внутрь + траметиниб** 2 мг 1 р/сут внутрь ежедневно 12 месяцев [229]</li> </ul> ИЛИ <ul style="list-style-type: none"> <li>пембролизумаб** 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 месяцев (18 доз) [228],</li> </ul> ИЛИ <ul style="list-style-type: none"> <li>#пембролизумаб** 400 мг в/в 1 раз в 42 дня 12 месяцев (9 доз) [243]</li> </ul> ИЛИ <ul style="list-style-type: none"> <li>ниволумаб** 3 мг/кг каждые 2 нед в/в капельно 12 месяцев [230]</li> </ul> ИЛИ <ul style="list-style-type: none"> <li>ниволумаб** 240 мг каждые 2 нед в/в капельно 12 месяцев [230, 244]</li> </ul> ИЛИ <ul style="list-style-type: none"> <li>ниволумаб** 480 мг в/в каждые 4 нед 12 месяцев [230, 245]</li> </ul>	Интерферон альфа-2b** 3 млн МЕ или 5 млн МЕ 3 р/нед 24 мес [242] [240]

Таблица 8. Рекомендуемые режимы адъювантной терапии меланомы кожи в зависимости от стадии заболевания

Стадия	Наличие мутации V600 в гене BRAF	Оптимальные режимы	Режимы, предлагаемые при отсутствии оптимальных
IIБ, IIС	Вне зависимости от статуса	<ul style="list-style-type: none"> <li>#пембролизумаб** 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 месяцев (18 доз) [243] [244]</li> </ul> ИЛИ <ul style="list-style-type: none"> <li>#пембролизумаб** 400 мг в/в 1 раз в 42 дня 12 месяцев (9 доз) [244]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Наблюдение</li> </ul> Или <ul style="list-style-type: none"> <li>#Интерферон альфа-2b** п/к 3 млн МЕ или 5 млн МЕ 3 р/нед 12 мес [240, 245, 246]</li> </ul>
IIIA	BRAF V600 mut	<ul style="list-style-type: none"> <li>Дабрафениб** 150 мг 2 р/сут внутрь + траметиниб** 2 мг 1 р/сут внутрь 12 месяцев [229]</li> </ul> ИЛИ <ul style="list-style-type: none"> <li>пембролизумаб** 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 месяцев (18 доз) [228]</li> </ul> ИЛИ <ul style="list-style-type: none"> <li>пембролизумаб** 400 мг в/в 1 раз в 42 дня 12 месяцев (9 доз) [244]</li> </ul>	#Интерферон альфа-2b** 3 млн МЕ или 5 млн МЕ 3 р/нед 12 мес [245] [240]
IIIA	BRAF V600 wild type	<ul style="list-style-type: none"> <li>пембролизумаб** 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 месяцев (18 доз) [228]</li> </ul> ИЛИ <ul style="list-style-type: none"> <li>пембролизумаб** 400 мг в/в 1 раз в 42 дня 12 месяцев (9 доз) [244]</li> </ul>	
IIIB, IIIC/D	BRAF V600 mut	<ul style="list-style-type: none"> <li>Дабрафениб** 150 мг 2 р/сут внутрь + траметиниб** 2 мг 1 р/сут внутрь ежедневно 12 месяцев [229]</li> </ul> ИЛИ <ul style="list-style-type: none"> <li>пембролизумаб** 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 месяцев (18 доз) [228],</li> </ul> ИЛИ <ul style="list-style-type: none"> <li>#пембролизумаб** 400 мг в/в 1 раз в 42 дня 12 месяцев (9 доз) [244]</li> </ul> ИЛИ <ul style="list-style-type: none"> <li>ниволумаб** 3 мг/кг каждые 2 нед в/в капельно 12 месяцев [230]</li> </ul> ИЛИ <ul style="list-style-type: none"> <li>ниволумаб** 240 мг каждые 2 нед в/в капельно 12 месяцев [230, 247]</li> </ul> ИЛИ <ul style="list-style-type: none"> <li>ниволумаб** 480 мг в/в каждые 4 нед 12 месяцев [230, 247]</li> </ul>	#Интерферон альфа-2b** 3 млн МЕ или 5 млн МЕ 3 р/нед 24 мес [245] [240]

IIIB, IIIC/D	<i>BRAF</i> V600 wild type	<ul style="list-style-type: none"> <li>• пембролизумаб** 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 месяцев (18 доз) [228],</li> </ul> ИЛИ <ul style="list-style-type: none"> <li>• #пембролизумаб** 400 мг в/в 1 раз в 42 дня 12 месяцев (9 доз) [243]</li> </ul> ИЛИ <ul style="list-style-type: none"> <li>• ниволумаб** 3 мг/кг каждые 2 нед в/в капельно 12 месяцев[230]</li> </ul> ИЛИ <ul style="list-style-type: none"> <li>• ниволумаб** 240 мг каждые 2 нед в/в капельно 12 месяцев [230, 244]</li> </ul> ИЛИ <ul style="list-style-type: none"> <li>• ниволумаб** 480 мг в/в каждые 4 нед 12 месяцев [230, 245]</li> </ul>	Интерферон альфа-2b** 3 млн МЕ или 5 млн МЕ 3 р/нед 12 мес [242] [240]
--------------	----------------------------	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ниволумаб** 480 мг в/в каждые 4 нед 12 месяцев [230, 248]</li> </ul>	
IIIB, IIIC/D	<i>BRAF</i> V600 wild type	<ul style="list-style-type: none"> <li>• пембролизумаб** 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 месяцев (18 доз) [228],</li> </ul> ИЛИ <ul style="list-style-type: none"> <li>• пембролизумаб** 400 мг в/в 1 раз в 42 дня 12 месяцев (9 доз) [244]</li> </ul> ИЛИ <ul style="list-style-type: none"> <li>• ниволумаб** 3 мг/кг каждые 2 нед в/в капельно 12 месяцев[230]</li> </ul> ИЛИ <ul style="list-style-type: none"> <li>• ниволумаб** 240 мг каждые 2 нед в/в капельно 12 месяцев [230, 247]</li> </ul> ИЛИ <ul style="list-style-type: none"> <li>• ниволумаб** 480 мг в/в каждые 4 нед 12 месяцев [230, 248]</li> </ul>	#Интерферон альфа-2b** 3 млн МЕ или 5 млн МЕ 3 р/нед 12 мес [245] [240]

Добавлен раздел 3.3.1:

### 3.3.1 Рекомендации по проведению неoadьювантной терапии меланомы кожи III стадии и эквивалентом III стадии

Данные недавно проведенных исследований демонстрируют весьма обнадеживающие результаты при проведении неoadьювантной иммунотерапии, у пациентов с меланомой с поражением регионарных лимфатических узлов. Судя по всему, такая тактика обладает преимуществом перед стандартным подходом. Вероятно, в ближайшее время, объемы хирургических вмешательств при эквиваленте IIIB-D стадии меланомы также будут пересмотрены в сторону уменьшения травматичности и объема удаляемых тканей (удаление индексных узлов вместо полного удаления всего лимфоколлектора). Однако к настоящему времени у нас недостаточно данных, чтобы рекомендовать уменьшение объема хирургического вмешательства, тем не менее вполне достаточно данных, чтобы рекомендовать неoadьювантный подход для пациентов с резектабельными метастазами меланомы [261][264-269].

