Документ предоставлен КонсультантПлюс

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

МЕЛАНОМА КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: C00 - C14, C15, C16, C17, C18, C19, C20, C21, C22, C23, C24, C25, C26, C30, C31, C32, C51, C52, C53, C60.9, C63.2, C69.0, C77, C78, C79, D03, C43

Год утверждения (частота пересмотра): 2025 Пересмотр не позднее: 2027

ID: 921_1

Возрастная категория: Взрослые, Дети

Специальность:

Разработчик клинической рекомендации Ассоциация онкологов России, Ассоциация специалистов по проблемам меланомы, Общероссийская общественная организация "Российское общество клинической онкологии", Российское общество детских онкологов и гематологов

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава России

Список сокращений

AJCC - Американский объединенный комитет по раку

ASCO - Американское общество клинической онкологии

SNO - Общество нейроонкологии

ASTRO - Американское общество радиационной онкологии

CTCAE - Общие терминологические критерии неблагоприятных эффектов

ECOG - Восточная объединенная группа онкологов

GPA - шкала поэтапной прогностической оценки

МАРК - митоген-активируемый протеинкиназный путь

RECIST - Критерии ответа солидных опухолей на терапию

UICC - Международный союз по борьбе с раком

в/в - внутривенный

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

Гр - Грей

ИПК - ингибиторы протеинкиназы (код АТХ-классификации: L01E)

ИПИ 3/НИВО 1 - Ипилимумаб** 3 мг/кг (в один день с ниволумабом** 1 мг/кг)

ИПИ 1/НИВО 3 - Ипилимумаб** 1 мг/кг (в один день с ниволумабом** 3 мг/кг)

ИПИ 1/ПЕМБРО 200 - Ипилимумаб** 1 мг/кг (в один день с пембролизумабом** 200 мг)

КТ - компьютерная томография

ЛФК - лечебная физкультура

МКА - моноклональные антитела (код АТХ-классификации: L01XC)

МКБ-10 - Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МРТ - магнитно-резонансная томография

ПЭТ/КТ - позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

РОД - разовая очаговая доза

СОД - суммарная очаговая доза

СРТ - стереотаксическая радиотерапия

СРХ - стереотаксическая радиохирургия

УЗИ - ультразвуковое исследование

ОВГМ - облучение всего головного мозга

** - жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

- препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)

Термины и определения

BRAF - человеческий ген (протоонкоген), который кодирует серин-треониновую протеинкиназу BRAF.

Ингибиторы BRAF (ингибиторы протеинкиназы BRAF, ИПК BRAF) - лекарственные средства, блокирующие активность серин-треониновую протеинкиназы BRAF (L01EC Ингибиторы B-Raf серин-треонинкиназы (BRAF))

KIT - человеческий ген, кодирующий рецептор фактора роста тучных и стволовых клеток (SCFR) или белковая тирозинкиназа KIT (CD117) - рецепторная тирозинкиназа, продукт гена KIT.

Ингибиторы KIT (ингибиторы протеинкиназы KIT, ИПК KIT) - лекарственные средства, блокирующие активность рецептора KIT (L01EA Ингибиторы BCR-ABL-тирозинкиназы).

MEK - внутриклеточная сигнальная молекула, протеинкиназа, также известная как MAPK/ERK-киназа.

Ингибиторы MEK (ингибиторы протеинкиназы MEK, ИПК MEK) - лекарственные средства, блокирующие активность протеинкиназы MEK (L01EE Ингибиторы

митоген-активированной протеинкиназы (MEK)).

CTLA4 - антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4-го типа, также известен как CD152. Выполняет функции рецептора, лигандом служит молекула B7.1 или B7.2.

PD1 - рецептор программируемой смерти 1.

Ингибитор CTLA4 (Ингибитор CTLA4 (также в тексте МКА-блокатор CTLA4, блокатор CTLA4, анти-CTLA4) - L01FX Прочие моноклональные антитела) - моноклональное антитело, блокирующее тормозные сигналы каскада CTLA4.

Блокатор PD1 (также в тексте МКА-блокатор PD1, анти-PD1, МКА-блокатор aPD1, МКА-блокаторами PD1/PDl1) - L01FF Ингибиторы PD-1/PDL-1 (белок запрограммированной гибели клеток 1/лиганд запрограммированной смерти 1) - моноклональное антитело, блокирующее взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами.

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

Врожденные меланоцитарные невусы (ВМН) представляют собой доброкачественную пролиферацию меланоцитов, происходящих из нервного гребня и возникающую в утробе матери. Основным критерием для классификации ВМН является их размер. Поскольку размер ВМН увеличивается в детском возрасте пропорционально росту ребенка, ВМН обычно классифицируют в соответствии с максимальным размером, которого, как ожидается, невус достигнет к взрослому возрасту. Большие размеры ВМН связаны с большим риском развития меланомы кожи.

Инцизионная панч-биопсия - метод получения образца тканей кожи на всю его толщину, при этом латеральные края резекции могут содержать элементы опухоли (или невуса). Выполняется при помощи специальной панч-иглы (диаметром от 1 до 5 мм). Применяется в исключительных случаях, когда эксцизионная биопсия не может быть применена.

Меланоцитарный невус - доброкачественное новообразование кожи, патогенез которого лежит в дефекте развития эпидермальных и дермальных меланоцитов, синтезирующих пигмент меланин. Основные различия между обычными меланоцитами, которые находятся в базальном слое эпидермиса и клетками невуса, заключаются в том, что клетки невуса группируются наподобие гнезд либо на уровне эпидермиса, либо в дерме, тогда как эпидермальные меланоциты равномерно распределяются между базальными кератиноцитами как самостоятельные единицы. Клетки невуса не имеют дендритных отростков.

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

Плоскостная (бритвенная) резекция новообразований кожи - способ удаления экзофитных и плоских новообразований кожи в плоскости кожи при помощи бритвенного лезвия или скальпеля. В случае подозрений на меланому кожи является субоптимальным методом диагностики, так как не позволяет гарантированно определить толщину новообразования и тем самым правильно стадировать заболевание.

Предреабилитация (prehabilitation) - реабилитация с момента постановки диагноза до

начала лечения (хирургического лечения/химиотерапии/лучевой терапии).

Радиологическая оценка ответа на лечение - оценка ответа на лечение с использованием результатов радиологических исследований (компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, позитронно-эмиссионной томографии, рентгенографии и т.д.) в сравнении с результатами ранее проведенных радиологических исследований в соответствии с одной или несколькими системами оценки ответа (такими как RECIST или ВОЗ).

Резектабельная меланома кожи и/или резектабельные метастазы меланомы кожи - меланома кожи или ее метастазы (как правило, метастазы в регионарные лимфатические узлы), которые могут быть подвергнуты радикальному хирургическому удалению R0. На оценку резектабельности могут влиять такие факторы, как объем (количество и размеры) метастатического поражения лимфатических узлов, соотношение с магистральными сосудами, наличие сателлитов и транзитных метастазов, лимфангоита и др. Оценка резектабельности процесса весьма субъективна и может варьировать от учреждения к учреждению и от хирурга к хирургу.

Третий этап реабилитации - реабилитация в ранний и поздний реабилитационный периоды, период остаточных явлений течения заболевания в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, кабинетах логопеда (учителя-дефектолога), оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, дневных стационарах, а также выездными бригадами на дому (в том числе в условиях санаторно-курортных организаций).

Эквивалент клинической стадии - оценка распространенности болезни в соответствии с международной классификацией UICC/AJCC TNM безотносительно анамнеза течения болезни. Иначе говоря, поражение регионарных лимфоузлов является эквивалентом III стадии (IIIA, B, C, D - соответственно распространенности), поражение висцеральных органов или нерегионарных лимфоузлов - эквивалент IV стадии (IV M1a - кожа или нерегионарные лимфоузлы, M1b - легких, M1c - других внутренних органов, кроме легких, M1d - поражение ЦНС). Здесь и далее в рекомендации подходы к диагностике и лечению пациентов будут ориентированы именно на эквивалент стадии (т.е. актуальную в настоящий момент распространенность болезни).

Эксцизионная биопсия новообразования кожи - метод получения образца тканей кожи, при котором новообразование удаляется тотально (целиком) с небольшим (1 - 3 мм) захватом прилежащих здоровых тканей. Такой способ получения морфологического материала является предпочтительным при подозрении на меланому кожи.

Эпилюминесцентная микроскопия (дерматоскопия) - неинвазивная техника исследования кожи при помощи дерматоскопа, который обычно состоит из лупы (x10), неполяризованного источника света, прозрачной пластины и жидкой среды между инструментом и кожей. Современные дерматоскопы могут работать с использованием жидкой среды или вместо этого применяют поляризованный свет, чтобы компенсировать отражения поверхности кожи. Когда получаемые изображения или видеоклипы записываются либо обрабатываются цифровым способом, прибор можно называть цифровым эпилюминесцентным дерматоскопом.

Также в таблице А3-1 приведены термины, описывающие процедуры в клинической рекомендации и возможные (наиболее близкие) термины из действующей номенклатуры медицинских услуг.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний

или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Меланома кожи - злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, исходящая из меланоцитов (пигментных клеток) кожи [1]. В некоторых случаях при наличии отдаленных метастазов первичный очаг на коже (или в других органах) не может быть обнаружен (например, вследствие так называемой спонтанной регрессии первичной опухоли или удаления очага во время медицинской или косметологической манипуляции без морфологического исследования) - такую болезнь следует называть метастазами меланомы без выявленного первичного очага. С учетом того, что меланоциты в норме представлены в различных органах (включая слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, половых путей, мозговые оболочки, сосудистую оболочку глаза и др.) [2], первичная опухоль (меланома) может возникнуть в любом из этих органов. В этом случае опухоль следует называть меланомой соответствующего органа, например, меланомой слизистой оболочки подвздошной кишки или меланомой сосудистой оболочки глаза.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Не существует единого этиологического фактора для развития меланомы. Самым значимым фактором риска спорадических (ненаследственных) форм меланомы кожи следует считать воздействие на кожу ультрафиолетового излучения типа B (длина волны 290 - 320 нм) и типа A (длина волны 320 - 400 нм). При этом чувствительность кожи к ультрафиолетовому воздействию различается у людей и может быть классифицирована на 6 типов, где 1-й и 2-й отличаются наибольшей чувствительностью (и, соответственно, вероятностью возникновения солнечного ожога), а 5-й и 6-й - наименьшей [3]. Другими факторами риска также считают наличие более 10 диспластических невусов, наличие более 100 обычных приобретенных невусов, рыжие волосы (как правило, сопряжено с I фототипом кожи), интенсивное периодически повторяющееся воздействие солнечного ультрафиолета (солнечные ожоги) в детстве [4 - 6]. Эпидемиологические данные показывают, что риск меланомы, связанный с ультрафиолетовым облучением, самый высокий у людей с прерывистым воздействием солнца и солнечными ожогами в детстве [7]. Также следует отметить такие факторы риска, как наличие гигантского или крупного врожденного невуса (площадью более 5% площади поверхности тела), семейный анамнез меланомы кожи, личный анамнез меланомы кожи, синдром диспластических невусов, использование PUVA-терапии (по поводу псориаза и других хронических дерматозов), пигментная ксеродерма, врожденный или приобретенный иммунодефицит (например, после трансплантации органов или других заболеваниях, связанных с необходимостью принимать иммуносупрессоры) [8]. Факторы риска меланомы других локализаций (например, меланомы слизистых оболочек, меланомы акральных локализаций, увеальной меланомы) изучены недостаточно [9 - 12].

Большинство случаев меланомы у детей являются спорадическими, чаще связаны с ультрафиолетовым излучением (УФ), и по своим биологическим характеристикам этот вариант меланомы наиболее близок к меланоме у взрослых [13, 14].

Этиология меланомы кожи у детей является предметом обсуждений. Вполне вероятно, что существует взаимодействие наследуемых факторов и факторов окружающей среды. Есть, однако, несколько известных факторов риска у детей, к которым, в том числе, относят и врожденный гигантский меланоцитарный невус (ВГМН) [15], ретинобластому, пигментную ксеродерму и случаи семейной меланомы [16], врожденный или приобретенный иммунодефицит (например, после трансплантации органов или других

заболеваниях, связанных с необходимостью принимать иммуносупрессоры) [8].

Например, в исследовании подростков в возрасте 15 - 19 лет было выявлено, что риск развития меланомы в 34 раза выше у детей с наличием 100+ невусов на коже и в 15 раз выше у детей с наличием 10+ крупных невусов диаметром > 5 мм. [13, 17] В исследовании, проведенном в Австралии, были обследованы дети младше 15 лет. В этом исследовании Whiteman et al. обнаружили, что наличие многочисленных невусов, веснушек на лице, повышенная чувствительность к ультрафиолетовому воздействию кожных покровов и меньшая способность к загару свидетельствуют о более высокой частоте развития меланомы [18].

Меланома у детей традиционно подразделяется на три основные варианта, которые отличаются друг от друга этиологически, механизмами канцерогенеза и клиническим течением [19, 20]:

1) Меланома, возникшая на фоне ВГМН [21] - редкий вариант меланомы с наиболее неблагоприятным прогнозом;

2) Спитцоидная (Spitzoid) меланома - на ее долю приходится примерно половина случаев всех меланом у подростков, и она характеризуется благоприятным течением;

3) Меланома кожи, возникшая de novo - порядка 40 - 50% всех меланом кожи у детей, характеризуется узловым типом роста и агрессивным течением, по своим биологическим и молекулярно-генетическим характеристикам близка к меланоме кожи взрослых. Различие между этими подтипами важно для понимания, потому что существуют свои факторы риска и морфологические характеристики.

Меланома кожи, возникшая de novo, демонстрирует генетическое сходство с меланомой кожи у взрослых и в 40 - 60% случаев встречается мутация в гене BRAF. Меланома, возникающая на фоне ВГМН, имеет более низкую частоту, связанных с ультрафиолетом, мутаций.

Некоторые механизмы канцерогенеза при меланоме были изучены in vitro и in vivo: способность ультрафиолетового излучения индуцировать и стимулировать рост меланомы также была показана на нескольких моделях животных. Ультрафиолетовое излучение может способствовать меланомагенезу через различные пути. Мутации, характерные для ультрафиолетового облучения (особенно мутации, индуцированные ультрафиолетовым излучением типа B), встречаются в генах, участвующих в развитии меланомы. Ультрафиолетовое излучение инактивирует белок-супрессор опухолей p16INK4A, тем самым способствуя прогрессированию меланомы. Ультрафиолетовое излучение уменьшает экспрессию E- и P-кадгерина как на нормальных, так и на злокачественных меланоцитах, повышая передачу сигналов B-катенина, что способствует появлению злокачественного фенотипа у меланоцитов, а также нарушает клеточную адгезию, что, в свою очередь, позволяет клеткам меланомы отсоединяться от соседних кератиноцитов, тем самым способствуя инвазивному фенотипу [7].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В 2023 г. в Российской Федерации меланомой кожи заболело 13270 человек [22]. В 2023 г. грубый показатель заболеваемости (оба пола) составил 9,07 на 100 000 населения (в 2019 - 6,94), стандартизованный - 5,15 на 100 000 населения (в 2019 - 4,89) [22]. Стандартизованный показатель заболеваемости составил 4,94 и 5,47 на 100 000 населения у мужчин и женщин соответственно. В структуре заболеваемости меланома кожи в 2023 г. составила 1,7% у мужчин и 2,2% у женщин. Среднегодовой темп прироста грубого

показателя заболеваемости за 10 лет составил 3,28% у мужчин и 2,61% у женщин. Средний возраст заболевших оказался равным 61,9 года (оба пола), 61,5 года (мужчины), 62,1 года (женщины) [22].