- Рекомендуется пациентам с поражением регионарных лимфоузлов (IIIB-D стадия заболевания или ее эквивалент) проведение предоперационной иммунотерапии с последующим выполнением регионарной лимфаденэктомии и

последующей адъювантной терапией (вместе с неoadъювантной терапией – общей длительностью до 12 мес.) [272]. Режимы применения приведены в табл. 9

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Таблица 9. Режимы применения неoadъювантной терапии

	Лекарственный препарат	Доза	Путь введения	Дни введения / приема	Длительность цикла
Моноterapia aPD1 [270]	Пембролизумаб**	200 мг	в/в кап	1 раз в 21 день,	до 2 мес. (3 введения) перед лимфаденэктомией, с последующим продолжением суммарно до 12 мес. терапии

- Рекомендуется пациентам, получающим предоперационную (неoadъювантную) иммунотерапию с поражением регионарных лимфоузлов (IIIB-D стадия заболевания или ее эквивалент) провести оценку патоморфологического ответа после проведения регионарной лимфаденэктомии [268, 270-273].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется пациентам с прогрессированием на фоне предоперационной (неoadъювантной) иммунотерапии с поражением регионарных лимфоузлов (IIIB-D стадия заболевания или ее эквивалент) и наличием мутации в гене BRAF переключение на адъювантную кТТ [274](таблица 8).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

**3.4. Лечение пациентов метастатической и нерезектабельной меланомой кожи (IIIC/D нерезектабельная – IV)**

~

**3.4. Лечение пациентов метастатической и нерезектабельной меланомой кожи (IIIC/D нерезектабельная – IV стадия или их эквивалент)**

~

### 3.4.2. Выбор терапии 1-й линии у пациентов метастатической или неоперабельной меланомой кожи с мутацией в гене BRAF

У пациентов с мутацией в гене BRAF в 1-й линии терапии рекомендуется использовать либо комбинацию ингибиторов протеинкиназы (далее – ИПК) BRAF и MEK, либо комбинированное лечение МКА-блокаторами PD1 и МКА, блокирующими тормозные сигналы каскада CTLA4 (далее - МКА-блокаторы CTLA4), либо монотерапию МКА-блокаторами PD1. При недоступности комбинированного лечения ИПК BRAF и MEK или МКА-блокаторами PD1 возможно проведение монотерапии ИПК BRAF [126, 127, 267-276]. Лечение ИПК BRAF и MEK проводится до прогрессирования заболевания или развития выраженных некупируемых токсических явлений. Режимы применения приведены в табл. 9 и 10.

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: у пациентов с большой опухолевой массой и высокой скоростью прогрессирования заболевания следует отдавать предпочтение комбинации ИПК BRAF и MEK. У пациентов с метастатической меланомой, не имеющих симптомов заболевания, предпочтительным вариантом лечения следует считать комбинированное лечение МКА-блокаторами PD1 и МКА-блокаторами CTLA4 либо монотерапию МКА-блокаторами PD1.

Таблица 9. Режимы назначения ИПК BRAF и MEK (для всех режимов назначения УДД 2, УУР А)

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни, режим
Комбинированная терапия [126, 127]	Вемурафениб**	960 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно	Длительно
	Кобиметиниб**	60 мг 1 раз в сутки	Внутрь	С 1-го по 21-й день, 7 дней перерыв	Длительно
Комбинированная терапия [267]	Дабрафениб**	150 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно	Длительно
	Траметиниб**	2 мг 1 раз в сутки	Внутрь	Ежедневно	Длительно
Монотерапия [277, 278]	Вемурафениб**	960 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно	Длительно

### 3.4.2. Выбор терапии 1-й линии у пациентов метастатической или неоперабельной меланомой кожи с мутацией в гене BRAF

У пациентов с мутацией в гене BRAF в 1-й линии терапии рекомендуется использовать комбинированное лечение МКА-блокаторами PD1 и МКА, блокирующими тормозные сигналы каскада CTLA4 (далее - МКА-блокаторы CTLA4), либо комбинацию ингибиторов протеинкиназы (далее – ИПК) BRAF и MEK, либо монотерапию МКА-блокаторами PD1. При недоступности комбинированного лечения ИПК BRAF и MEK или МКА-блокаторами PD1 возможно проведение монотерапии ИПК BRAF [126, 127, 279-286]. Лечение ИПК BRAF и MEK проводится до прогрессирования заболевания или развития выраженных некупируемых токсических явлений. Режимы применения приведены в табл. 10 и 11.

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: у пациентов с большой опухолевой массой и высокой скоростью прогрессирования заболевания следует отдавать предпочтение комбинации ИПК BRAF и MEK. У пациентов с метастатической меланомой, не имеющих симптомов заболевания, предпочтительным вариантом лечения следует считать комбинированное лечение МКА-блокаторами PD1 и МКА-блокаторами CTLA4 либо монотерапию МКА-блокаторами PD1. [287]

Таблица 10. Режимы назначения ИПК BRAF и MEK (для всех режимов назначения УДД 2, УУР А)

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни, режим
Комбинированная терапия [288-291]	Энкорафениб	450 мг 1 р/сут	внутрь	ежедневно	длительно
	Биниметиниб	45 мг 2 р/сут	внутрь	ежедневно	длительно
Комбинированная терапия [126, 127]	Вемурафениб**	960 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно	Длительно
	Кобиметиниб**	60 мг 1 раз в сутки	Внутрь	С 1-го по 21-й день, 7 дней перерыв	Длительно
Комбинированная терапия [279]	Дабрафениб**	150 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно	Длительно

Монотерапия [279]	Дабрафениб**	150 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно	Длительно
-------------------	--------------	----------------------	--------	-----------	-----------

~

• При наличии признаков прогрессирования заболевания на фоне применения ИПК BRAF либо комбинации ИПК BRAF и MEK или появления признаков непереносимости такой терапии при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0–2) и при ожидаемой продолжительности жизни более 3 месяцев рекомендуется перевести пациента на терапию МКА-блокаторами PD1 или комбинацию МКА-блокаторов PD1 и CTLA4 [268-274, 283]. Режимы применения приведены в табл. 10.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: 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 [284].