В 2023 г. от меланомы кожи в России умерло 1539 мужчин и 1552 женщины, грубый показатель смертности (оба пола) - 2,09 на 100 000 населения (2,45 - в 2019), стандартизованный - 1,13 на 100 000 населения (1,44 у мужчин и 0,94 у женщин) [22]. Среднегодовой темп прироста смертности на интервале 2013 - 2023 годы оказался отрицательными -1,33% (снижение смертности на 12,3% за 10 лет - грубый показатель и 24,93% стандартизованный показатель).

Средний возраст умерших - 65,6 года (оба пола), 64,4 года (мужчины), 66,7 года (женщины) [22].

В 2023 г. было зарегистрировано следующее распределение заболевших по стадиям: стадия I - 42,5%, стадия II - 37,8%, стадия III - 10,8%, стадия IV - 7,9%, стадия не установлена у 1,0%. Среди впервые заболевших активно заболевание выявлено у 27,8%. Летальность на 1-м году составила 6,9% (в сравнении с 12,3% в 2013 г.) [23].

Под наблюдением на конец 2022 г. состояли 106 061 пациента (72,7 на 100 000 населения), из них 5 лет и более наблюдались 65 123 пациентов (61,4%). Индекс накопления контингентов составил 10,0, а летальность - 2,8% (в сравнении с 4,3% в 2011 г.). При этом, согласно имеющимся отчетным формам, в 2022 г. 88,5% пациентов меланомой кожи (среди тех, кто подлежал радикальному лечению) получили только хирургическое лечение [23].

Меланома является одной из самых агрессивных форм опухолей кожи и является второй по значимости причиной ЗНО у подростков и молодых людей в возрасте 15 - 29 лет [24]. Заболеваемость меланомой резко возрастает с возрастом с 1,1 на миллион в возрасте от 1 до 4 лет до 10,4 на миллион в возрасте от 15 до 19 лет [25]. С 1970-х годов заболеваемость меланомой у детей увеличилась со среднегодовым процентным изменением на 2 - 2,9% [16, 26, 27]. Однако обновленные анализы базы данных SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) демонстрируют снижение общих тенденций в период с 2000 по 2010 год [28, 29]. По данным базы SEER, ежегодно в США заболевает 4 ребенка на 1 миллион населения, и большинство детей находится в возрасте старше 10 лет [30]. Кэмпбелл и соавторы отметили снижение заболеваемостью меланомой у детей на 11,6% в год в возрасте до 20 лет в период с 2004 по 2010 годы [29]. Существуют также различия по полу: у лиц женского пола наблюдается несколько более высокий уровень заболеваемости [29]. У девочек старше 4 лет чаще встречается меланома нижней части туловища, а у мальчиков старше 10 лет - меланома в области головы и шеи [26].

В 2022 г. в Российской Федерации меланомой кожи до 19 лет (0 - 19 лет) заболели - 35 пациентов [31, 32], при этом до 14 лет - только 4 пациента (2 девочки и 2 мальчика) - см. также (Таблица 1). В структуре заболеваемости меланома кожи в 2023 г. составила менее 1% и мальчиков и у девочек в обеих возрастных группах, и только в группе подростков 15 - 19 лет составила 2,3% [31, 32].

У 2023 году в возрасте 0 - 19 лет от меланомы кожи умерло 4 пациентов (3 мальчиков и 1 девочка), при этом в возрасте до 5 лет не было зарегистрировано ни одной смерти от меланомы. В таблице ниже (см. Таблица 2) приведены данные по заболеваемости меланомой у детей в России в 2023 году [31, 32].

Таблица 1. Заболеваемость меланомой кожи в России по полу и возрасту среди детей в 2023 году

Пол/возраст	0 - 4	5 - 9	10 - 14	15 - 19
Оба пола	1 (0,01 на 100 тыс)	0 (0,00 на 100 тыс)	3 (0,03 на 100 тыс)	31 (0,4 на 100 тыс)
Мальчики	0 (0,00 на 100 тыс)	0 (0,00 на 100 тыс)	2 (0,00 на 100 тыс)	14 (0,38 на 100 тыс)
Девочки	1 (0,03 на 100 тыс)	0 (0,00 на 100 тыс)	1 (0,02 на 100 тыс)	21 (0,56 на 100 тыс)

Таблица 2. Смертность от меланомы кожи в России по полу и возрасту среди детей в 2023 году

Пол/возраст	0 - 4	5 - 9	10 - 14	15 - 19
Оба пола	0 (0,01 на 100 тыс)	1 (0,01 на 100 тыс)	1 (0,01 на 100 тыс)	2 (0,03 на 100 тыс)
Мальчики	0 (0,00 на 100 тыс)	0 (0,00 на 100 тыс)	1 (0,02 на 100 тыс)	2 (0,05 на 100 тыс)
Девочки	1 (0,03 на 100 тыс)	1 (0,02 на 100 тыс)	0 (0,00 на 100 тыс)	0 (0,05 на 100 тыс)

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

По Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (далее - МКБ-10) такие опухоли классифицируются в соответствии с органом первичного происхождения, например, меланома подвздошной кишки будет иметь код C17.2, меланома сосудистой оболочки глаза - C69.3, меланома кожи - C43.

Злокачественная меланома кожи (C43, C51, C60.9, C63.2) [33]:

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;

C51 Злокачественное новообразование вульвы;

C60.9 Злокачественные новообразования полового члена неуточненной локализации;

C63.2 Злокачественные новообразования мошонки;

C69.0 Злокачественное новообразование конъюнктивы.

Метастазы меланомы без выявленного первичного очага:

C77 Вторичное и неуточненное злокачественное новообразование лимфатических узлов (для случаев впервые выявленных метастазов меланомы в лимфатические узлы без выявленного первичного очага);

C78 Вторичное злокачественное новообразование органов дыхания и пищеварения;

C79 Вторичное злокачественное новообразование других локализаций.

Меланома слизистых оболочек:

C00-C14 Злокачественные новообразования губы, полости рта и глотки;

C15-C26 Злокачественные новообразования органов пищеварения;

C30-C32: Злокачественное новообразование полости носа и среднего уха, Злокачественное новообразование придаточных пазух, Злокачественное новообразование гортани;

C51-C53 Злокачественные новообразования женских половых органов;

C60.9 Злокачественные новообразования полового члена неуточненной локализации.

Меланома in situ:

D03.0 Меланома in situ губы;

D03.1 Меланома in situ века, включая спайку век;

D03.2 Меланома in situ уха и наружного слухового прохода;

D03.3 Меланома in situ других и неуточненных частей лица;

D03.4 Меланома in situ волосистой части головы и шеи;

D03.5 Меланома in situ туловища;

D03.6 Меланома in situ верхней конечности, включая область плечевого пояса;

D03.7 Меланома in situ нижней конечности, включая тазобедренную область;

D03.8 Меланома in situ других локализаций;

D03.9 Меланома in situ неуточненной локализации.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.5.1. Международная гистологическая классификация

Международная гистологическая классификация меланоцитарных опухолей кожи [34]:

Меланоцитарные опухоли кожи, эпизодически подвергающейся солнечному воздействию:

- меланома на коже с низким кумулятивным солнечным повреждением (поверхностно-распространяющаяся меланома): 8743/3

- простое лентиго и лентигинозный меланоцитарный невус 8742/0 (новый код)

- пограничный невус 8740/0

- сложный невус 8760/0

- дермальный невус 8750/0

- диспластический невус 8727/0

- пятинстый невус (nevus spilus) 8720/0

- невус особых локализаций (молочной железы, подмышечной области, волосистой части головы и уха):

- гало-невус 8723/0

- невус Мейерсона 8720/0

- рецидивирующий невус

- глубокопенетрирующий невус 8720/0

- пигментированная эпителиодная меланоцитома 8780/1 (новый код)

- комбинированный невус, включая невус/меланоцитому с инактивацией BAP1 8720/0

Меланоцитарные опухоли, возникающие на коже, подвергаемой хронической инсоляции:

- меланома по типу злокачественного лентиго 8742/3

- десмопластическая меланома 8745/3

Спицоидные опухоли:

- злокачественная опухоль Спитц (Спитц-меланома) 8770/3

- Спитц-невус 8770/0

- пигментированный веретеноклеточный невус (невус Рида) 8770/0

Меланоцитарные опухоли, возникающие на коже акральной локализации:

- акральная меланома 8744/3

- акральный невус 8744/0 (новый код)

Меланоцитарные опухоли гениталий и слизистых оболочек:

- меланомы слизистых оболочек (гениталии, полость рта, пазухи носа): 8720/3

- лентиго-меланома слизистых оболочек 8746/3

- узловая меланома слизистых оболочек 8721/3

- генитальный невус 8720/0

Меланоцитарные опухоли, происходящие из голубого невуса:

- меланома из голубого невуса 8780/3

- голубой невус, без дополнительного уточнения 8780/0

- клеточный голубой невус 8790/0

- монгольское пятно

- невус Ито

- невус Ота

Меланоцитарные опухоли из врожденных невусов:

- меланома из гигантского врожденного невуса 8761/3

- врожденный меланоцитарный невус 8761/0

- пролиферативные узелки во врожденном невусе 8762/1

Меланоцитарные опухоли глаза:

- увеальная меланома

- эпителиодноклеточная меланома 8771/3

- веретеноклеточная меланома, тип A 8773/3

- веретеноклеточная меланома, тип B 8774/3

- меланома конъюнктивы

- меланома, без дополнительного уточнения 8720/3

- конъюнктивальный первичный приобретенный меланоз с атипией/меланома in situ 8720/2

- конъюнктивальный невус 8720/0

Узловая, невоидная и метастатическая меланома:

- узловая меланома 8721/3

- невоидная меланома 8720/3

- метастатическая меланома 8720/6

1.5.2. Стадирование

Стадирование меланомы кожи по классификации TNM AJCC/UICC 8-го пересмотра (2017 г.) [35, 36]. Для процедуры стадирования меланомы гистологическое подтверждение обязательно. Оценку состояния лимфатических узлов для установления стадии выполняют при помощи клинического осмотра, инструментальных исследований и процедуры биопсии сторожевого лимфатического узла.

Критерий T отражает распространенность первичной опухоли. Классификация по критерию T возможна только после удаления первичной опухоли и ее гистологического исследования (Таблица 3).

Таблица 3. Критерий T (первичная опухоль)

Критерий T	Толщина опухоли по Бреслоу	Изъязвление первичной опухоли
Tx: толщина первичной опухоли не может быть определена (например, при удалении опухоли кюретажем, бритвенной биопсии или частичной регрессии меланомы)	Неприменимо	Неприменимо
T0: нет признаков первичной опухоли (например, не выявлен первичный очаг или полная регрессия меланомы)	Неприменимо	Неприменимо
Tis: меланома in situ (уровень инвазии по Кларку I) (атипическая меланоцитарная гиперплазия, тяжелая меланоцитарная дисплазия, неинвазивная злокачественная опухоль)	Неприменимо	Неприменимо
T1	<= 1,0 мм	Неизвестно или не определено
T1a	< 0,8 мм	Без изъязвления
T1b	< 0,8 мм	С изъязвлением
	0,8 - 1,0 мм	С изъязвлением или без него
T2	> 1,0 и <= 2,0 мм	Неизвестно или не определено
T2a	> 1,0 и <= 2,0 мм	Без изъязвления
T2b	> 1,0 и <= 2,0 мм	С изъязвлением
T3	> 2,0 и <= 4,0 мм	Неизвестно или не определено
T3a	> 2,0 и <= 4,0 мм	Без изъязвления
T3b	> 2,0 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 указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах (Таблица 4).

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

- голова, шея: ипсилатеральные околоушные, подчелюстные, шейные и надключичные лимфатические узлы;

- грудная стенка: ипсилатеральные подмышечные лимфатические узлы;

- верхняя конечность: ипсилатеральные локтевые и подмышечные лимфатические узлы;

- живот, поясница и ягодицы: ипсилатеральные паховые лимфатические узлы;

- нижняя конечность: ипсилатеральные подколенные и паховые лимфатические узлы;

- край ануса и кожа перианальной области: ипсилатеральная паховые лимфатические узлы.

В случае расположения опухоли в пограничных зонах лимфатические узлы с обеих сторон могут считаться регионарными.

Таблица 4 Критерий N (поражение регионарных лимфатических узлов)

Критерий N (соответствует pN)	Количество пораженных лимфатических узлов	Транзитные, сателлитные или микросателлитные метастазы
Nx <1>	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены	Неприменимо
N0	Нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов	Отсутствуют
N1	Один пораженный регионарный лимфатический узел или наличие транзитных, сателлитных либо микросателлитных метастазов	
N1a	Один пораженный клинически не определяемый регионарный лимфатический узел (т.е. выявленный по данным биопсии сторожевого лимфатического узла)	Отсутствуют
N1b	Один пораженный клинически определяемыи регионарный лимфатический узел	Отсутствуют

N1c	Нет метастазов в регионарных лимфатического узлах	Присутствуют
N2	Два или три пораженных регионарных лимфатических узла или один пораженный регионарный лимфатический узел в сочетании с наличием транзитных, сателлитных или микросателлитных метастазов	
N2a	Два или три пораженных клинически не определяемых регионарных лимфатического узла (т.е. выявленных по данным биопсии сторожевого лимфатического узла)	Отсутствуют
N2b	Два или три пораженных клинически определяемых регионарных лимфатического узла	Отсутствуют
N2c	Один пораженный клинически не определяемый или определяемый регионарный лимфатический узел	Присутствуют
N3	Четыре и более пораженных регионарных лимфатических узла или два и более пораженных регионарных лимфатических узла в сочетании с наличием транзитных, сателлитных или микросателлитных метастазов	
N3a	Четыре и более пораженных клинически не определяемых регионарных лимфатических узла (т.е. выявленных по данным биопсии сторожевого лимфатического узла)	Отсутствуют
N3b	Четыре и более пораженных регионарных лимфатических узла, среди которых хотя бы один определяется клинически, или наличие конгломератов лимфатических узлов	Отсутствуют
N3c	Два или более клинически не определяемых или определяемых регионарных лимфатического узла, или конгломераты регионарных лимфоузлов	Присутствуют

<1> В соответствии с правилами классификации UICC для оценки состояния регионарных узлов допускается клинический или радиологический метод, в то время как правила AJCC строго рекомендуют выполнять морфологическую оценку состояния регионарных лимфатических узлов и указывать Nx всегда, когда биопсия сторожевого лимфатического узла не выполнялась или регионарные лимфатические узлы ранее удалены по иной причине). Исключение: морфологическое стадирование не требуется для меланомы с категорией T1, следует использовать клинические данные.

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.

Изолированные опухолевые клетки, которые представляют собой отдельные клетки или кластеры клеток не более 0,2 мм в наибольшем измерении и которые могут быть обнаружены при помощи рутинного окрашивания гематоксилином и эозином или иммуногистохимического окрашивания, выявляемые в регионарных лимфатических узлах, классифицируются как метастазы (N1, N2 или N3 в зависимости от количества пораженных лимфатических узлов).

Ниже приведены анатомические ориентиры для определения пограничных зон шириной 4 см (Таблица 5).