Таблица 10. Режимы применения МКА-блокаторов PD1 и CTLA4

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим
Монотерапия [268-270]	Ниволумаб**	3 мг/кг ИЛИ	В/в капельно 30–60 мин	1 раз в 14 дней	Длительно
		240 мг [285] ИЛИ	В/в капельно	1 раз в 14 дней	Длительно
		480 мг [245]	В/в капельно	1 раз в 28 дней	Длительно
		200 мг ИЛИ	В/в капельно 30 мин	1 раз в 21 день	Длительно

	Траметиниб**	2 мг 1 раз в сутки	Внутрь	Ежедневно	Длительно
Монотерапия [292, 293]	Вемурафениб**	960 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно	Длительно
Монотерапия [294]	#Дабрафениб**	150 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно	Длительно
Монотерапия [288-291]	#Энкорафениб	300 мг 1 р/сут	внутрь	Ежедневно	Длительно

~

• При наличии признаков прогрессирования заболевания на фоне применения ИПК BRAF либо комбинации ИПК BRAF и MEK или появления признаков непереносимости такой терапии при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0–2) и при ожидаемой продолжительности жизни более 3 месяцев рекомендуется перевести пациента на терапию МКА-блокаторами PD1 или комбинацию МКА-блокаторов PD1 и CTLA4 [279-284, 298]. Режимы применения приведены в табл. 10.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: 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 [299].

Таблица 11. Режимы применения МКА-блокаторов PD1 и CTLA4

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим
Монотерапия [279-281]	Ниволумаб**	3 мг/кг ИЛИ	В/в капельно 30–60 мин	1 раз в 14 дней	Длительно
		240 мг [300] ИЛИ	В/в капельно	1 раз в 14 дней	Длительно
		480 мг [248]	В/в капельно	1 раз в 28 дней	Длительно
Монотерапия [281-283]	Пембролизумаб**	200 мг ИЛИ	В/в капельно 30 мин	1 раз в 21 день	Длительно
	Пембролизумаб**	400 мг [244]	В/в капельно 30 мин	1 раз в 42 дня	Длительно

	#Пембролизумаб**	400 мг [243]	В/в капельно 30 мин	1 раз в 42 дня	Длительно
Монотерапия [286, 287]	Пролголимаб	1 мг/кг	В/в капельно 30 – 60 мин	1 раз в 14 дней	Длительно (УДД 2, УУР В)
Комбинированная терапия МКА-блокаторами STLA4 и МКА-блокаторами PD1 [270, 274, 288, 289]	Ниволумаб** (в один день с ипилимумабом**)	1 мг/кг	В/в капельно 30 мин	1 раз в 21 день	Суммарно не более 4 введений
	Ипилимумаб** (в один день с ниволумабом**)	3 мг/кг	В/в капельно 30 минут	1 раз в 21 день	Суммарно не более 4 введений
	Поддерживающая фаза: ниволумаб**	3 мг/кг ИЛИ	В/в капельно	1 раз в 14 дней	Длительно
		240 мг ИЛИ	В/в капельно	1 раз в 14 дней	Длительно
		480 мг в/в	В/в капельно	1 раз в 28 дней	Длительно
Монотерапия [301, 302]	Пролголимаб**	1 мг/кг	В/в капельно 30 – 60 мин	1 раз в 14 дней	Длительно (УДД 2, УУР В)
Комбинированная терапия МКА-блокаторами STLA4 и МКА-блокаторами PD1 (ИПИ 3/НИВО 1) [279, 284, 303, 304]	Ниволумаб** (в один день с ипилимумабом**)	1 мг/кг	В/в капельно 30 мин	1 раз в 21 день	Суммарно не более 4 введений
	Ипилимумаб** (в один день с ниволумабом**)	3 мг/кг	В/в капельно 30 минут	1 раз в 21 день	Суммарно не более 4 введений
	Поддерживающая фаза: ниволумаб**	3 мг/кг ИЛИ	В/в капельно	1 раз в 14 дней	Длительно
		240 мг ИЛИ	В/в капельно	1 раз в 14 дней	Длительно
480 мг в/в		В/в капельно	1 раз в 28 дней	Длительно	
Комбинированная терапия МКА-блокаторами STLA4 и МКА-блокаторами PD1 (ИПИ 1/НИВО 3) [304] (Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 4).	#Ниволумаб** (в один день с ипилимумабом**)	3 мг/кг	В/в капельно 30 мин	1 раз в 21 день	Суммарно не более 4 введений
	#Ипилимумаб** (в один день с ниволумабом**)	1 мг/кг	В/в капельно 30 мин	1 раз в 21 день	Суммарно не более 4 введений
	Поддерживающая фаза: ниволумаб** ИЛИ	3 мг/кг	В/в капельно 30 мин	1 раз в 14 дней	Длительно
	Поддерживающая фаза: ниволумаб** ИЛИ	240 мг	В/в капельно 30 мин	1 раз в 14 дней	Длительно
	Поддерживающая фаза: ниволумаб**	480 мг	В/в капельно 30 мин	1 раз в 28 дней	Длительно
Комбинированная терапия МКА-блокаторами STLA4 и МКА-блокаторами PD1 (ИПИ 1/ПЕМБРО 200) [305] (Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).	#пембролизумаб** (в один день с #ипилимумабом**)	200 мг	В/в капельно 30 мин	1 раз в 21 день	Суммарно не более 4 введений
	#Ипилимумаб** (в один день с #пембролизумабом**)	1 мг/кг	В/в капельно 30 мин	1 раз в 21 день	Суммарно не более 4 введений
	Поддерживающая фаза: пембролизумаб** ИЛИ	200 мг	В/в капельно 30 мин	1 раз в 21 день	Длительно

Поддерживающая фаза: пембролизумаб**	400 мг	В/в капельно 30 мин	1 раз в 42 дня	Длительно
--------------------------------------	--------	---------------------	----------------	-----------

~

• Пациентам с мутацией в гене BRAF (с эквивалентом III неоперабельной – IV стадии) при отсутствии противопоказаний рекомендуется проводить комбинированную иммунную и таргетную терапию МКА-блокаторами PD11 (атезолизумаб\*\*) и ингибиторами протеинкиназы вемурафенибом\*\* и кобиметинибом\*\* [314]. Режимы применения приведены в таблице 13.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: комбинация атезолизумаба\*\*, вемурафениба\*\* и кобиметиниба\*\* изучалась у больных с BRAF-мутированной меланомой в первой линии терапии и оказалась лучше, чем комбинированная таргетная терапия вемурафенибом\*\* и кобиметинибом\*\* в отношении времени без прогрессирования с пограничной значимостью. Мы полагаем, что тройная комбинация может быть предпочтительнее, чем терапия вемурафенибом и кобиметинибом у определенной части пациентов с мутацией в гене BRAF, тем не менее, к настоящему времени нет достаточных научных данных эту часть пациентов определить точнее. Врачу-онкологу при назначении этого режима лечения следует взвесить все потенциальные риски и ожидаемую пользу.

Таблица 13. Режимы применения МКА-блокатора aPDL1 атезолизумаба\*\* и ИТК вемурафениба\*\* и кобиметиниба\*\*

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим
Атезолизумаб** + вемурафениб** + кобиметиниб**	Вемурафениб**	960 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно дни 1-21	День 1-21 (вводный период комбинированной таргетной терапии)
	Кобиметиниб**	60 мг 1 р/сут	Внутрь	Ежедневно дни 1-21	День 1-21 (вводный период комбинированной таргетной терапии)
	Вемурафениб**	720 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно дни 22-28	День 22-28 (вводный период комбинированной таргетной терапии)



	Атезолизумаб** ИЛИ (!)	840 мг	в/в кап	День 1 (29), 15 (44)	Начиная с 29-го дня цикла каждый 1 и 15 день
	Атезолизумаб**	1200 мг	в/в кап	День 1 (29), 22	Начиная с 29-го дня цикла каждые 3 недели
	ИЛИ (!) Атезолизумаб**	1680 мг	в/в кап	День 1 (29)	Начиная с 29-го дня цикла каждые 4 недели
	Вемурафениб**	720 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно дни 1-28	День 1-28 (период лечения тройной комбинацией)
	Кобиметиниб**	60 мг 1 р/сут	Внутрь	Ежедневно дни 1-21	День 1-21 (период лечения тройной комбинацией)

*Вемурафениб\*\* 960 мг (четыре таблетки по 240 мг) перорально два раза в сутки вместе с кобиметинибом\*\* 60 мг (три таблетки по 20 мг) перорально 1 раз в сутки с 1 по 21 день с последующим приемом вемурафениба\*\* 720 мг (три таблетки по 240 мг) перорально два раза в сутки с 22 по 28 дни. Период тройной комбинации (с 29 дня и далее): атезолизумаб\*\* 840 мг внутривенно в день 1 и 15, кобиметиниб\*\* 60 мг (три таблетки по 20 мг) перорально 1 раз в сутки в дни с 1 по 21, вемурафениб\*\* 720 мг (три таблетки по 240 мг) перорально 2 раза в день с 1 по 28 день 28-дневного цикла. Лечение проводят до прогрессирования или неприемлемой токсичности. При необходимости вводный период (лечение только комбинацией вемурафениба\*\* и кобиметиниба\*\*) может быть продлен до 56 дней, а режим введения атезолизумаба\*\* изменен на атезолизумаб\*\* 1200 мг внутривенно в день 1, каждые 21 день или на атезолизумаб\*\* 1680 мг внутривенно в день 1, каждые 28 дней.*

- Пациентам с мутацией в гене BRAF (с эквивалентом III неоперабельной – IV стадии) при отсутствии противопоказаний рекомендуется проводить комбинированную иммунную и таргетную терапию МКА-блокаторами PD1 (#пембролизумаб\*\*) и ингибиторами протеинкиназы дабрафенибом\*\* и траметинибом\*\* [315] Режимы применения приведены в табл. 14. Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: комбинация #пембролизумаба\*\*, дабрафениба\*\* и траметиниба\*\* изучалась у больных с BRAF-мутированной меланомой в первой линии терапии и оказалась лучше, чем комбинированная таргетная терапия дабрафенибом\*\* и траметинибом\*\* в отношении времени без прогрессирования, однако это улучшение не достигло статистической значимости. (При периоде наблюдения 36,6 месяцев медиана ВБП составила 16,9 мес. в группе тройной комбинации и 10,7 мес. в группе таргетной терапии (ОР 0,53; 95% ДИ от 0,34 до 0,83). Общая выживаемость также имела тенденцию к улучшению в группе тройной комбинации (не значимо). Мы полагаем, что тройная комбинация может быть

предпочтительнее, чем терапия дабрафенибом\*\* и траметинибом\*\* у определенной части пациентов с мутацией в гене BRAF, тем не менее, к настоящему времени нет достаточных научных данных эту часть пациентов определить точнее. Врачу-онкологу при назначении этого режима лечения следует взвесить все потенциальные риски и ожидаемую пользу.

Таблица 14. Режимы применения МКА-блокатора aPD1 #пембролизумаба\*\* и ИТК дабрафениба\*\* и траметиниба\*\*

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим
Пембролизумаб** + дабрафениб** + траметиниб**	дабрафениб**	150 мг 2 раза в день	Внутрь	Ежедневно	Длительно
	Траметиниб**	2 мг 1 р/сут	Внутрь	Ежедневно	Длительно
	#Пембролизумаб**	200 мг	Внутривенно	День 1, 22	Каждые 21 день

~

- У пациентов с BRAF мутированной меланомой (III неоперабельной – IV стадии) в 3 линии терапии, после проведения иммунотерапии и терапии ИПК (iBRAF +/- MEK), а так же у пациентов без мутации в гене BRAF (III неоперабельной – IV стадии) во 2 линии после применения иммунотерапии (МКА-блокаторов PD-1 +/- анти CTLA4), учитывая малую эффективность химиотерапии, рекомендуется применение терапии по схеме #ленватиниб\*\* + #пембролизумаб\*\* [336]. Режим применения приводится в таблице 16. Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Таблица 16. Комбинированная терапия МКА- блокаторами - блокаторами PD1 и ИТК #ленвантинибом\*\*