Таблица 5. Анатомические ориентиры пограничных зон для определения регионарных лимфатических бассейнов

Области	Линия границы (шириной 4 см)
Левая и правая половины тела	Срединная линия тела
Голова и шея/грудная стенка	Ключица - акромион - верхний край плеча
Грудная стенка/верхняя конечность	Плечо - подмышечная впадина - плечо
Грудная стенка/живот, поясница или ягодицы	Спереди: середина расстояния между пупком и реберной дугой; сзади: нижняя граница XII грудного позвонка (поперечный отросток)
Живот, поясница или ягодицы/нижняя конечность	Паховая складка - большой вертел - ягодичная борозда

При обнаружении метастазов в лимфатических узлах за пределами указанных регионарных зон метастазирования следует классифицировать их как отдаленные метастазы.

Критерий M характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов (Таблица 6).

Таблица 6. Критерий M (отдаленные метастазы)

Критерий M	Анатомическая локализация метастазов	Уровень активности лактатдегидрогеназы в крови
M0	Нет признаков отдаленных метастазов	Неприменимо
M1	Есть отдаленные метастазы	-
M1a	Отдаленные метастазы в кожу, мягкие ткани	Не указан или не определен

M1a(0)	(включая мышечную) и/или нерегионарные лимфатические узлы	Не повышен
M1a(1)		Повышен
M1b	Отдаленные метастазы в легкие с метастазами, соответствующими локализациям M1a, или без них	Не указан или не определен
M1b(0)		Не повышен
M1b(1)		Повышен
M1c	Отдаленные метастазы во внутренние органы, за исключением центральной нервной системы, с метастазами, соответствующими локализациям M1a и m1b, или без них	Не указан или не определен
M1c(0)		Не повышен
M1c(1)		Повышен
M1d	Отдаленные метастазы в центральную нервную систему	Не указан или не определен
M1d(0)		Не повышен
M1d(1)		Повышен

Группировка критериев для определения стадии меланомы представлена ниже (Таблица 7).

Таблица 7. Группировка критериев TNM для определения стадии меланомы кожи

T	N	M	Стадия
Tis	N0 <2>	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b или N3c	M0	IIIC
T1a/b - T2a	N1a или N2a	M0	IIIA
T1a/b - T2a	N1b/c или N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a - N2b	M0	IIIB

T1a - T3a	N2c или N 3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	Любая категория N >= N1	M0	IIIC
T4b	N1a - N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Любая T, Tis	Любая категория N	M1	IV

<2> При стадии Tis или T1 не требуется морфологическая верификация состояния лимфатических узлов. Допускается использовать клиническую оценку состояния лимфатических узлов для патологического стадирования.

Метастазы меланомы кожи без выявленного первичного очага в периферические лимфатические узлы одного региона следует стадировать как III стадию (IIIB (T0N1b, T0N1c) или IIIC (T0N2b, N2c, N3b или N3c)).

Онлайн-калькулятор для определения стадии pTNM по классификации TNM AJCC/UICC 8-го пересмотра доступен на сайте http://melanoma.pro/site/calctnm.

Стадирование меланомы верхних дыхательных и пищеварительных путей (C00 - 06, C10 - 14, C30 - 32) по классификации TNM UICC 8-го пересмотра (2017 г.) [36].

Для процедуры стадирования меланомы гистологическое подтверждение обязательно. Оценку состояния лимфатических узлов для установления стадии выполняют при помощи клинического осмотра и инструментальных исследований.

Критерий T отражает распространенность первичной опухоли:

- Tx - недостаточно данных для оценки первичной опухоли (включая случаи спонтанной регрессии опухоли, а также ошибки при хирургическом удалении опухоли);

- T0 - отсутствие первичной опухоли;

- Tis - критерий неприменим;

- T1 - критерий неприменим;

- T2 - критерий неприменим;

- T3 - опухоль ограничена только эпителием и/или подслизистым слоем (болезнь слизистой оболочки);

- T4a опухоль прорастает в подлежащие мягкие ткани, хрящ, кость или прилежащую кожу;

- T4b - опухоль прорастает в любую из следующих структур: головной мозг, твердая мозговая оболочка, основание черепа, черепно-мозговые нервы основания черепа (IX, X, XI, XII), жевательную клетчатку, превертебральноую клетчатку, средостение.

Меланома слизистых оболочек является агрессивной опухолью, поэтому критерии T1 и T2 пропущены, как и стадия I и II.

Критерий N указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных

лимфатических узлах:

- Nx - недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов;

- N0 - поражения регионарных лимфатических узлов нет;

- N1 - наличие метастазов в регионарных лимфатического узлах.

Критерий M характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов:

- M0 - отдаленных метастазов нет;

- M1 - наличие отдаленных метастазов.

Ниже приведена группировка критериев TNM для определения стадии меланомы слизистых оболочек (Таблица 8).

Таблица 8. Группировка критериев TNM для определения стадии меланомы слизистых оболочек верхних отделов дыхательных и пищеварительных путей

Стадия	T	N	M
III	T3	N0	M0
IVA	T4a	N0	M0
	T3, T4a	N1	M0
IVB	T4b	Любая	M0
IVC	Любая	Любая	M1

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В большинстве случаев клиническая диагностика первичной меланомы кожи не вызывает затруднений у подготовленного специалиста [37].

Выделяют 4 наиболее распространенные клинические формы меланомы: поверхностно-распространяющуюся, узловую, лентиго-меланому и акрально-лентигинозную.

Поверхностно-распространяющаяся меланома составляет около 70% случаев меланомы кожи и в целом имеет относительно благоприятный прогноз, что связано с присутствием 2 фаз в ее развитии. Для фазы радиального роста характерен низкий потенциал метастазирования (II уровень инвазии по Кларку), и она может продолжаться в течение нескольких лет. Затем меланома переходит в фазу вертикального роста, которая характеризуется инвазией клеток опухоли в ретикулярный и подкожно-жировой слои и высоким потенциалом метастазирования. Поверхностно-распространяющаяся форма меланомы развивается на внешне неизмененной коже - de novo или на фоне пигментного невуса в виде небольшого плоского узелка темного, почти черного цвета, диаметром 1 - 3 мм, с постепенным развитием уплотнения и изменением границ; поверхность его становится неровной, очертания неправильными, легко травмируется и кровоточит. Нередко рост опухоли сопровождается субъективными ощущениями в виде зуда и дискомфорта ("ощущения опухоли").

Узловая (нодулярная) меланома характеризуется первично вертикальным ростом и считается самым неблагоприятным в плане прогноза типом опухоли. Узловой вариант меланомы представлен плотным узлом с бугристой поверхностью различных размеров, поверхность ее изъязвляется, кровоточит и покрывается корками.

Лентиго-меланома, как и поверхностно-распространяющаяся меланома, в своей эволюции претерпевает двухфазность процесса, причем фаза радиального роста при этом типе опухоли может длиться гораздо дольше - 10 лет и более. Условно можно выделить 2 стадии в фазе радиального роста: 1-я стадия не является инвазивной и соответствует злокачественному лентиго - облигатному предраку. Далее начинается инвазивный рост и переход злокачественного лентиго в лентиго-меланому; скорость инвазии в данном случае менее выражена, чем при меланоме поверхностно-распространяющегося типа. Вертикальный рост в глубину дермы и подкожно-жирового слоя характерен и для лентиго-меланомы, однако может реализоваться в течение ряда лет, а не месяцев, как при меланоме поверхностно-распространяющегося типа, что объясняет отсутствие заметных изменений в биологическом течении опухоли и низкий риск развития метастазов. Прогноз при этой форме меланомы более благоприятный, чем при поверхностно-распространяющейся.

Акрально-лентигинозная меланома локализуется на дистальных участках конечностей - коже кистей и стоп, в области ногтевого ложа и проксимального околоногтевого валика. Для нее также свойственна двухфазность развития: фаза горизонтального роста, что соответствует биологическому поведению лентиго-меланомы, и фаза вертикального инвазивного роста. Этот тип опухоли отличается более агрессивным характером течения, чаще и раньше метастазирует, кроме того, специфическая локализация затрудняет визуализацию опухоли, и в большинстве случаев она диагностируется уже на стадии инвазивного роста.

При клинико-анамнестическом анализе картина поверхностно-распространяющейся меланомы кожи лучше всего описывается классической аббревиатурой ABCDE:

- A (asymmetry) - поверхностно-распространяющаяся меланома кожи имеет вид пигментного пятна, характеризующегося асимметрией: если провести через образование воображаемую линию, одна его половина по форме не будет соответствовать другой.

- B (border) - границы меланомы кожи имеют неравномерный характер: они могут быть неровными, нечеткими, иметь "географические" очертания.

- C (color) - для поверхностно-распространяющейся меланомы кожи характерна полихромия - наличие нескольких цветов в одном образовании.

- D (diameter) - размеры поверхностно-распространяющейся меланомы кожи чаще всего превышают 0,5 см. E (evolution или elevation - эволюция или возвышение) - для меланомы кожи всегда характерна какая-либо эволюция с течением времени.

Правило ABCDE неприменимо для меланомы малых размеров (менее 0,5 см), а также для узловой меланомы, поскольку формирующийся узел на первых порах может быть симметричным, с ровными границами, гомогенного черного или сине-черного цвета, диаметр может быть любым. Симптом эволюции образования, тем не менее, остается актуальным - пациенты отмечают рост узелка с течением времени, иногда - чувство боли или жжения, появившееся в области опухоли. Более редкие клинические формы меланомы (меланома по типу злокачественного лентиго, акрально-лентигинозная меланома, подногтевая меланома, беспигментная форма опухоли и др.) могут вызывать затруднения в клинической диагностике, в связи с чем рекомендованы дополнительные неинвазивные методы диагностики (дерматоскопия), применяемые подготовленными специалистами [37],

при этом в случае затруднения интерпретации полученных данных или неоднозначности дерматоскопической картины показано выполнение биопсии новообразования (см. раздел 2.5).

Другим приемом клинической диагностики меланомы кожи является внутрииндивидуальный сравнительный анализ (симптомы "гадкого утенка" и "красной шапочки"). Симптом "гадкого утенка" основан на общей оценке всех имеющихся новообразований кожи и явном отличии меланомы от имеющихся доброкачественных пигментных новообразований. Другим вариантом симптома "гадкого утенка" является обнаружение единственного изменяющегося с течением времени новообразования в определенной топографической области, особенно если динамические изменения противоречат стереотипным эволюционным и возрастным особенностям течения доброкачественных пигментных опухолей кожи. Симптом "красной шапочки" характеризуется дерматоскопическими отличиями злокачественного новообразования от доброкачественных невусов при клинически однотипной картине [38, 39].

В некоторых случаях меланома манифестирует с увеличения лимфатических узлов, которые на первом этапе неверно расцениваются как лимфаденит, лимфома или метастазы рака без выявленного первичного очага. Своевременно проведенная тонкоигольная биопсия или core-биопсия (иногда с последующим иммуногистохимическим или иммуноцитохимическим анализом) увеличенного лимфатического узла позволяет отличить другие причины лимфаденопатии от метастазов меланомы.

При локализации меланомы на слизистых оболочках полости носа и околоносовых пазухах самыми частыми симптомами бывают заложенность носа и носовые кровотечения. Реже встречаются диплопия, экзофтальм, боли и деформация контуров лица. При локализации меланомы на слизистых оболочках полости клинически заболевание на ранних стадиях протекает бессимптомно, на поздних стадиях появляются такие симптомы, как боль, изъязвление и кровоточивость.

Особенности клинической картины меланомы кожи у детей.

Cordoro и соавт. обнаружили, что у 60% детей в возрасте до 10 лет и 40% подростков клиническая картина меланомы не соответствовала традиционным критериям ABCDE [14]. У детей встречалась симметричность новообразования, ровные границы, однородный цвет и диаметры <= 6 мм. Таким образом, Кордоро и соавторы [14] предложили следующие критерии, более специфичные для детской меланомы: A = амеланотичность; B = кровоточивость, узел; C = однородность цвета; D = de novo, любой диаметр; E = эволюция образования. Меланомы у детей имеют тенденцию быть беспигментными и узловыми, представляя собой быстро растущую опухоль, которая может имитировать пиогенную гранулему, келоидный рубец или бородавку, а не меняющийся невус [14, 40 - 42].

Еще одно мнемоническое правило - это CUP, которое включает в себя однородность цвета (розовый, красный) (C - color uniformity (pink/red)), наличие изъязвления и вертикального утолщения (U - ulceration and upward thickening), наличие признаков пиогенной гранулемы и появление de novo (P - pyogenic granuloma-like lesions and pop-up of new lesions) [43].

Особую проблему у детей вызывает клиническая и инструментальная дифференциальная диагностика невуса Спитц и меланомы из невуса Спитц.

Существует широкий спектр атипичных меланоцитарных новообразований, и различие между невусом Спитц (Spitz), атипичной опухолью Спитц (Spitz), спитцоидной (Spitzoid) меланомой и меланоцитарными опухолями с неопределенным злокачественным потенциалом является спорным с небольшим диагностическим согласием среди

дерматопатологов [44 - 46]. Многие из этих меланоцитарных образований исходно были диагностированы неправильно как доброкачественные и только позже признаны злокачественными после их рецидива. В одном исследовании 35% случаев, первоначально классифицированных как невус Спитц, после дополнительной проверки были отнесены к эпителиоидной или веретеноклеточной меланоме кожи [45]. Из-за трудности дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных меланоцитарных новообразований у детей, все гистологические препараты должны быть оценены врачами-патологоанатомами (дерматопатологами), которые имеют большой опыт в диагностике таких образований.

Невус Спитц - это особый тип доброкачественного меланоцитарного новообразования, который чаще всего развивается у детей. Невус Спитц классически представляет собой одиночную розовую, красную или коричневую папулу, чаще всего на лице (особенно у маленьких детей) или нижней конечности. Первоначальный рост имеет тенденцию быть быстрым, что может вызывать тревогу у родителей и врачей. Поверхность может быть гладкой или покрытой бороздками, в связи с чем невус обычно ошибочно диагностируется как вульгарная бородавка, пиогенная гранулема, дерматофиброма или ювенильная ксантогранулема [47, 48].

Особая клиническая картина, до крайности затрудняющая раннюю диагностику, наблюдается при возникновении меланомы во врожденном гигантском меланоцитарном невусе. Врожденные меланоцитарные невусы классически определяются как присутствующие при рождении. Множественные недавние клинические исследователи свидетельствуют, что ВМН встречаются приблизительно у 2 - 3% новорожденных вне зависимости от этнической принадлежности [49, 50]. Хотя малые и средние ВМН относительно распространены, большие или гигантские ВМН встречаются только приблизительно в 1 случае на 20 000 - 50 000 новорожденных. Врожденные невусы классифицируют по их размерам во взрослом возрасте, которых они могут достичь по мере роста ребенка: малые врожденные невусы (менее 1,5 см); средние врожденные невусы (от 1,5 до 20 см), большие врожденные невусы (от 20 до 40 см) и гигантские врожденные невусы (от 40 до 60 см и более 60 см) [21]. Риск развития меланомы в малом и среднем ВМН составляет < 1% в течение жизни [51, 52]. На основании нескольких крупных перспективных и ретроспективных когортных исследований риск появления меланомы (кожной или внекожной), связанной с крупным или гигантским ВМН, считается 5% или более [53]. Развитие меланомы наиболее вероятно у пациентов с ВМН, у которых размер предполагаемого невуса взрослого человека превышает 40 - 60 см в диаметре, что составляет около 75% ВМН-ассоциированных меланом, при этом меланомы чаще возникают глубоко в дерме или подкожной клетчатке и проявляются в виде растущего узелка [21].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза/состояния:

1. данные анамнеза;

2. данные физикального обследования и, в ряде случаев, дерматоскопического исследования;

3. данные прижизненного патолого-анатомического исследования биопсийного материала.