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим
Комбинированная терапия МКА- блокаторами - блокаторами PD1 и ИТК ленвантинибом [336]	#Пембролизумаб**	200 мг	В/в капельно 30 мин	1 раз в 21 день	длительно
	#Ленватиниб** 20 мг внутрь	20 мг	Внутрь	1 раз /сут ежедневно	длительно

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

**3.4.4. Выбор терапии 1-й линии у пациентов без мутаций в генах BRAF, NRAS, KIT**

~

В конце п. 3.4.4. добавлено:

	<p>У пациентов без мутации в гене BRAF (III неоперабельной – IV стадии) во 2 линии после применения иммунотерапии (МКА-блокаторов PD-1+/- анти CTLA4), учитывая малую эффективность химиотерапии, рекомендуется применение терапии по схеме #ленватиниб** + #пембролизумаб** [336]. Режим применения приводится в таблице 16. . Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).</p>
<p><b>3.4.6. Длительность лечения МКА-блокаторами PD1 или CTLA4</b> ~</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Рекомендуется МКА-блокаторы PD1 назначать в постоянном режиме до наступления прогрессирования или непереносимости с интервалом введения в 2 недели или 4 недели для ниволумаба** в зависимости от режима дозирования, в 3 или 6 недель - для пембролизумаба** (см. также раздел 3.4.5 и табл. 10 и табл. 14)[269-272, 321].</li> </ul> <p>Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).</p>	<p><b>3.4.6. Длительность лечения МКА-блокаторами PD1 или CTLA4</b> ~</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Рекомендуется МКА-блокаторы PD1 назначать в постоянном режиме до наступления прогрессирования или непереносимости с интервалом введения в 2 недели или 4 недели для ниволумаба** в зависимости от режима дозирования, в 3 или 6 недель - для пембролизумаба** (см. также раздел 3.4.5 и табл. 10)[279, 281, 282, 341].</li> </ul> <p>Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).</p> <p>Комментарий: в исследовании KEYNOTE-006 длительность режимов иммунотерапии у пациентов с метастатической меланомой и сохранением пользы от терапии не превышала 24 мес., что может свидетельствовать о том, что возможно безопасно завершить терапию у пациентов с ответом на лечение после 24 мес. терапии [352].</p>
<p><b>3.4.8. Лечение пациентов с метастазами в головном мозге</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Рекомендуется строить алгоритм выбора тактики лечения у пациентов с метастазами в головном мозге в ходе мультидисциплинарного консилиума с участием врача-нейрохирурга, врача-радиотерапевта и врача-онколога на основании следующих критериев [346, 347]: <ul style="list-style-type: none"> <li>– экстракраниальное распространение заболевания и его контроль;</li> <li>– размер метастазов в головном мозге (более или менее 3 см);</li> <li>– количество метастазов в головном мозге (солитарный метастаз, олигометастатическое поражение, множественные метастазы);</li> <li>– общее состояние по шкале Карновского (более 70 %, менее 70 %) (Приложение Г2);</li> <li>– расположение метастазов в функционально значимых частях мозга;</li> <li>– наличие или отсутствие неврологической симптоматики.</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>3.4.8. Лечение пациентов с метастазами в головном мозге</b></p> <p>Частота развития метастазов в головном мозге у пациентов с генерализованной меланомой достигает 28% и превышает аналогичный показатель у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (26,8%) и Her2- позитивным раком молочной железы (11,5%). С учетом особенного течения болезни при поражении ЦНС в клинической рекомендации выделены отдельные разделы по тактике ведения пациентов с метастазами в ЦНС</p> <p>Проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием рекомендуется:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• пациентам с меланомой IIIС стадии и выше для скрининга бессимптомных метастазов в головной мозг</li> <li>• пациентам с неврологической симптоматикой независимо от стадии заболевания</li> </ul>

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств –4).

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

- При олигометастатическом поражении головного мозга (3–8 очагов) размерами до 3 см каждый стереотаксическая радиохирургия рекомендована дополнительно к лекарственному лечению и имеет преимущества перед облучением всего мозга [346].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: сообщения о роли облучения всего мозга при множественных метастазах меланомы в головном мозге или при поражении мозговых оболочек противоречивы. Эта процедура может быть предложена пациенту для облегчения неврологических симптомов при множественных метастазах в головном мозге в случае быстрого прогрессирования на фоне лекарственной терапии [347]. В этом случае могут быть использованы режимы: 30 Гр за 10 фракций в течение 2 нед; 37,5 Гр за 15 фракций в течение 3 нед [344].

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

- У пациентов со стабильными метастазами меланомы в головном мозге рекомендуется отдавать предпочтение комбинированной иммунотерапии (МКА-блокаторы CTLA4 и PD1) по сравнению с монотерапией МКА-блокаторами PD1 или CTLA4 [288, 348].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

- пациентам с метастазами меланомы в головном мозге после локального и системного лечения для оценки эффективности проведенного лечения [368-370]

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: МРТ головного мозга рекомендуется выполнять в следующих режимах: до внутривенного введения контрастного средства в режимах T1 в аксиальной проекции (толщина среза 1-1,5 мм), T2, ДВИ, FLAIR (толщина среза 3-5 мм). После внутривенного введения контрастного вещества: T1 в аксиальной проекции (толщина среза 1-1,5 мм), 3D T1 взвешенные изображения высокого разрешения в аксиальной (или сагиттальной) плоскости с захватом всей головы с применением технологии изотропного воксела (1мм×1мм×1мм). Проведение компьютерной томографии (КТ) с контрастированием для диагностики метастатического поражения головного мозга возможно только при наличии противопоказаний к проведению магнитно-резонансной томографии.

- Рекомендуется строить алгоритм выбора тактики лечения у пациентов с метастазами в головном мозге в ходе мультидисциплинарного консилиума с участием врача-нейрохирурга, врача-радиотерапевта и врача-онколога на основании следующих критериев [368-373]:

- экстракраниальное распространение заболевания и его контроль;
- наличие резервов противоопухолевой лекарственной терапии;
- размер метастазов в головном мозге (более или менее 2 см);
- количество метастазов в головном мозге (солитарный метастаз, олигометастатическое поражение (2-4 метастаза), множественные метастазы (5 и более));
- общее состояние по шкале Карновского (более 70 %, менее 70 %) (Приложение Г2);
- прогноз общей выживаемости (больше или меньше 6 мес. по шкале GPA (он-лайн калькулятор на сайте <https://brainmetgpa.com/>), Приложение Г4
- расположение метастазов в функционально значимых частях мозга;
- наличие или отсутствие неврологической симптоматики, обусловленной метастатическим поражением головного мозга

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств –5).

- При наличии мутации V600 в гене BRAF у пациентов с меланомой и с метастазами в головном мозге рекомендуется отдавать предпочтение комбинированной таргетной терапии ИПК BRAF и MEK по сравнению с применением монотерапии ИПК BRAF [349, 350].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств –2)

Комментарий: Радиотерапевтическое лечение следует рассматривать у пациентов с первично выявленными метастазами меланомы в головном мозге в самостоятельном варианте лечения или как компонент комбинированного варианта лечения (с нейрохирургическим этапом), а также у пациентов с интракраниальной прогрессией (локальные рецидивы или развитие новых дистантных метастазов) после ранее проведенного лечения. Вариантами радиотерапии в лечении пациентов с метастазами меланомы в головном мозге являются: стереотаксическая радиотерапия (СРТ) и облучение всего головного мозга (ОВГМ). СРТ может быть реализована в режиме радиохирургии (1 фракция) или гипофракционирования (от 3 до 7 фракций) и используется в самостоятельном варианте лечения или в комбинации с ОВГМ или нейрохирургией [1,2]. Проведение радиотерапии не рекомендуется у пациентов с бессимптомными метастазами в головной мозг с низким функциональным статусом (индекс Карновского 50% и ниже) или у пациентов с индексом Карновского <70%, экстракраниальной прогрессией болезни и отсутствием резервов лекарственной противоопухолевой терапии. Выбор режима фракционирования СРТ зависит от дозовой нагрузки на нормальную ткань мозга, которая определяется количеством и размерами метастазов меланомы в головном мозге. СРТ в режиме радиохирургии может быть реализована при условии, что при подведение очаговой дозы 20-24 Гр объем нормальной ткани мозга, облученной дозой 12 Гр не превышает 10 см<sup>3</sup> (V12Гр ≤10 см<sup>3</sup>). Для любых метастазов меланомы в головном мозге, при которых V12Гр >10 см<sup>3</sup> показано проведение СРТ в режиме гипофракционирования[368-370].

- Рекомендуется открытая нейрохирургическая операция пациентам с первично выявленными или рецидивирующими краниальными метастазами меланомы при наличии:
  - метастатического очага с максимальным диаметром 2 см и более
  - метастатического очага любого размера, определяющего клиническую картину внутричерепной гипертензии, дислокации срединных структур мозга, обширного перифокального отека, а также при наличии угрозы блокирования ликворных путей
  - клинических ситуаций, контроль которых невозможен с помощью других лечебных мероприятий (радиорезистентный локальный рецидив после стереотаксической радиотерапии, симптоматический радионекроз, резистентный к проводимой терапии) [368].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарии: Необходимым условием проведения нейрохирургического лечения является локализация метастатического очага в зонах мозга, где его удаление не сопровождается развитием/нарастанием неврологического дефицита. Лучшие показатели общей выживаемости достигаются у пациентов с высоким функциональным статусом (индекс Карновского  $\geq 80$ ) и контролем экстракраниального опухолевого процесса. При наличии первично выявленных или рецидивирующих метастазов меланомы в головном мозге целесообразно проводить нейрохирургическое лечение в комбинации со стереотаксической радиотерапией (предоперационная радиохирургия или послеоперационная стереотаксическая радиотерапия ложа удаленного метастатического очага) для снижения риска локального рецидива. Целесообразно проведение КТ головного мозга с/без контрастирования в течение 24-48 часов после проведения нейрохирургической резекции для диагностики послеоперационного кровоизлияния.

- У пациентов с наличием от 1 до 4 метастазов в головном мозге и благоприятным прогнозом общей выживаемости по шкале GPA рекомендуется: проведение СРТ в режиме радиохирургии при наличии метастатических очагов в головном мозге с максимальным диаметром 2,0 см и меньше без клинических проявлений масс-эффекта [369, 370]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: благоприятный прогноз общей выживаемости определяется наличием у пациентов высокого функционального статуса (индекс Карновского  $\geq 80$ , или ECOG 0–1), выживаемость по шкале GPA 6 и более мес., стабилизацией экстракраниальных метастазов и/или наличием резервов системного противоопухолевого лечения. СРТ в режиме радиохирургии является оптимальной лечебной опцией у пациентов с очагами  $< 2$  см. в максимальном измерении и реализуемой очаговой дозой радиации 20–24 Гр. У пациентов с очагами  $\geq 2$  см в максимальном измерении СРТ в режиме радиохирургии может быть реализована при условии, что при очаговой дозе радиации не ниже 20 Гр, объем нормальной ткани мозга, облученной дозой 12 Гр не превышает 10 см<sup>3</sup> ( $V_{12\text{Гр}} \leq 10 \text{ см}^3$ ).

- Рекомендуется проведение СРТ в режиме гипофракционирования при наличии метастатических очагов в головном мозге с максимальным диаметром 2,0 см и больше, без клинических проявлений масс-эффекта и наличии противопоказаний к проведению радиохирургии [369-371].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: СРТ в режиме гипофракционирования является оптимальной опцией у пациентов с наличием очагов  $\geq 2$  см в максимальном измерении, либо при наличии очагов, локализованных в критических структурах мозга (зрительные тракты, ствол головного мозга и пр.). Рекомендуемыми режимами гипофракционирования являются: 3 фракции разовой дозой 8 Гр/9 Гр, 5 фракций разовой дозой 6 Гр и 7 фракций разовой дозой 5 Гр. При проведении гипофракционирования необходимо соблюдать дозовые ограничения: объем 10 см<sup>3</sup> нормальной ткани мозга не должен быть облучен дозой выше 19,2Гр (за 3 фракции), 23,4 Гр (за 5 фракций) и 26,5 Гр (за 7 фракций).