Клинический диагноз основан на комбинации результатов 3 анализов любого пигментированного образования:

1. визуальный анализ каждого поражения в отдельности: экспертиза невооруженным глазом оценивает так называемые A (асимметрия), B (нерегулярные границы), C (неоднородный цвет) и D (диаметр 5 мм и более) критерии, которые указывают на подозрительные меланоцитарные новообразования (правило ABCD);

2. внутрииндивидуальный сравнительный анализ: поиск пигментированного образования, которое не похоже на другие у того же пациента (симптом "гадкого утенка");

3. хронологический анализ изменений: поиск быстрого и недавнего изменения данного пигментного образования (E как эволюция), которое может быть подтверждено пациентом или документально, в сравнении с предыдущими фотографиями [38, 39].

Ниже приведен план обследования в зависимости от результатов биопсии пигментного новообразования кожи и клинического осмотра (Таблица 9). Рекомендации по применению самих медицинских вмешательств представлены в соответствующих разделах.

Таблица 9. План обследования в зависимости от результатов биопсии пигментного новообразования кожи и клинического осмотра

Стадия заболевания	Физикальный осмотр	Инструментальная диагностика	Лабораторная диагностика	Биопсия сторожевого лимфатического узла	Молекулярно-генетические исследования
0, I	Да	1. Ультразвуковое исследование (далее - УЗИ) регионарных лимфатических узлов. 2. Лучевая диагностика не рекомендуется, если нет симптомов	Нет	Да (при толщине опухоли 0,8 мм и более)	Нет
IIA	Да	1. УЗИ регионарных лимфатических узлов. 2. Лучевая диагностика рекомендуется в полном объеме	Нет	Да	Нет
IIB, IIC, III	Да	1. УЗИ регионарных лимфатических узлов. 2. Лучевая диагностика в полном объеме. 3. Магнитно-резонансная томография (далее - МРТ) головного мозга с в/в контрастированием (для стадии III)	Общий клинический и биохимический анализы крови при необходимости	Да (для стадий IIB, IIC)	Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене BRAF обязательно (для стадии III)
IV	Да	1. УЗИ регионарных лимфатических узлов. 2. Лучевая диагностика в	1. Определение активности	Не применимо	Молекулярно-генетическое исследование

		полном объеме. 3. МРТ головного мозга с в/в контрастированием	лактатдегидрогеназы в крови. 2. Общий клинический и биохимический анализы крови		мутаций в гене BRAF обязательно (при меланоме кожи), при отсутствии мутации в гене BRAF - молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене KIT

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендуется сбор жалоб и анамнеза у всех пациентов с целью выявления факторов риска и факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики [54, 55].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: ключевые факторы риска развития меланомы кожи приведены в подразделе 1.2 "Этиология и патогенез".

Чаще всего пациент обращается с жалобой на то, что "родинка" начала изменяться - отмечается рост, изменение конфигурации границ, появление в пределах новообразования разных цветовых оттенков. Одной из нередких жалоб является жалоба на появление зуда, жжения или субъективного дискомфорта в области существующего или появившегося de novo новообразования.

У детей изменение невуса не должно использоваться в качестве единственного критерия для его удаления. Естественная эволюция доброкачественных пигментных поражений у детей в определенный момент может соответствовать критериям диагностики меланомы, в частности алгоритму "ABCDE" (асимметрия, неравномерность границы, изменчивость цвета, диаметр > 6 мм, эволюция) [56]. Следует помнить, модификацию правила ABCDE для детской меланомы: A = амеланотичность; B = кровоточивость, узел; C = однородность цвета; D = de novo, любой диаметр; E = эволюция образования. Меланомы у детей имеют тенденцию быть беспигментными и узловыми, представляя собой быстро растущую опухоль, которая может имитировать пиогенную гранулему, келоидный рубец или бородавку, а не меняющийся невус [14, 40 - 42].

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуется при первом обращении всех пациентов 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 [54, 57 - 63].

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 1) - для взрослых.

Уровень убедительности рекомендаций - 3 (уровень достоверности доказательств - C)

- для детей.

Комментарий: существует значительная вариация и неопределенность в отношении диагностической точности визуального осмотра, частота ошибок при визуальном осмотре достаточно высока, для обеспечения точной диагностики злокачественных новообразований кожи необходимо также использовать другие методы диагностики. Также необходимо отметить, что первично-множественные синхронные опухоли (меланомы и немеланомные опухоли кожи) могут быть обнаружены у 5 - 10% пациентов [57 - 61].

Наибольшую сложность в дифференциальной диагностике меланоцитарных образований у детей представляют собой спитцоидные образования (доброкачественные и атипические).

Пигментированные невусы (невус Рида) дерматоскопически имеют характерную симметричную структуру, напоминающую "взрыв звезды". Такая структура состоит из центральной темной, однородной пигментированной бесструктурной области, окруженной периферическими радиальными линиями (псевдоподиями) или многоуровневыми глобулами. Непигментированные невусы Шпиц могут дерматоскопически демонстрировать точечные сосуды и негативную сеть (белые линии) и представляют наибольшую диагностическую сложность Последовательная цифровая дермоскопическая визуализация включает фиксацию и оценку последовательных дермоскопических изображений одного или нескольких меланоцитарных очагов, разделенных интервалом времени, для выявления подозрительных изменений [64 - 66].

- Рекомендуется осмотр пациента с жалобами на пигментное новообразование кожи проводить врачам, имеющим навыки ранней диагностики злокачественных новообразований кожи (включая навыки дерматоскопии), с целью оценки всех кожных покровов и лимфатических узлов и выявления подозрительных образований [62, 67 - 71].

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 2).

- Рекомендуется в рамках осмотра пациента с жалобами на пигментное новообразование кожи использование эпилюминисцентной 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 [72 - 74].

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств 1) - для взрослых.

Уровень убедительности рекомендаций - 5 (уровень достоверности доказательств - C) - для детей.

Комментарий: специфические для поверхностно распространяющейся меланомы признаки включают атипичную пигментную сеть, участки регресса, точки и глобулы неправильной формы, полосы и полихромию, распределенные асимметрично. Дополнительные критерии, такие как бело-голубые структуры и полиморфные сосуды, часто встречаются при инвазивной меланоме [75 - 78].

Амеланотическая меланома может представлять диагностическую сложность. Типичным для нее является полиморфный сосудистый паттерн, либо диагноз устанавливается методом исключения при отсутствии типичных меланоцитарных и немеланоцитарных дерматоскопических признаков [79, 80].

Для злокачественного лентиго характерно наличие ромбовидных структур,

псевдосети, точечных кровеносных сосудов, серых кругов и незавершенных фолликулов [81, 82].

Отличительными дерматоскопическими признаками инвазивной акральной меланомы являются параллельный гребешковый паттерн и диффузная нерегулярная пигментация [83 - 85].

- Рекомендуется для первичной диагностики меланомы применение последовательной (динамической) цифровой фотодерматоскопии у пациентов с подозрением на злокачественное новообразование кожи, которые не имеют специфических дерматоскопических критериев злокачественности [74, 86 - 89].

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 1) - для взрослых.

Уровень убедительности рекомендаций - 4 (уровень достоверности доказательств - C) - для детей.

Комментарий: последовательная цифровая дермоскопическая визуализация включает фиксацию и оценку последовательных дермоскопических изображений одного или нескольких меланоцитарных очагов, разделенных интервалом времени, для выявления подозрительных изменений. Возможно проведение краткосрочного цифрового мониторинга (в течение 1,5 - 4,5 мес) для контроля подозрительных меланоцитарных новообразований и долгосрочного мониторинга для наблюдения (обычно с интервалами 6 - 12 мес). Долгосрочный цифровой мониторинг обычно используется для наблюдения за пациентами группы высокого риска, как правило, с множественными атипичными невусами [86 - 88, 90 - 93]. Динамическая цифровая дерматоскопия может быть очень полезна у детей с невусами Спитц, трудно отличимыми от беспигментной меланомы. Так, по данным Argenziano и соавт.. в течение 25 месяцев полному регрессу подверглись 80% невусов Спитц (51/64); данный процесс не зависел от пола, возраста и локализации элементов [94]. Фотографирование всего тела может быть полезно для раннего выявления меланомы кожи у пациентов с высоким риском возникновения меланомы кожи (например, у пациентов с синдромом диспластических невусов, FAMM-синдромом (Famial Atypic Mole Melanoma Syndrome) и т.д.) [95 - 98].

- Рекомендуется включить в физикальное обследование также оценку состояния регионарных лимфатических узлов у пациентов с подозрением на злокачественное новообразование кожи с целью исключения метастатического поражения регионарных лимфатических узлов [54, 62, 99].

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарий: необходимо отметить, что пальпация лимфатических узлов у пациентов не исключает необходимость проведения УЗИ лимфатических узлов у пациентов с установленным диагнозом, так как физикальное обследование лимфатических узлов не обладает достаточной точностью.

- Рекомендуется по результатам анализа жалоб, анамнеза и данных физикального обследования пациента на приеме принять решение о целесообразности инвазивной диагностики (биопсии) новообразования с целью морфологической верификации диагноза и составления дальнейшего плана обследования и лечения [100 - 107] (см. приложение Б, рис. 1).

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 4).

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Не рекомендуется проведение пациентам до морфологического подтверждения диагноза лабораторных диагностических исследований, если только интеркуррентная патология или общее состояние пациента не требует ее для безопасного проведения биопсии, так как диагноз устанавливается на основе результатов иных диагностических методов (см. подразделы 2.4 и 2.5), а результаты лабораторной диагностики влияют на прогноз у пациентов с уже установленным диагнозом [54, 108 - 114].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: повышенное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам, а также высокий уровень лактатдегидрогеназы могут быть предикторами плохого прогноза у пациентов с меланомой III - IV стадии, но именно уровень лактатдегидрогеназы является критерием, необходимым для установления стадии у больных метастатической меланомой [35, 115, 116].

- При подтверждении диагноза при подготовке к проведению дальнейшего этапа лечения рекомендуется выполнять общий клинический и биохимический общетерапевтический анализы крови (а именно, определение уровня лактатдегидрогеназы в крови и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов) в целях оценки прогноза меланомы [114 - 121] (см. также таблицу 7).

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарий: также в рамках подбора оптимального алгоритма лечения пациента с установленным диагнозом необходима лабораторная диагностика в объеме, позволяющем выявить риски неблагоприятного ответа на лечения и противопоказания к различным видам терапии.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендуется при наличии соответствующих показаний (симптомов метастазирования) проводить инструментальные диагностические мероприятия (включая лучевую диагностику) в полном объеме вне зависимости от стадии заболевания для своевременного выявления метастазов меланомы [54].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

- Рекомендовано после установления диагноза в отсутствие любых жалоб и симптомов для выявления скрытых метастазов выполнять диагностические исследования различного объема в зависимости от стадии заболевания (установленной по данным клинического осмотра и патолого-анатомического исследования биопсийного или операционного материала), отражающей риск выявления регионарных и отдаленных метастазов, суммированные в таблице 7 [122 - 128].

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 1).

- Не рекомендуется до морфологического подтверждения диагноза инструментальная диагностика, если только интеркуррентная патология или общее состояние пациента не требует ее для безопасного проведения биопсии [54].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: план лечения и обследований не следует составлять до получения данных патолого-анатомического исследования.

- Рекомендуется после установления диагноза выполнять ультразвуковое

исследование (далее - УЗИ) регионарных лимфатических узлов пациентам с 0 - IV стадией в целях выявления метастазов в лимфатические узлы [99, 128].

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 1).

- Рекомендуется с целью оценки распространенности опухолевого процесса пациентам с клинической стадией IIA - IV после установления диагноза выполнять для оценки состояния органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза - компьютерную томографию (далее - КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. 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 МРТ с в/в контрастированием. Альтернативной может быть позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (далее ПЭТ/КТ) с флудезоксиглюкозой [18F] в режиме "все тело" [126, 128 - 132].

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 1) - для взрослых.

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5) - для детей.

Комментарий: если оптимальный вариант лучевой диагностики не может быть проведен в течение 4 недель после установки диагноза, КТ органов грудной полости допускается заменить на обзорную в двух проекциях рентгенографию органов грудной клетки, а КТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием - на УЗИ органов брюшной полости и малого таза [133].

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастированием:

- пациентам с меланомой IIB - IV стадии для скрининга бессимптомных метастазов в головной мозг,

- пациентам с неврологической симптоматикой независимо от стадии заболевания,

- пациентам с метастазами меланомы в головном мозге после локального и системного лечения для оценки эффективности проведенного лечения [128, 134 - 140].

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 1) - для взрослых

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 2) - для детей

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 (1 мм x 1 мм x 1 мм). Проведение компьютерной томографии (КТ) с контрастированием для диагностики метастатического поражения головного мозга возможно только при наличии противопоказаний к проведению магнитно-резонансной томографию.

- Рекомендуется всем пациентам с меланомой анального канала или прямой кишки

выполнять ректороманоскопию и биопсию с целью точного измерения расстояния от анокутанной линии до нижнего полюса опухоли и получения материала для гистологического исследования [141, 142].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 3) - для взрослых.

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5) - для детей.

Комментарий: точное определение локализации нижнего полюса опухоли необходимо при планировании хирургического лечения, в особенности при решении вопроса о возможности выполнения сфинктеросохраняющей операции у пациентов с меланомой прямой кишки. Выполнение биопсии необходимо для дифференциальной диагностики меланомы и рака прямой кишки. Макроскопической картины опухоли недостаточно для постановки диагноза. До 30% случаев меланомы анального канала и прямой кишки представлены беспигментными меланомами, которые макроскопически могут быть интерпретированы как полипы или внутренние геморроидальные узлы [143].

- Рекомендуется после установления диагноза всем взрослым пациентам с аноректальной локализацией меланомы выполнить колоноскопию для оценки распространенности опухолевого поражения со стороны слизистой оболочки с биопсией из очагов, подозрительных в отношении меланомы [144].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 4).

- Рекомендуется с целью определения распространенности заболевания выполнить МРТ малого таза всем пациентам с меланомой анального канала или прямой кишки перед определением тактики лечения [141].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: МРТ малого таза позволяет определить локализацию, протяженность, глубину инвазии опухоли, оценить состояние регионарных лимфатических узлов. Несмотря на отсутствие исследований о роли МРТ малого таза в диагностике меланомы анального канала и прямой кишки, принципы планирования хирургического лечения схожи с таковыми для рака прямой кишки, что позволило экстраполировать показания для данного метода диагностики [145 - 148].

- Рекомендуется указывать в протоколе заключения МРТ малого таза при меланоме анального канала или прямой кишки у всех пациентов с целью оптимального составления плана лечения следующую информацию: размеры опухоли, глубину инвазии в стенку прямой кишки, минимальное расстояние от края опухоли до мезоректальной фасции, количество и размеры лимфатических узлов параректальной клетчатки, наличие МР-признаков их злокачественного поражения, наличие вовлечения мезоректальной фасции потенциально пораженными лимфатическими узлами, наличие венозной инвазии, количество и размеры экстрафасциальных лимфатических узлов, наличие МР-признаков их злокачественного поражения; для рака нижнеампулярного отдела прямой кишки - наличие инвазии внутреннего сфинктера/межсфинктерного пространства/наружного сфинктера/мышц поднимающих задний проход [141, 149].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 4) - для взрослых.