- У пациентов с наличием от 5 и более метастазов меланомы в головном мозге и благоприятным прогнозом общей выживаемости рекомендуется проведение СРТ в режиме радиохирургии или гипофракционирования или облучение всего головного мозга [369, 370]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарии: у пациентов с множественными метастазами меланомы в головном мозге, благоприятным прогнозом общей выживаемости (изолированная интракраниальная прогрессия, отсутствие или стабилизация экстракраниальных метастазов, наличие резервов лекарственной противоопухолевой терапии), проведение СРТ в режиме радиохирургии или радиотерапии в самостоятельном варианте лечения является предпочтительной лечебной опцией. Необходимо регулярное проведение МРТ головного мозга для раннего выявления интракраниальной прогрессии и проведения повторного локального лечения (нейрохирургия и/или радиотерапия). Проведение ОВГМ в самостоятельном варианте лечения следует рассматривать у пациентов с прогрессирующим множественным, диссеминированным или лептоменингеальными поражением головного мозга, при котором невозможно проведение стереотаксической радиотерапии и нейрохирургии, а также в случае неэффективности противоопухолевой лекарственной терапии и отсутствии резервов системного лечения. Стандартные суммарные дозы ОВГМ - 20 Гр (за 5 фракций), 30Гр (за 10 фракций), 37,5 Гр (за 15 фракций). Применение ОВГМ, как компонента комбинированного со СРТ варианта лечения, снижает риск и откладывает время развития новых (дистантных) метастазов в головном мозге,

но не обеспечивает увеличение общей выживаемости и увеличивает риск развития когнитивных расстройств. В случае комбинации стереотаксической радиотерапии с последующим проведением ОВГМ целесообразно редуцировать дозы стереотаксической радиотерапии на 20–25% от первоначальной дозы радиации с целью уменьшения риска развития постлучевых изменений [369, 370].

- У пациентов с благоприятным прогнозом общей выживаемости после нейрохирургической резекции метастазов в головном мозге рекомендуется проведение послеоперационной СРТ ложа удаленных очагов в режиме радиохирургии или гипофракционирования [369, 370].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарии: СРТ в режиме радиохирургии или гипофракционирования после нейрохирургии проводится в интервале от 4 до 6 недель после нейрохирургической резекции. Перед радиотерапией выполняется МРТ головного мозга с оценкой размера послеоперационного ложа, наличия дислокации структур мозга, появления новых или рост имевшихся не резецированных метастазом меланомы в головном мозге. Обязательно совмещение с дооперационной МРТ, после чего определяется объем облучения: послеоперационное ложе + 2 мм краевой отступ (+ 5 мм по твердой мозговой оболочке) и очаги контрастирования не резецированных метастатических очагов без краевого отступа. Для пациентов, которым планируется нейрохирургическая резекция метастазов в головном мозге, предоперационная радиохирургия может быть альтернативой послеоперационной СРТ в режиме радиохирургии или гипофракционирования.

- У пациентов с неблагоприятным прогнозом общей выживаемости рекомендуется проведение симптоматического лечения [369, 370].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарии: неблагоприятный прогноз общей выживаемости определяется наличием у пациентов низкого функционального статуса (индекс Карновского  $\leq 70$ , или ECOG 3–4), прогнозом выживаемости по шкале GPA- меньше 6 мес., наличием экстракраниальной прогрессии и отсутствием резервов системного противоопухолевого лечения. В отдельных клинических ситуациях возможно



проведение локального лечения (нейрохирургия и/или радиотерапия) с целью коррекции неврологических расстройств. Решение о проведении локального лечения должно приниматься на мультидисциплинарном консилиуме с учетом потенциальной клинической эффективности и возможных лечебных рисков для пациента.

- У пациентов с крупными метастазами меланомы в головном мозге (или очагами любого размера с перифокальным отеком), которые являются кандидатами для проведения противоопухолевой лекарственной терапии с установленной эффективностью в ЦНС, рекомендуется проведение предварительной локальной терапии (нейрохирургия или стереотаксическая радиотерапия) [368].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарии: у отдельных пациентов с крупными метастазами в головной мозг BRAF позитивной меланомы (или метастазами в головном мозге любого размера с перифокальным отеком), требующих назначения стероидной терапии, при отсутствии угрожающих жизни неврологических расстройств и невозможности проведения локального лечения (нейрохирургия, СРТ в режиме радиохирургии или гипофракционирования), возможно проведение комбинированной таргетной терапии BRAF и MEK ингибиторами на первом этапе лечения.

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

- У пациентов со стабильными метастазами меланомы, в головном мозге рекомендуется отдавать предпочтение комбинированной иммунотерапии (МКА-блокаторы CTLA4 и PD1) по сравнению с монотерапией МКА-блокаторами PD1 или CTLA4 [303, 374].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

- При наличии мутации V600 в гене BRAF у пациентов с меланомой и с метастазами в головном мозге рекомендуется отдавать предпочтение комбинированной таргетной терапии ИПК BRAF и MEK по сравнению с применением монотерапии ИПК BRAF [375, 376]. (см. таблицу 10)

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств –2)

- При наличии мутации V600 в гене BRAF у пациентов с метастазами меланомы в головном мозге и наличии неврологических симптомов рекомендуется отдавать предпочтение комбинированной иммуно-таргетной терапии ИПК BRAF и MEK и PDL1[377] (см. также таблицу 13)

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств –4)

- Не рекомендуется проведение стероидной терапии у пациентов с метастазами меланомы в головном мозге без клинических симптомов и проявлений масс-эффекта [24, 378-382]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарии: у пациентов с метастазами меланомы в головном мозге и наличием неврологических симптомов, связанными с масс-эффектом, рекомендуется проведение стероидной терапии (дексаметазон\*\*) для ликвидации или временного облегчения симптомов, связанных с повышением внутричерепного давления и вторичным отеком мозга. Доза стероидной терапии должна быть минимально достаточной для купирования симптомов и обычно составляет 4–8-12 мг/сут.

При проведении иммунотерапии (блокаторы CTLA4, PD1 и PD-L1) не рекомендуется превышать дозу дексаметазона\*\* более 4 мг в сутки. Альтернативным вариантом противоотечной терапии в этой клинической ситуации является назначение #бевацизумаба\*\*.