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5) - для детей.

Комментарий: современные режимы МРТ с использованием диффузно-взвешенных изображений могут повысить информативность проводимого исследования. Внутривенное контрастирование не повышает информативность оценки распространенности опухоли [150]. Окончательное принятие решение о тактике лечения пациентов раком прямой кишки возможно только по результатам МРТ-исследования.

- Рекомендуется после установления диагноза 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, с целью морфологического подтверждения метастатического процесса [54].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

- Рекомендуется у пациентов детского возраста использовать седацию, общую анестезию или альтернативные методики (такие как "кормление-сон", игровая терапия и т.д.) для получения качественных диагностически значимых изображений во время МРТ или КТ или ПЭТ-КТ или других инструментальных методов исследования [151 - 156].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 4).

2.5 Иные диагностические исследования

- Рекомендуется для подтверждения диагноза, а также составления дальнейшего плана обследований и лечения на первом этапе использование эксцизионной биопсии подозрительного пигментного образования с отступом не более 5 мм (приемлемый отступ от 1 - 3 мм (0,1 - 0,3 см)) [8, 157 - 159].

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарий: Эксцизионная биопсия является рекомендуемым стандартом для установления диагноза меланомы кожи. Однако в ряде клинических ситуаций (например, обширный участок лентиго на лице, требующий дифференциальной диагностики с лентиго-меланомой, гигантские врожденные невусы с участками, подозрительными на озлокачествление и т.д.) выполнение эксцизионной биопсии всего пигметного новообразования сопряжено со значительными трудностями и неоправданной хирургической травмой для пациента. В этом случае безопасно выполнить инцизионную (или панч) биопсию на всю толщину кожи. Судя по систематическому обзору 9 исследований, в том числе рандомизированных контролируемых исследований, выполнение инцизионной биопсии меланомы не оказывает негативного влияния на прогноз [157].

Также следует помнить, что у детей меланома кожи представляет собой крайне редкое заболевание. Недавний анализ более 20 000 меланоцитарных новообразований, удаленных у итальянских детей и подростков за 20-летний период, показал, что 87% из 38 меланом были в возрасте 15 - 19 лет, без случаев меланомы у детей моложе 10 лет [40], а для диагностики 1 меланомы у ребенка моложе 18 лет иссекают 594 доброкачественных новообразования [160]. В этой связи тщательное динамическое наблюдение за подозрительным новообразованием может быть наилучшей тактикой у детей [161].

- Рекомендуется ориентировать разрезы кожи при проведении эксцизионной биопсии 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 [54, 100 - 107].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: эксцизионная биопсия подозрительного плоского пигментного образования кожи может быть безопасно выполнена с использованием местной инфильтрационной анестезии. При этом рекомендуется избегать повреждений удаляемого новообразования до его иссечения [8, 100, 101, 103 - 106].

- Рекомендуется проводить прижизненное патолого-анатомическое исследование операционного материала, в заключении рекомендуется отразить следующие характеристики для определения стадии заболевания и прогноза [162 - 172]:

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 мм^2) 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;

- лимфоидная инфильтрация;

- гистологический подтип;

- ангиолимфатическая инвазия.

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 4).

- Рекомендуется 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 лимфатических узлов, или первичной опухоли (если материал удовлетворяет требованиям лаборатории для достоверного определения наличия или отсутствия молекулярно-генетических изменений)) - это может повлиять на выбор таргетного агента (ингибитора протеинкиназы) в лечении метастатического процесса [54, 173 - 184].

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств - 1) - взрослые.

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств - 2) - дети.

- Рекомендуется пациентам с меланомой кожи при отсутствии мутации в гене BRAF выполнить молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах NRAS (экзон 3) и KIT

(экзоны 8, 9, 11, 13, 14, 17, 18) в биопсийном (операционном) материале или выполнить широкое молекулярное тестирование, если диагностированы или заподозрены отдаленные метастазы меланомы, и это может повлиять на выбор схемы таргетной терапии (в частности, назначение ингибиторов протеинкиназы или моноклональных антител) при лечении метастатического процесса [185 - 200].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 4) - взрослые.

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5) - дети.

- Рекомендуется при меланоме слизистых оболочек, если диагностированы или заподозрены отдаленные метастазы меланомы, выполнить молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене KIT в биопсийном (операционном) материале (экзоны 8, 9, 11, 13, 14, 17, 18) - это может повлиять на выбор таргетного агента (ингибитора протеинкиназы) в лечении метастатического процесса [185 - 198] [197, 201 - 203], при отсутствии мутации в гене KIT рекомендуется выполнить молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене BRAF (экзон 15) в биопсийном материале.

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 4) - взрослые.

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5) - дети.

- Детям старше 12 лет рекомендовано выполнять эксцизионную биопсию новообразований кожи при подозрении на невус Спитц с целью дифференциальной диагностики с ювенильной меланомой кожи [161].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: подозрение должны вызывать беспигментные папулонодулярные образования, размер более 8 - 10 мм, быстрое увеличение размеров. При наличии асимметрии образования или изъязвления поверхности эксцизионную биопсию целесообразно выполнить пациентам любого возраста [161].

- Рекомендуется все случаи меланомы кожи у детей в возрасте до 18 лет направлять на консультацию очно или посредством телемедицины для получения второго мнения относительно патологоанатомического диагноза в референсный центр [44 - 46].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 4).

- Рекомендуется пациентам с меланомой кожи и слизистых оболочек при выявлении регионарных и/или отдаленных метастазов меланомы выполнить молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене BRAF в биопсийном (операционном) материале и молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене NRAS в биопсийном (операционном) материале; при отсутствии данных мутаций рекомендуется выполнить комплексное геномное профилирование на мутации и транслокации в протоонкогенах методом высокопроизводительного секвенирования (NGS), когда такой анализ может повлиять на выбор лекарственной терапии [175 - 177, 179 - 183, 190, 204 - 226].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4).

- Рекомендуется пациентам с меланоцитарными опухолями кожи и слизистых оболочек: при невозможности однозначного определения злокачественного или

доброкачественного характера новообразования по результатам гистологического исследования в лаборатории экспертного уровня выполнить молекулярно-генетическое исследование на "модификаторные" молекулярные нарушения в биопсийном или операционном материале (если материал удовлетворяет требованиям лаборатории для достоверного определения наличия или отсутствия молекулярно-генетических изменений) - это может помочь в прояснении гистологической картины. Молекулярное-генетическое исследование целесообразно начинать с тестирования на делецию гена CDKN2A и амплификацию гена RREB1; при отсутствии данных нарушений рекомендуется выполнить комплексное геномное профилирование на нарушения копийности протоонкогенов и генов-супрессоров методом мультиплексной амплификации лигированных проб (MLPA) или высокопроизводительного секвенирования (NGS) [227 - 229].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4).

- Рекомендуется пациентам с установленным диагнозом спитцоидной меланомы выполнить молекулярно-генетическое исследование на мутации в промоторной области гена TERT в биопсийном или операционном материале (если материал удовлетворяет требованиям лаборатории для достоверного определения наличия или отсутствия молекулярно-генетических изменений) - это может помочь в выявлении опухолей с высоким и очень высоким риском метастазирования [230].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 4).

- Рекомендуется при подозрении на наследственный характер заболевания (первично-множественные злокачественные опухоли и/или отягощенный семейный онкологический анамнез) - рекомендовать консультацию врача-генетика с последующим молекулярно-генетическим исследованием для исключения или подтверждения какого-либо из синдромов предрасположенности к опухолям [231].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

- Рекомендуется рассматривать хирургическое вмешательство как основной метод радикального лечения пациентов меланомой кожи 0 - III стадии [54, 158, 173, 232 - 248].

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарий: по показаниям дополнительно проводится адъювантная терапия (см. раздел 3.3).

3.1. Лечение локальных стадий заболевания (I - II)

- Рекомендуется пациентам с I - II стадиями меланомы выполнять радикальное иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей как основой этап лечения локальной меланомы кожи [158, 159, 235 - 237, 239, 241, 243, 249, 250].

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 1).

- Выбор хирургического отступа формируется на основании результатов патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала, а именно толщины опухоли. В настоящее время для улучшения отдаленных результатов лечения и профилактики рецидивов опухоли при уже установленной стадии рекомендуется выполнять следующие отступы [158, 159, 235 - 237, 239, 241, 243, 249, 250]:

- 0,5 см для меланомы in situ;

- 1 см при толщине опухоли по Бреслоу <= 2 мм;

- 2 см при толщине опухоли > 2 мм.

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарий: модифицированные варианты резекции с меньшими отступами возможны для сохранения функции органа при меланоме кожи пальцев или кожи ушной раковины [245, 251 - 254].

- 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 (см. также раздел 2.5) [158, 159, 235 - 237, 239, 241, 243, 249, 250].

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 1).

- 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) [158, 159, 235 - 237, 239, 241, 243, 249, 250].

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 1).

- Рекомендуется 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 (см. раздел 3.1) [158, 159, 235 - 237, 239, 241, 243, 249, 250].

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 1).

- В случае невозможности выполнения хирургического иссечения первичной опухоли из-за наличия выраженных сопутствующих заболеваний или при наличии опухолевых клеток в краях резекции после удаления первичной опухоли и невозможности повторного удаления опухоли взрослым пациентам рекомендуется проведение локальной лучевой терапии в следующих режимах: 64 - 68 Гр за 32 - 35 фракций в течение 6 - 7 нед; 50,0 - 57,5 Гр за 20 - 23 фракции в течение 4 - 5 нед [255 - 258].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 4).

- У взрослых пациентов не рекомендуется рутинное выполнение профилактической лимфаденэктомии или проведение предоперационной лучевой терапии как на регионарные лимфатические узлы, так и на область первичной опухоли [259 - 264].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

- Рекомендуется выполнять пациентам биопсию 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 адъювантной терапии [248, 265 - 281].

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарий: биопсия сторожевого лимфатического узла проводится в специализированных учреждениях, укомплектованных оборудованием и имеющих обученный персонал.

- Вопрос о выполнении лимфодиссекции у взрослых пациентов в случае обнаружения микрометастазов в сторожевом лимфатическом узле рекомендуется обсудить с пациентом, взвесив потенциальные риски такой операции и ожидаемую пользу с учетом данных исследования MSLT-II [273]. Альтернативой выполнения безотлагательной лимфодиссекции может стать тщательное наблюдение за регионарным лимфоколлектором при помощи экспертного УЗИ [273].

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 2).

- Особое внимание в рамках патолого-анатомического исследования операционного материала рекомендуется уделить морфологическому исследованию удаленного сторожевого лимфатического узла (узлов) при биопсии сторожевого лимфатического узла: настоятельно рекомендуется выполнить как можно больше срезов, а также помимо окраски гематоксилином и эозином использовать иммуногистохимическое окрашивание на меланома-специфические маркеры (Melan A, тирозиназа, HMB45 или SOX-10). Иммуногистохимическое окрашивание рекомендуется рутинно выполнять в при отсутствии признаков метастатического поражения по данным окрашивания гематоксилином и эозином [282 - 297].

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 2).

- В отсутствие возможности выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла рекомендуется максимально тщательно исследовать регионарные лимфатические узлы, используя УЗИ для навигации на подозрительный лимфатический узел с последующей тонкоигольной пункцией и цитологическим исследованием [298 - 302].

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 2).

3.1.1 Лечение локальных стадий заболевания при меланоме слизистых оболочек.

- При меланоме слизистых оболочек взрослым пациентам рекомендуется рассматривать хирургическое вмешательство как основной метод лечения пациентов с локальными стадиями болезни (например, T3 - 4a N0 - 1 при локализации на слизистых верхних дыхательных и пищеварительных путей). Принципы лечения более распространенных стадий - см. раздел 3.4. "Лечение пациентов метастатической и нерезектабельной меланомой кожи (IIIC/D нерезектабельная - IV)" [303 - 309].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 4).

- При меланоме слизистых оболочек полости и придаточных пазух носа при стадии T3 - 4a, N0 взрослым пациентам рекомендуется выполнение оперативного вмешательства с широкой резекцией в пределах здоровых тканей с адъювантной лучевой терапией на область первичной опухоли через 4 - 6 недель на область первичной опухоли с СОД 60 - 70 Гр (при наличии паталогических факторов высокого риска рецидива), 46 - 55 Гр на зоны низкого риска и 54 - 63 Гр на зоны среднего риска [303, 304, 306, 307, 309 - 322].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств 4).

- При меланоме слизистых оболочек полости и придаточных пазух носа при стадии T3 - 4a, N1 взрослым пациентам рекомендуется на первом этапе лечения выполнение оперативного вмешательства в объеме удаления первичной опухоли и

фасциально-футлярного иссечения клетчатки шеи на стороне поражения или с двух сторон при двустороннем поражении. На втором этапе лечения - адъювантная лучевая терапия через 4 - 6 недель на область первичной опухоли СОД 60 - 70 Гр (при наличии паталогических факторов высоко риска рецидива), 46 - 55 Гр на область низкого риска и 54 - 63 Гр на зоны среднего риска [303, 304, 306, 307, 309 - 322].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 4).

- При меланоме слизистых оболочек полости рта, ротоглотки, гортаноглотки и гортани при стадии T3 - 4a, N0 у пациентов рекомендуется на первом этапе выполнение оперативного вмешательства в объеме удаления первичной опухоли и профилактической шейной лимфодиссекции с ипсилатеральной стороны. На втором этапе лечения - адъювантная лучевая терапия через 4 - 6 недель на область первичной опухоли СОД 60 - 70 Гр (при наличии паталогических факторов высоко риска рецидива), 46 - 55 Гр на область низкого риска и 54 - 63 Гр на зоны среднего риска [303, 304, 306, 307, 309 - 322].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 4).

- При меланоме слизистых оболочек полости рта, ротоглотки, гортаноглотки и гортани при стадии T3 - 4a, N1 рекомендуется на первом этапе лечения выполнение оперативного вмешательства пациентам в объеме удаления первичной опухоли и фасциально-футлярного иссечения клетчатки шеи на ипсилатеральной стороне или с двух сторон при двустороннем поражении. На втором этапе лечения - адъювантная лучевая терапия через 4 - 6 недель на область первичной опухоли СОД 60 - 70 Гр (при наличии паталогических факторов высоко риска рецидива), 46 - 55 Гр на область низкого риска и 54 - 63 Гр на зоны среднего риска [303 - 316].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 4).

- При меланоме слизистых оболочек области головы и шеи при стадии T4b, N0 - 1 взрослым пациентам рекомендуется лучевая терапия в самостоятельном варианте на область первичной опухоли и пораженные регионарные лимфатические узлы в СОД от 66 - 70 Гр, на зоны низкого и среднего риска рецидива и 50 - 63 Гр [303, 304, 306, 307, 309 - 322].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарий: Всех пациентов с меланомой слизистых оболочек, локализованных в области головы и шеи до лечения должен оценивать хирург-онколог, специализирующийся на опухолях головы и шеи, которому следует предпринять следующие действия: рассмотреть адекватность биопсийного материала, стадирования и визуализации опухолевого процесса (КТ, МРТ) для определения степени распространения опухоли, исключить наличие синхронной первичной опухоли, оценить текущий функциональный статус и возможность назначения потенциального хирургического лечения, если первичное лечение было нехирургическим, разработать проспективный план наблюдения, который будет включать адекватное обследование зубов, питания и здорового образа жизни, а также вмешательства и любые другие дополнительные исследования, которые необходимы для полной реабилитации. Для пациентов, которым выполняют плановые операции, необходимо проработать хирургическое вмешательство, края и план реконструкции для резекции клинически определяемой опухоли со свободными от опухоли хирургическими краями. Оценка операбельности. Поражение опухолью следующих структур связано с плохим прогнозом или классифицируется как стадия T4b (например, неоперабельность, ассоциированная с технической невозможностью получить чистые края резекции): значительное поражение крыловидно-небной ямки, тяжелые тризмы из-за инфильтрации опухолью крыловидных мышц; макроскопическое распространение опухоли на основание черепа (например, эрозия крыловидных пластинок или основной кости,

расширение овального отверстия и др.); возможная инвазия (охват) стенки общей или внутренней сонной артерии. Охват обычно оценивается радиологически (по данным КТ и МРТ) и диагностируется, если опухоль окружает >= 270° окружности сонной артерии; непосредственное распространение опухоли из регионарных ЛУ с поражением кожи, прямое распространение на структуры средостения предпозвоночную фасцию или шейные позвонки [303 - 309].

Удаление первичного очага. По возможности необходимо выполнять удаление первичной опухоли единым блоком. Необходимо планировать хирургическое удаление в зависимости от степени распространения первичной опухоли, установленной при клиническом исследовании, и тщательной интерпретации соответствующих радиографических снимков. В случае если опухоль прилежит к двигательному или сенсорному нерву, не исключено наличие периневральной инвазии. В данной ситуации следует выделить нерв в проксимальном и дистальном направлениях и выполнить его резекцию для получения чистого края резекции. Подтверждено, что для получения ткани, свободной от опухоли, полезна диагностика проксимального и дистального краев нерва методом замороженных срезов (срочное патолого-анатомическое исследование биопсийного материала). Адекватное вмешательство может потребовать выполнения краевой, плоскостной или сагиттальной резекции подлежащих костных структур при опухолях, поражающих надкостницу или прилежащих к ней. Резекция костей показана при массивной инфильтрации опухолью надкостницы кости (что определяется при фиксации к ней опухоли) или при обнаружении во время операции либо при полном дооперационном обследовании признаков прямого прорастания кости опухолью. Степень резекции окружающих мягких тканей и кости будет зависеть от степени поражения, оцениваемой клинически и во время операции [303, 306, 323 - 330].

Края резекции. Адекватное удаление опухоли в мягких тканях определяется как расстояние от края резекции до макроскопически видимой опухоли >= 2 см или отрицательный край замороженного среза. В целом оценку замороженных срезов обычно проводят интраоперационно, если зона, макроскопически свободная от опухоли по краю резекции составляет < 2 см, невозможно определить линию резекции в связи с нечеткой границей опухоли или имеется подозрение на наличие резидуальной опухоли. Необходимо включать подробное описание края резекции в операционный журнал. Края можно оценить по удаленному препарату или, как альтернатива, из ложа опухоли с правильным ориентированием. Чистый край определяется как расстояние от инвазивного края опухоли, который составляет >= 5 мм от края резекции. Близкий край определяется как расстояние от инвазивного края опухоли до края резекции, равное < 5 мм. Первичную опухоль следует помечать таким образом, чтобы врач-патологоанатом мог адекватно оценить ориентацию препарата. Шейную диссекцию необходимо ориентировать или выполнять срезы по порядку для определения уровня ЛУ, включенных в зону диссекции. Реконструкцию хирургических дефектов нужно проводить с использованием конвенциальной техники по усмотрению хирурга. По возможности рекомендуется первичное ушивание, но при этом не следует пренебрегать широкими краями резекции, свободными от опухоли. По усмотрению хирурга выполняется пластическое ушивание с применением местных/регионарных лоскутов, свободных лоскутов, расщепленного кожного лоскута или других лоскутов с/без реконструкции дефекта [303, 306, 309, 323 - 330].

- Рекомендуется пациентам с меланомой анального канала или прямой кишки с целью радикального удаления первичной опухоли отдавать предпочтение выполнению местного иссечения при условии отсутствия данных обследования о поражении регионарных лимфатических узлов, возможности достижения краев резекции более 1 мм (R0) и сохранения функции запирательного аппарата прямой кишки [141, 331 - 333].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: отсутствуют данные о повышении общей выживаемости при расширении объема операции до экстирпации прямой кишки или экстралеваторной экстирпации прямой кишки. Выполнение расширенных объемов операций допустимо, но только после получения от пациента письменного информированного согласия на операцию, в котором указано об отсутствии достоверных данных о преимуществе такого подхода. Достижение R0 резекции достоверно улучшает локальный контроль заболевания и является важной целью хирургического лечения [334].

- Рекомендуется пациентам с меланомой анального канала или прямой кишки с целью паллиативного удаления первичной опухоли выполнять местное иссечение при условии возможности достижения краев резекции более 1 мм (R0) и сохранения функции запирательного аппарата прямой кишки [141, 331 - 333].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: расширение объема хирургического вмешательства до экстирпации прямой кишки или экстралеваторной экстирпации прямой кишки возможно только при наличии выраженных симптомов со стороны первичной опухоли - клинически значимое кровотечение, кишечная непроходимость, некупируемый ненаркотическими анальгетиками болевой синдром.

- Рекомендуется взрослым пациентам с меланомой анального канала или прямой кишки с поражением регионарных лимфатических узлов с целью радикального удаления первичной опухоли выполнять экстралеваторную экстирпацию прямой кишки, экстирпацию прямой кишки или низкую резекцию прямой кишки (в зависимости от точной локализации опухоли и степени распространенности опухолевого процесса) [335].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарий: поражение регионарных лимфатических узлов без развития отдаленных метастазов сравнительно редко отмечается у пациентов с меланомой прямой кишки и анального канала. При планировании радикального хирургического лечения целесообразно выполнить независимый пересмотр МРТ малого таза вторым специалистом для исключения ложноположительной оценки поражения регионарных лимфатических узлов. Данные о преимуществе удаления регионарных лимфатических узлов при меланоме анального канала противоречивы. Большинство авторов пишут об отсутствии влияния поражения регионарных лимфатических узлов на выживаемость [336 - 338]. Тем не менее, есть клинические наблюдения, в которых демонстрируется долгосрочная выживаемость пациентов с поражением мезоректальных лимфатических узлов после выполнения экстирпации прямой кишки [335]. В условиях отсутствия данных высокой степени доказательности решение об объеме операции следует принимать совместно с пациентом, отдавая предпочтение потенциально излечивающему методу - экстралеваторной экстирпации прямой кишки, хотя и вероятность достижения отдаленной выживаемости остается неустановленной.

- Рекомендуется пациентам с меланомой анального канала или прямой кишки с целью достижения локального контроля после местного иссечения в случае обнаружения поражения опухолью границы резекции (R1) выполнять повторное местное иссечение, при условии технической выполнимости и сохранения функции запирательного аппарата прямой кишки [141, 331 - 333].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: в случае, если исходно было принято решение о выполнении хирургического лечения в объеме местного иссечения опухоли, выявление опухолевых

клеток по границе резекции (R1) является показанием для повторного местного иссечения, но не для пересмотра тактики лечения. Расширение объема операции целесообразно только в случае, если повторное местное иссечение технически невыполнимо или повлечет за собой необратимое нарушение функции запирательного аппарата прямой кишки.

- Рекомендуется пациентам с метастазами меланомы анального канала в паховые лимфатические узлы выполнять паховую лимфаденэктомию только с целью контроля возможных симптомов заболевания (кровотечение из опухоли, распад опухоли, сдавление сосудистых структур [337].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: отсутствуют данные о возможном повышении выживаемости при выполнении паховой лимфаденэктомии, а также о долгосрочной выживаемости после выполнения паховой лимфаденэктомии [337].

3.2. Лечение пациентов с резектабельной меланомой кожи III стадии и эквивалентом III стадии

Пациенты с меланомой кожи III стадии представляют собой неоднородную группу пациентов с позиции лечебной тактики. С практической точки зрения следует различать резектабельный процесс и нерезектабельный местно-распространенный процесс (включая конгломераты лимфатических узлов и/или транзитные или сателлитные метастазы - клинические варианты IIIB или IIIC/D стадии). Рекомендации по лечению пациентов нерезектабельной меланомой кожи IIIC/D будут рассмотрены в разделе 3.4.

- Рекомендуется выполнить адекватное иссечение первичной опухоли (если не было выполнено ранее) (см. раздел 3.1) для улучшения отдаленных результатов лечения и профилактики рецидивов опухоли [158, 159, 235 - 237, 239, 241, 243, 249, 250].

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 1).

- Рекомендуется выполнять регионарную лимфаденэктомию всем пациентам с резектабельной меланомой кожи III стадии при наличии клинически или радиологически определяемых метастазов в регионарных лимфоузлах для улучшения отдаленных результатов лечения и профилактики рецидивов опухоли [339 - 342].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 4).

- При проведении лимфаденэктомии пациентам меланомой кожи III стадии для улучшения отдаленных результатов лечения и профилактики рецидивов опухоли рекомендуется выполнять максимально полное удаление клетчатки анатомической области, в лимфатических узлах которой выявлены метастазы меланомы (например, Ib - V уровни клетчатки шеи (Ia - по показаниям), I - III уровни клетчатки подмышечной области, поверхностные и глубокие паховые лимфатические узлы) [339 - 342].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: при клинически определяемом поражении глубоких паховых лимфатических узлов большое внимание следует уделить наружным подвздошным лимфатическим узлам. Некоторые исследователи в случае массивного поражения глубоких паховых лимфатических узлов (более 3) или поражения узла Пирогова-Розенмюллера-Клоке рекомендуют расширять объем операции до удаления ипсилатеральных наружных подвздошных лимфатических узлов, так как частота их поражения может достигать 20 - 24% [343].

- Рекомендуется определять следующие параметры при патолого-анатомическом исследовании метастазов меланомы в регионарные лимфатические узлы для правильного стадирования и определения прогноза заболевания [54, 168, 344]:

1. количество удаленных лимфатических узлов;

2. количество пораженных лимфатических узлов;

3. характер поражения лимфатических узлов:

- частичное поражение (количество лимфатических узлов);

- полное поражение (количество лимфатических узлов);

- прорастание капсулы (количество лимфатических узлов).

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

Рекомендуется предлагать пациентам после радикальной лимфаденэктомии при отсутствии противопоказаний адъювантную лекарственную терапию, информируя пациента о потенциальных преимуществах и ограничениях данного метода лечения (см. раздел 3.3) [223, 345 - 352].

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 1).

- Рекомендуется взрослым пациентам с высоким риском регионарного рецидива после радикальной лимфаденэктомии в целях снижения вероятности регионарного рецидива при отсутствии противопоказаний предлагать профилактическую послеоперационную лучевую терапию на область пораженного лимфоколлектора, информируя пациента о потенциальных преимуществах и ограничениях данного метода лечения [353, 354].

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарий: по данным проведенных исследований, послеоперационная лучевая терапия снижает риск регионарного рецидива у пациентов с высоким риском, но не оказывает влияния на общую выживаемость [354]. К факторам высокого риска регионарного рецидива относят:

1. поражение 1 и более околоушного лимфатического узла, 2 и более шейных или подмышечных лимфатических узлов (или при размерах лимфатического узла более 3 см), 3 и более пахово-бедренных лимфатических узлов (или при их размерах более 4 см);

2. прорастание метастаза за пределы капсулы лимфатического узла [354, 355] 179].

Адъювантная дистанционная лучевая терапия проводится в следующих режимах: 50 - 66 Гр за 25 - 33 фракций в течение 5 - 7 нед (УДД 4, УУР C) [356]; 48 Гр за 20 фракций в течение 4 нед (УДД 2, УУР B) [354]. Использование новых методик дистанционной лучевой терапии, таких как IMRT, VMAT, позволяет снижать повреждение здоровых тканей [357, 358].

При наличии нерезектабельных метастазов в регионарные лимфатические узлы возможно проведение паллиативной лучевой терапии на эту область. Используются различные режимы лечения, например: 48 Гр за 20 фракций в течение 4 нед. [353]; 50 Гр за 20-фракции в течение 4 нед [258].

3.3. Рекомендации по проведению адъювантной терапии меланомы кожи II и III стадии и эквивалентом III стадии

- Рекомендуется для определения показаний к назначению адъювантной терапии оценить риск прогрессирования и смерти от меланомы кожи после радикального хирургического лечения. Для оценки риска рекомендуется использовать классификацию TNM AJCC/UICC 8-го пересмотра, которая включает основные прогностические факторы (см. подраздел 1.5.2 и раздел 7) [344, 359].

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 3).

- Рекомендуется предлагать пациентам с высоким и промежуточным риском прогрессирования после радикального хирургического лечения (т.е. пациентам со стадиями IIB - III) при отсутствии противопоказаний адъювантную лекарственную терапию (Таблица 10), информируя пациента о потенциальных преимуществах и ограничениях данного метода лечения) [54, 223, 345 - 348, 350 - 352, 360 - 363].

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 2).

Таблица 10. Рекомендуемые режимы адъювантной терапии меланомы кожи в зависимости от стадии заболевания для взрослых <3>

Стадия	Наличие мутации Y600 в гене BRAF	Оптимальные режимы	Режимы, предлагаемые при отсутствии оптимальных
IIB, IIC	Вне зависимости от статуса	- Наблюдение	(#Интерферон атьфа-2b п/к 3 млн МЕ или 5 млн МЕ 3 р./нед. 12 мес. [361, 364 - 366]
IIIA	BRAF V600 mut	- Дабрафениб** 150 мг 2 р/сут. внутрь + траметиниб** 2 мг 1 р/сут. внутрь 12 месяцев [223] ИЛИ - пембролизумаб** 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 месяцев (18 доз) [351] ИЛИ пембролизумаб** 400 мг в/в 1 раз в 42 дня 12 месяцев (9 доз) [367]	- Наблюдение ИЛИ - #Интерферон альфа-2b 3 млн МЕ или 5 млн МЕ 3 р/нед. 12 мес. [364] [347, 361, 366]
IIIA	BRAF Y600 wild type	- пембролизумаб** 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 месяцев (18 доз) [351] ИЛИ пембролизумаб** 400 мг в/в 1 раз в 42 дня 12 месяцев (9 доз) [367]	
IIIB, IIIC/D	BRAF Y600 mut	- Дабрафениб** 150 мг 2 р/сут. внутрь + траметиниб** 2 мг 1 р/сут. внутрь 12 месяцев [223] ИЛИ	#Интерферон альфа-2b 3 млн МЕ или 5 млн МЕ 3 р/нед. 24 мес. [364] [347, 361, 366]

		- пембролизумаб** 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 месяцев (18 доз) [351] ИЛИ пембролизумаб** 400 мг в/в 1 раз в 42 дня 12 месяцев (9 доз) [367] - ниволумаб** 3 мг/кг каждые 2 нед. в/в капельно 12 месяцев [352] ИЛИ - ниволумаб** 240 мг каждые 2 нед. в/в капельно 12 месяцев [352, 368] ИЛИ - ниволумаб** 480 мг в/в каждые 4 нед. 12 месяцев [352, 369]	
IIIB, IIIC/D	BRAF V600 wild type	- пембролизумаб** 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 месяцев (18 доз) [351] ИЛИ пембролизумаб** 400 мг в/в 1 раз в 42 дня 12 месяцев (9 доз) [367] ИЛИ - ниволумаб** 3 мг/кг каждые 2 нед. в/в капельно 12 месяцев [352] ИЛИ - ниволумаб** 240 мг каждые 2 нед. в/в капельно 12 месяцев [352, 368] ИЛИ - ниволумаб** 480 мг в/в каждые 4 нед. 12 месяцев [352, 369]	#Интерферон альфа-2b 3 млн МЕ или 5 млн МЕ 3 р/нед. 24 мес. [364] [347, 361, 366]

<3> Пациентам всех групп следует предлагать участие в клинических исследованиях при наличии такой возможности.