- Рекомендуется проведение терапии #бевацизумабом\*\* при наличии симптоматического перифокального отека метастатических очагов или радионекроза, резистентных к проводимой стероидной терапии или при наличии противопоказаний к проведению стероидной терапии (например, при необходимости проводить конкурентную терапию МКА-блокаторами PD1 / PD11, или МКА-блокаторами CTLA4), см. также таблицу 19) [24, 378-381]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –2)

Таблица 19. Рекомендуемые режимы применения #бевацизумаба\*\* при симптоматическом перифокальном отеке или радионекрозе в головном мозге

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим
Монотерапия [379]	#Бевацизумаб**	5 мг/кг массы тела	В/в капельно	1 раз в 14 дней	Длительно (от 4 введений до до регресса неврологических симптомов или улучшения рентгенологической картины или явлений непереносимости)
Монотерапия[379]	#Бевацизумаб**	7,5 мг/кг массы тела	В/в капельно	1 раз в 21 дней	Длительно (от 4 введений до до регресса неврологических симптомов или улучшения рентгенологической картины или явлений непереносимости)

**3.4.10. Подходы к лечению пациентов после полного удаления всех метастатических очагов (эквивалент стадии IV, без признаков заболевания).**

~

• Рекомендуется пациентам с метастатической меланомой (эквивалент стадии M1) после хирургического удаления всех метастатических узлов, без признаков заболевания) проведение адъювантной комбинированной терапия МКА-блокаторами CTLA4 и МКА-блокаторами PD1 [359]. Режим применения приведен в Таблице 15.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Таблица 15. Режим применения комбинированной иммунотерапии у больных после полного (R0) удаления отдаленных метастазов меланомы

Ниволумаб** (в один день с ипилимумабом**)	1 мг/кг	В/в капельно 30 мин	1 раз в 21 день	Суммарно не более 4 введений
--	---------	---------------------	-----------------	------------------------------

**3.4.10. Подходы к лечению пациентов после полного удаления всех метастатических очагов (эквивалент стадии IV, без признаков заболевания).**

~

• Рекомендуется пациентам с метастатической меланомой (эквивалент стадии M1) после хирургического удаления всех метастатических узлов, без признаков заболевания) проведение адъювантной комбинированной терапия МКА-блокаторами CTLA4 и МКА-блокаторами PD1 [391]. Режим применения приведен в Таблице 20.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Таблица 20. Режим применения комбинированной иммунотерапии у больных после полного (R0) удаления отдаленных метастазов меланомы

Ниволумаб** (в один день с ипилимумабом**)	1 мг/кг	В/в капельно 30 мин	1 раз в 21 день	Суммарно не более 4 введений
--	---------	---------------------	-----------------	------------------------------

Ипилимумаб** (в один день с ниволумабом**)	3 мг/кг	В/в капельно 30 минут	1 раз в 21 день	Суммарно не более 4 введений	Ипилимумаб** (в один день с ниволумабом**)	3 мг/кг	В/в капельно 30 минут	1 раз в 21 день	Суммарно не более 4 введений
После окончания терапии комбинацией, монотерапия ниволумабом**	3 мг/кг (но не более 240 мг) или 240 мг	В/в капельно 30 минут	1 раз в 14 дней	до 12 месяцев с момента начала адъювантной терапии	После окончания терапии комбинацией, монотерапия ниволумабом**	3 мг/кг (но не более 240 мг) или 240 мг	В/в капельно 30 минут	1 раз в 14 дней	до 12 месяцев с момента начала адъювантной терапии
	480 мг [286]	В/в капельно 30 минут	1 раз в 28 дней	до 12 месяцев с момента начала адъювантной терапии		480 мг [286]	В/в капельно 30 минут	1 раз в 21 день	до 12 месяцев с момента начала адъювантной терапии
<b>3.6. Сопутствующая терапия у больных меланомой кожи</b>					<b>3.6. Сопутствующая терапия у больных меланомой кожи</b>				
					<p><i>Внесен ряд корректировок в текст пп. 3.6.</i>  <i>См. текст клинических рекомендаций «Меланома кожи и слизистых оболочек» (версия 2023)</i></p>				
<b>4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации</b>					<b>4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов</b>				
					<p><i>Внесен ряд корректировок в текст п.4.</i>  <i>См. текст клинических рекомендаций «Меланома кожи и слизистых оболочек» (версия 2023)</i></p>				
<b>5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики</b>					<b>5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики</b>				
<p>На сегодняшний день нет единого мнения относительно частоты и интенсивности наблюдения за пациентами с меланомой кожи. Целями наблюдения за пациентами следует считать раннее выявление рецидива заболевания (в особенности отдаленных метастазов), ранее выявление 2-х опухолей (в частности новых меланом), а также психосоциальную поддержку пациентов.</p> <p>...</p>					<p><b>5.1. Профилактика</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>В целях снижения риска возникновения как первичной меланомы, так и с целью профилактики возникновения новых меланом или иных злокачественных новообразований кожи рекомендуется избегать солнечных ожогов или действия искусственного ультрафиолета [438-442].</li> </ul> <p>Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)</p>				

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• В рамках второго этапа диспансеризации с целью дополнительного обследования и уточнения диагноза заболевания (состояния) проводится осмотр (консультация) врачом-дерматовенерологом, включая проведение дерматоскопии (для граждан с подозрением на злокачественное новообразование кожи и (или) слизистых оболочек по назначению врача-терапевта по результатам осмотра на выявление визуальных и иных локализаций онкологических заболеваний, включающего осмотр кожных покровов, слизистых губ и ротовой полости, лимфатических узлов. Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5). Комментарии: приказом Минздрава России от 27.04.2021 № 404н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» утвержден перечень мероприятий скрининга и методов исследований, направленных на раннее выявление онкологических заболеваний.</li> </ul> <p>5.2. Диспансерное наблюдение. Диспансерному наблюдению подлежат взрослые с онкологическими заболеваниями, включенными в рубрики C00-D09 МКБ-10. Диспансерное наблюдение организуется в центре амбулаторной онкологической помощи, либо в первичном онкологическом кабинете медицинской организации, онкологическом диспансере (онкологической больнице) или иных медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями.</p> <p>Комментарии. На сегодняшний день нет единого мнения относительно частоты и интенсивности наблюдения за пациентами с меланомой кожи. Целями наблюдения за пациентами следует считать раннее выявление рецидива заболевания (в особенности отдаленных метастазов), раннее выявление 2-х опухолей (в частности новых меланом), а также психосоциальную поддержку пациентов.</p>
<p><b>6. Организация оказания медицинской помощи</b></p>	<p><b>6. Организация оказания медицинской помощи</b></p> <p><i>Внесен ряд корректировок в текст п. 6. См. текст клинических рекомендаций «Меланома кожи и слизистых оболочек» (версия 2023)</i></p>