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" (отсутствие активирующих мутаций V600) гена BRAF.

Комментарий: Адъювантная терапия #интерфероном альфа-2b имеет преимущества только у пациентов с изъязвленной первичной меланомой кожи. Назначение #интерферона альфа-2b в адъювантном режиме у пациентов с неизъязвленной первичной опухолью не рекомендуется. Адъювантная терапия МКА-блокаторами PD1 изучается для пациентов с IIB - IIC стадией, продемонстрирован эффект в отношении времени без прогрессирования, однако ее эффект в отношении общей выживаемости к настоящему моменту не представлен [363, 370, 371]. У пациентов с эквивалентом стадии IIIA магнитуда пользы от назначения такой терапии невысока и для такой популяции пациентов альтернативой

может служить тщательное динамическое наблюдение [223, 351].

- Для взрослых пациентов, радикально оперированных по поводу отдаленных метастазов меланомы кожи, рекомендовано проводить адъювантное лечение с применением моноклональных антител (далее - МКА), блокирующих взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (далее - МКА-блокаторы PD1) (ниволумаб**). При наличии противопоказаний альтернативой может быть динамическое наблюдение или участие в клинических исследованиях (если таковые имеются) [54, 346 - 348, 350, 352, 360 - 362].

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 1).

- Не рекомендуется проводить адъювантную терапию пациентам меланомой кожи группы благоприятного прогноза, имеющим низкий риск прогрессирования заболевания (IA, IB, IIA стадии) [364, 372].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

- Не рекомендуется проводить адъювантную терапию интерфероном альфа-2a и интерфероном альфа-2b пациентам меланомой кожи, у которых риски, связанные с развитием нежелательных явлений на фоне применения адъювантной терапии, превышают ожидаемую пользу [360, 361, 373 - 375].

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 1)

Комментарий: учитывая, что проведение иммунотерапии интерфероном альфа-2a или интерфероном альфа-2b сопряжено с известными рисками развития нежелательных явлений, следует выделить группу пациентов, которым это лечение противопоказано. После анализа данных литературы эксперты пришли к выводу о том, что риск превосходит пользу от назначения терапии интерфероном альфа-2a и интерфероном альфа-2b в следующих случаях (но не ограничивается ими) [360, 373 - 375]:

- психические расстройства, в том числе тяжелая депрессия;

- цирроз печени любой этиологии;

- аутоиммунные болезни;

- выраженная (III - IV степени по CTCAE v. 3.0 [376]) органная недостаточность (сердечная, печеночная, почечная и др.);

- беременность или планируемая беременность;

- псориаз;

- неспособность пациента адекватно выполнять назначения врача.

В связи с этим эксперты рекомендуют перед назначением адъювантной иммунотерапии #интерфероном альфа 2b исключить наличие у пациентов перечисленных противопоказаний, при необходимости прибегнув к консультации специалистов (врача-терапевта, врача-психиатра, врача-дерматовенеролога и т.д.). Следует также учесть противопоказания к назначению препарата, указанные производителем в инструкции по применению.

- Рекомендуется начинать адъювантную иммунотерапию пациентам в сроки не позже 3 месяцев с момента хирургического лечения после полного заживления послеоперационной раны. Не рекомендуется начинать адъювантное лечение в том случае,

если с момента операции прошло более 3 месяцев, так как при начале адъювантной терапии в более отдаленные сроки ее эффективность не изучена [223, 351, 352, 361].

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 2).

- В рандомизированных исследованиях не было показано преимуществ прерывистых режимов назначения #интерферона альфа-2b, потому они не рекомендуются к использованию в рутинной практике [373, 377].

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 2).

- Не рекомендуется использовать химиотерапию в рутинной практике для адъювантного лечения взрослых пациентов с меланомой кожи [378 - 385].

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарий: По данным многочисленных международных исследований, применение химиотерапии в адъювантном режиме после радикального лечения меланомы кожи IIB - III стадии не приносит клинической пользы и может снижать общую выживаемость.

- Не рекомендуется использовать иммуностимуляторы (группа АТХ - L03AX Другие иммуностимуляторы) или другие интерфероны (в том числе, интерферон гамма**) [386], за исключением #интерферона альфа-2b в адъювантном режиме при меланоме кожи [361, 364, 365].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарий: Имеющиеся данные клинических исследований свидетельствуют об отсутствии эффективности интерферона гамма** в адъювантном режиме относительно других препаратов имеющихся научных данных недостаточно для их безопасного применения [54].

- При меланоме кожи с высоким риском прогрессирования у лиц моложе 18 лет рекомендуется проводить адъювантную терапию #пембролизумабом** 2 мг/кг каждые 21 день в/в капельно (30 минут) 12 месяцев, информируя пациента (и/или его родителей, законных представителей) о потенциальных преимуществах и ограничениях данного метода лечения по решению врачебной комиссии [387, 388].

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарий: адъювантная терапия меланомы кожи пациентов детского возраста изучена недостаточно: в виду редкости данной болезни у детей крупных рандомизированных исследований современных противоопухолевых препаратов у этой категории пациентов не проводилось. Рабочая группа по разработке и пересмотру клинических рекомендаций рекомендует участие пациентов моложе 18 лет в клинических исследованиях. Исследованным режимом в педиатрической практике в адъювантном режиме к настоящему времени стал #интерферон альфа-2b в различных режимах [347, 348, 389 - 391] (рекомендуемые режимы применения интерферона - см. Таблица 10. Рекомендуемые режимы адъювантной терапии меланомы кожи в зависимости от стадии заболевания для взрослых) и #пембролизумаб [388]. Назначение иной адъювантной терапии (в соответствии с рекомендациями для взрослых пациентов) возможно консилиумом врачей по жизненным показаниям.

3.3.1 Рекомендации по проведению неоадъювантной терапии меланомы кожи III стадии и эквивалентом III стадии

Введение: Данные недавно проведенных исследований демонстрируют весьма обнадеживающие результаты при проведении неоадъювантной 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 неоадъювантный подход для пациентов с резектабельными метастазами меланомы [392 - 397].

- Рекомендуется взрослым 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 неоадъювантной терапией - общей длительностью до 12 месяцев [398] [399]. Режимы применения приведены в таблице ниже (Таблица 11).

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 2).

Таблица 11. Режимы применения неоадъювантной терапии.

	Лекарственный препарат	Доза	Путь введения	Дни введения/ приема	Длительность цикла
Комбинированная иммунотерапия aCTLA4 + aPD1 [398] (предпочтительный режим)	Ипилимумаб**	80 мг	в/в кап.	1 раз в 21 день	С последующей полной регионарной лимфаденэктомией и, если применимо, резекцией транзитных метастазов на 6-й неделе. Пациентам, с полным или почти полным патоморфологическим ответом на лечение (<= 10% остаточной жизнеспособной опухоли). не получают никакого адъювантного лечения (только наблюдение). а пациентов, с неполным патоморфологическим ответом частичный ответ (от 11 до 50% остаточной
	Ниволумаб**	240 мг	в/в кап.		

					жизнеспособной опухоли) или отсутствием ответа (> 50% остаточной жизнеспособной опухоли). далее получают адъювантную терапию дабрафенибом** (в дозе 150 мг два раза в день) и траметннибом** (в дозе 2 мг один раз в день) в течение 46 недель (при мутации BRAF V600E или V600K). или получают дополнительные 11 циклов адъювантной терапии ннвоцумабом** (в дозе 480 мг) каждые 4 недели (при отсутствии мутации в BRAF).
Монотерапия aPD1 [399]	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 (неоадъювантную) иммунотерапию с поражением регионарных лимфоузлов (IIIB - D стадия заболевания или ее эквивалент) провести оценку патоморфологического ответа после проведения регионарной лимфаденэктомии [396, 398 - 402].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 4).

- Рекомендуется пациентам с прогрессированием на фоне предоперационной (неоадъювантной) иммунотерапии с поражением регионарных лимфоузлов (IIIB - D стадия заболевания или ее эквивалент) и наличием мутации в гене BRAF переключение на адъювантную комбинированную терапию ИПК BRAF и MEK [398] [403] (Таблица 11).

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 4).

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

3.4.1. Общие принципы выбора терапии 1-й линии у пациентов метастатической или неоперабельной меланомой кожи

- Рекомендуется выполнить оценку состояния взрослого пациента по шкале ВОЗ/ECOG (см. приложение Г1), наличия сопутствующей патологии, ожидаемой продолжительности жизни для принятия решения об оптимальной тактике ведения пациента [404, 405].

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

- 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 [54, 173 - 184].

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

- 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 генах NRAS (экзон 3) и KIT (экзоны 8, 9, 11, 13, 14, 17, 18) в биопсийном (операционном) материале или выполнить широкое молекулярное тестирование, если диагностированы или заподозрены отдаленные метастазы меланомы, и это может повлиять на выбор схемы таргетной терапии (в частности, назначение ингибиторов протеинкиназы или моноклональных антител) при лечении метастатического процесса [185 - 200].

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

Комментарий: Также имеются сведения о том, что ингибитор протеинкиназы KIT может быть эффективен при наличии мутаций в 8, 18 экзонах гена KIT [197, 201 - 203].

- При отсутствии возможности выполнить молекулярно-генетическое исследование опухоли на наличие мутации в гене BRAF (или KIT) в течение 4 недель после установления диагноза метастатической меланомы (отсутствует материал для анализа, нет соответствующего оборудования в учреждении и т.д.) при отсутствии других противопоказаний рекомендуется начинать противоопухолевую терапию пациенту в соответствии с подразделом 3.4.4 настоящих рекомендаций [406, 407].

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

- Рекомендуется пациентам с мутацией в гене BRAF (при отсутствии клинически значимых симптомов, небольшой опухолевой массе, невысокой скоростью прогрессирования заболевания и клинически значимых нарушений со стороны иммунной системы), и/или с бессимптомными метастазами в головном мозге (вне зависимости от молекулярного статуса опухоли), и/или при меланоме слизистых оболочек отдавать предпочтение комбинированной иммунотерапии МКА-блокаторами CTLA4 и МКА-блокаторами PD1 (вне зависимости от молекулярного статуса опухоли перед монотерапией МКА-блокаторами PD1 или комбинированным лечением ИПК BRAF и МЕК [408 - 413].

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

3.4.2. Выбор терапии 1-й линии у взрослых 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-блокаторы CTLA4, либо комбинацию ингибиторов протеинкиназы (далее - ИПК) BRAF и МЕК, либо

монотерапию МКА-блокаторами PD1. При недоступности комбинированного лечения ИПК BRAF и МЕК или МКА-блокаторами PD1 возможно проведение монотерапии ИПК BRAF [180, 181, 408, 414 - 420]. Лечение ИПК BRAF и МЕК проводится до прогрессирования заболевания или развития выраженных некупируемых токсических явлений. Режимы применения приведены ниже (Таблица 12 и Таблица 13).

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 1).

- У пациентов с большой опухолевой массой и высокой скоростью прогрессирования заболевания и/или клинически выраженными симптомами рекомендуется отдавать предпочтение комбинации ИПК BRAF и МЕК. У пациентов с метастатической меланомой, не имеющих симптомов заболевания и без активирующей мутации в гене BRAF, предпочтительным вариантом лечения следует считать монотерапию МКА-блокаторами PD1, а у пациентов без симптомов заболевания и активирующей мутации в гене BRAF предпочтительным вариантом лечения следует считать комбинированную терапию МКА-блокаторами PD1 и МКА-блокаторами CTLA4 [413].

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 2).

Таблица 12. Режимы назначения ИПК BRAF и МЕК у взрослых пациентов (для всех режимов назначения УДД 2, УУР A).

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни, режим
Комбинированная терапия [215, 216, 421, 422]	Энкорафениб	450 мг 1 р/сут.	внутрь	ежедневно	длительно
	Биниметиниб	45 мг 2 р/сут.	внутрь	ежедневно	длительно
Комбинированная терапия [218, 423, 424]	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 [175, 425, 426]	Дабрафениб**	150 мг 2 раза в день	внутрь	ежедневно	длительно
	Траметиниб**	2 мг 1 раз в сутки	внутрь	ежедневно	длительно
Монотерапия [424, 427]	Вемурафениб**	960 мг 2 раза в день	внутрь	ежедневно	длительно
Монотерапия [428]	Дабрафениб**	150 мг 2 раза в	внутрь	ежедневно	длительно

		день			
Монотерапия [215, 216, 421, 422]	#Энкорафениб	300 мг 1 р/сут.	внутрь	ежедневно	длительно

- 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 [406, 407].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

- 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 [176, 219, 429].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарий: 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 МЕК может быть продолжена без перерыва в лечении и/или без редукции дозы препарата [221, 427].

- При проведении терапии ИПК BRAF или комбинацией ИПК BRAF и МЕК оценку эффекта лечения рекомендовано проводить каждые ~8 нед., не допуская перерывов в приеме препаратов на период оценки эффекта лечения. Для оценки эффекта терапии рекомендуется использовать оценку общего состояния пациента и методы лучевой диагностики (см. Таблица 9, раздел 2.4) а также стандартные критерии ответа на цитостатическую терапию (RECIST 1.1, Приложение Г3) [180, 430, 431].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 4).

- При наличии признаков прогрессирования заболевания на фоне применения ИПК BRAF либо комбинации ИПК BRAF и МЕК 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 взрослого пациента на терапию МКА-блокаторами PD1 или комбинацию МКА-блокаторов PD1 и CTLA4 [408, 414 - 418, 432]. Режимы применения приведены ниже (Таблица 13).

Уровень убедительности рекомендаций - B (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 [433].

Таблица 13. Режимы применения МКА-блокаторов PD1 и CTLA4 у взрослых пациентов.

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни,

					режим
Монотерапия [414 - 416]	Ниволумаб**	3 мг/кг ИЛИ	В/в капельно 30 - 60 мин.	1 раз в 14 дней	Длительно
		240 мг [434] ИЛИ	В/в капельно	1 раз в 14 дней	Длительно
		480 мг [369]	В/в капельно	1 раз в 28 дней	Длительно
Монотерапия [416 - 418]	Пембролизумаб**	200 мг ИЛИ	В/в капельно 30 мин.	1 раз в 21 день	Длительно
	Пембролизумаб**	400 мг [367]	В/в капельно 30 мин.	1 раз в 42 дня	Длительно
Монотерапия [435, 436]	Пролголимаб**	1 мг/кг	В/в капельно 30 - 60 мин.	1 раз в 14 дней	Длительно (УДД 2, УУР В)
Комбинированная терапия МКА-блокаторами CTLA4 и МКА-блокаторами PD1 (ИПИ 3/НИВО 1) [408, 409, 414, 437]	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 CTLA4 и МКА-блокаторами PD1 (ИПИ 1/НИВО 3) [437] (Уровень убедительности рекомендаций - В) (уровень	Ниволумаб** (в один день с ипилимумабом**)	3 мг/кг	В/в капельно 30 мин.	1 раз в 21 день	Суммарно не более 4 введении
	Ипилимумаб** (в один день с ниволумабом**)	1 мг/кг	В/в капельно 30 мин.	1 раз в 21 день	Суммарно не более 4 введении
	Поддерживающая фаза: ниволумаб** ИЛИ	3 мг/кг	В/в капельно 30 мин.	1 раз в 14 дней	Длительно

достоверности доказательств - 4).	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 CTLA4 и МКА-блокаторами PD1 (ИПИ 1/ПЕМБРО 200) [438] (Уровень убедительности рекомендаций - C) (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 введении
	Ипилимумаб** (в один день с пембролизумабом **)	1 мг/кг	В/в капельно 30 мин.	1 раз в 21 день	Суммарно не более 4 введении
	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

- При наличии признаков прогрессирования заболевания на фоне применения монотерапии ИПК BRAF переключение взрослых пациентов на комбинированную терапию ИПК BRAF + MEK не рекомендуется, так как вероятность получить ответ на лечение остается низкой, а медиана времени до прогрессирования не превышает 3 месяца [179].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 3).

- При наличии признаков прогрессирования заболевания на фоне применения одного из ИПК BRAF или одной из комбинаций ИПК BRAF и МЕК (Таблица 12) не рекомендуется переключать взрослых пациентов на другой ИПК BRAF или другую комбинацию ИПК BRAF и МЕК [439 - 441].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: 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 медленно прогрессирующей метастатической и/или местно-распространенной меланоме (III неоперабельной - IV стадии) у взрослых пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 6 мес. при отсутствии противопоказаний независимо от статуса мутации BRAF рекомендуется использование препарата ипилимумаб** [442] или комбинации МКА-блокаторов PD1 и CTLA4 после прогрессирования болезни на фоне стандартной терапии (МКА-блокаторы PD1, ИПК BRAF, комбинация ИПК BRAF и МЕК) или в случае ее непереносимости [443 - 447]. Режим применения ипилимумаба** приведен ниже (Таблица 14).

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 1).

Таблица 14. Режим применения ипилимумаба** при меланоме кожи у взрослых пациентов.

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим
Монотерапия [409, 411, 414, 420, 442 - 444, 446 - 449]	Ипилимумаб**	3 мг/кг массы тела	В/в капельно 90 мин.	1 раз в 21 день	Максимум 4 введения

- При невозможности проведения терапии (или сроке ожидания начала такой терапии более 1 мес.) ИПК BRAF или комбинацией ИПК BRAF и МЕК, или МКА-блокаторами PD1, или МКА-блокаторами CTLA4 в 1-й или во 2-й линии у пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой и мутацией в гене BRAF в опухоли при сохранении удовлетворительного общего состояния взрослого пациента (ECOG 0 - 2) и при ожидаемой продолжительности жизни более 3 мес. рекомендуется проведение цитотоксической химиотерапии [450 - 458]. Наиболее распространенные режимы химиотерапии (монотерапия или комбинации) приведены ниже (Таблица 15). Назначение других лекарственных препаратов для лечения диссеминированной формы меланомы проводится решением консилиума или врачебной комиссии.

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарий: данный вид лечения менее эффективен в отношении увеличения общей продолжительности жизни, времени до прогрессирования, частоты объективных ответов на лечение и в большинстве случаев сопровождается более выраженными нежелательными реакциями в сравнении с ИПК BRAF или комбинацией ИПК BRAF и МЕК, или МКА-блокаторами PD1 или CTLA4. В связи с этим следует избегать применения химиотерапии в 1-й линии лечения пациентов метастатической или нерезектабельной меланомой и мутацией в гене BRAF всегда, когда это возможно.

Таблица 15. Наиболее распространенные режимы химиотерапии при метастатической меланоме кожи у взрослых.

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни, режим	Ссылка
Монотерапия	Дакарбазин**	1000 мг/м^2	в/в	1-й	21	[176, 219, 450 - 452, 459, 460]
Монотерапия	Дакарбазин**	250 мг/м^2	в/в	1 - 5-й	21	
Монотерапия	Темозоломид**	200 мг/м^2	внутрь или в/в	1 - 5-й	28	[453, 461]
Монотерапия	Ломустин**	130 мг/м^2	внутрь	1-й	42	[462 - 464]
Комбинация	Цисплатин**	20	в/в	1 - 4-й	21 (2 курса и	[457, 458,

		мг/м^2			обследование, максимально - до 6 курсов)	465, 466]
	Винбластин**	1,2 - 2 мг/м^2	в/в	1 - 4-й		
	Дакарбазин**	800 мг/м^2	в/в	1-й		
Комбинация	#Паклитаксел**	225 мг/м^2	в/в	1-й	21	[281] [467] [388]
	#Карбоплатин**	AUC 6	в/в	1-й		
Комбинация	#Паклитаксел**	175 мг/м^2	в/в	1-й	21	[455, 456, 468]
	#Карбоплатин**	AUC 5 - 6	в/в	1-й		

- При проведении химиотерапии оценку эффекта лечения рекомендовано проводить после каждого 2 - 3-го цикла (каждые 6 - 12 нед.). Для оценки эффекта терапии рекомендуется использовать оценку общего состояния пациента и методы лучевой диагностики (Таблица 9, раздел 2.4), а также стандартные критерии ответа на цитостатическую терапию (RECIST 1.1, приложение Г3) [430, 431].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

- При проведении противоопухолевого лекарственного лечения при расчете доз препаратов на поверхность или массу тела рекомендуется проводить округление фактических доз в пределах 5% расчетных [469, 470].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

- При прогрессировании после первой линии терапии одним из МКА-блокаторов PD1 у взрослых пациентов с меланомой кожи с мутацией в гене BRAF предпочтение рекомендуется отдавать монотерапии блокатором CTLA4 или комбинированной терапии ИПК BRAF и MEK [433, 449, 471 - 473].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарий: В исследовании I.P. da Silva с соавт. показано увеличение частоты объективных ответов с 9% при монотерапии ипилимумабом** до 38% при комбинированной терапии ипилимумабом** и ниволумабом** у пациентов с без мутации в гене BRAF. При наличии мутации частота ответов была похожей (24% и 19% соответственно) [449].

- У взрослых пациентов с BRAF мутированной меланомой (III неоперабельной - IV стадии) в 3 линии терапии, после проведения иммунотерапии и терапии ИПК (iBRAF +/- MEK), а также у пациентов без мутации в гене BRAF (III неоперабельной - IV стадии) во 2 линии после применения иммунотерапии (МКА-блокаторов PD-1 +/- анти CTLA4) при зарегистрированной приобретенной резитентности к aPD1 (стабилизация или ответ на aPD1 >= 6 мес.) рекомендуется применение терапии по схеме #ленватиниб** + пембролизумаб** [474 - 476]. Режим применения приводится ниже (Таблица 16).

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 4).

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

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим
Комбинированная терапия МКА-блокаторами - блокаторами PD1 и ИТК ленвантинибом [474]	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

- Рекомендуется повторное назначение комбинированной терапии ИПК BRAF и MEK у взрослых пациентов, которые ранее длительно (более 6 мес.) получали терапию ИПК BRAF и MEK и у которых был отмечен объективный ответ на лечение, в случае прогрессирования или непереносимости МКА-блокаторами PD1 или комбинации МКА-блокаторов PD1 и CTLA4, назначенных во второй линии [225, 477].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4).

- Рекомендуется продолжить комбинированную терапию ИПК BRAF и MEK или монотерапию МКА-блокаторами PD1 у пациентов, при изолированном прогрессировании единичных метастазов с возможностью их хирургического удаления или проведения стереотаксической радиохирургии на прогрессирующие очаги ("олигопрогрессирование") [220, 478 - 485].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4).

- Взрослым пациентам с мутацией в гене BRAF при отсутствии противопоказаний рекомендуется проводить комбинированную иммунную и таргетную терапию МКА-блокаторами PD1 (пембролизумаб**) и ингибиторами протеинкиназы дабрафенибом** и траметинибом** [486].

Режимы применения приведены ниже (Таблица 17).

Уровень убедительности рекомендаций - A (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 17. Режимы применения МКА-блокатора aPD1 пембролизумаба** и ИПК дабрафениба** и траметиниба** у взрослых.

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

3.4.3. Выбор терапии у пациентов метастатической или неоперабельной меланомой кожи с мутацией в гене KIT

- У взрослых пациентов с мутацией в гене KIT и ожидаемой продолжительностью жизни более 3 месяцев в качестве терапии 1-й или последующих линий рекомендована монотерапия МКА-блокаторами PD1 или комбинацией МКА-блокаторов CTLA4 и PD1 [410, 414, 416, 417, 420, 487]. Стандартные режимы применения приведены выше (Таблица 13).

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарий: популяция пациентов с мутацией в гене KIT в опухоли не изучалась отдельно в рандомизированных исследованиях, однако ее следует рассматривать как популяцию больных без мутации в гене BRAF.

- У взрослых пациентов с мутацией в гене KIT и ожидаемой продолжительности жизни более 3 месяцев в качестве терапии 2-й или последующих линий рекомендована терапия ИПК KIT #иматинибом**. Лечение #иматинибом** проводится до прогрессирования заболевания или развития выраженных, не купируемых редукцией дозы токсических явлений. Режим применения приведен ниже (Таблица 18) [199, 200].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 4).

Таблица 18. Режим применения #иматиниба** при меланоме кожи.

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим
Монотерапия	#Иматиниб**	400 мг 2 р/сут.	Внутрь	Ежедневно	Длительно, до прогрессирования

- Оценку эффекта терапии ИПК #иматинибом** рекомендуется проводить не реже 1 раза через каждые 6 - 8 нед. терапии, не допуская перерывов в приеме препарата на период оценки эффекта. Для оценки эффекта терапии рекомендуется использовать оценку общего состояния пациента и методы лучевой диагностики (Таблица 9), а также стандартные критерии ответа на цитостатическую терапию (RECIST 1.1) [191, 199, 430, 431].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 4).

- Не рекомендуется проводить терапию #иматинибом** пациентам с неизвестным статусом опухоли в отношении мутации в гене KIT, так как сведения о клинической пользе от применения #иматиниба** у пациентов без активирующей мутации в гене KIT отсутствуют [200, 203, 488, 489].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 4).

- При наличии признаков прогрессирования заболевания на фоне применения #иматиниба** при сохранении удовлетворительного общего состояния взрослого пациента (ECOG 0 - 2) и ожидаемой продолжительности жизни более 3 месяцев рекомендуется проводить терапию МКА-блокаторами PD1 и/или CTLA4 (в случае, если она не проводилась ранее) [490, 491].

Режимы применения приведены выше (Таблица 13, Таблица 14).

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 4).

- При невозможности проведения терапии (или сроке ожидания начала такой терапии более 1 месяца) #иматинибом** или МКА-блокаторами PD1 и/или CTLA4 в 1-й или во 2-й линии у взрослых пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой с мутацией в гене KIT в опухоли при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0 - 2) и при ожидаемой продолжительности жизни более 3 месяцев рекомендуется проведение цитотоксической химиотерапии [415, 450 - 458, 466]. Наиболее распространенные режимы химиотерапии (монотерапия или комбинации) приведены в выше (Таблица 15). Назначение других лекарственных препаратов для лечения диссеминированной формы меланомы проводится решением консилиума или врачебной комиссии.

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарий: данный вид лечения менее эффективен в отношении увеличения общей продолжительности жизни, времени до прогрессирования, частоты объективных ответов на лечение и в большинстве случаев сопровождается более выраженными нежелательными реакциями в сравнении с ИПК KIT или МКА-блокаторами PD1 или CTLA4. В этой связи следует избегать применения химиотерапии в 1-й линии лечения пациентов метастатической или нерезектабельной меланомой и мутацией в гене KIT или NRAS всегда, когда это возможно.

- У взрослых пациентов без мутаций в генах BRAF, KIT при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0 - 2) и при ожидаемой продолжительности жизни более 3 месяцев рекомендуется терапия комбинацией МКА-блокаторов PD1 и CTLA4 или монотерапия МКА-блокаторами PD1 [410, 414, 416, 417, 420, 487]. Стандартные режимы применения приведены выше (Таблица 13).

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 1).

- При очевидном прогрессировании болезни на фоне терапии одним из МКА-блокаторов PD1 рекомендуется рассмотреть возможность проведения терапии комбинацией МКА-блокаторов PD1 и CTLA4 [492] или монотерапию МКА-блокатором CTLA4 [442, 493].

Режимы применения приведены выше (Таблица 13, Таблица 14).

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 3).

- При невозможности проведения терапии (или сроке ожидания начала такой терапии

более 1 мес.) МКА-блокаторами PD1 и CTLA4 в 1-й или во 2-й линии у взрослых пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой без мутаций в генах BRAF, и KIT в опухоли при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0 - 2) и при ожидаемой продолжительности жизни более 3 мес. рекомендуется проведение цитотоксической химиотерапии [450 - 458]. Наиболее распространенные режимы химиотерапии (монотерапия или комбинации) приведены выше (Таблица 15). Назначение других лекарственных препаратов для лечения диссеминированной формы меланомы проводится решением консилиума или врачебной комиссии.

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарий: данный вид лечения менее эффективен в отношении увеличения общей продолжительности жизни, времени до прогрессирования, частоты объективных ответов на лечение и в большинстве случаев сопровождается более выраженными нежелательными реакциями в сравнении с МКА-блокаторами PD1 или CTLA4. В связи с этим следует избегать применения химиотерапии в 1-й линии лечения пациентов метастатической или нерезектабельной меланомой без мутаций в генах BRAF и KIT всегда, когда это возможно.

- При прогрессировании после адъювантной терапии одним из МКА-блокаторов PD1 у взрослых пациентов предпочтение рекомендуется отдавать комбинации МКА-блокаторов PD1 и блокаторов CTLA4 [449].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарий: В исследовании I.P. da Silva с соавт. показано увеличение частоты объективных ответов с 13% при монотерапии ипилимумабом** до 36% при комбинированной терапии ипилимумабом** и ниволумабом** [449].

- При прогрессировании после первой линии терапии у больных без мутации в гене BRAF одним из МКА-блокаторов PD1 предпочтение рекомендуется отдавать комбинации МКА-блокаторов PD1 и блокаторов CTLA4) [449].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарий: В исследовании I.P. da Silva с соавт. показано увеличение частоты объективных ответов с 9% при монотерапии ипилимумабом** до 38% при комбинированной терапии ипилимумабом** и ниволумабом** у пациентов с без мутации в гене BRAF. При наличии мутации частота ответов была похожей (24% и 19% соответственно [449].

- При прогрессировании на фоне терапии одним из МКА-блокаторов PD1 у взрослых больных с или без мутации в гене BRAF рекомендуется повторное назначение МКА-блокаторов PD1 (или назначение комбинированной терапии МКА-блокаторами PD1 и CTLA4) в случае если соблюдаются 4 условия: 1) контроль над заболеванием (объективный ответ или стабилизация) при первом назначении МКА-блокаторов PD1 составил 6 мес. и более; 2) лечение 2-й (или последующих линий) более не приносит пользы (отмечается прогрессирование заболевания или непереносимость лечения); 3) состояние пациента по шкале ECOG <= 2 или ожидаемая продолжительность жизни более 3 мес.; 4) имевшиеся ранее нежелательные явления при применении МКА-блокаторов PD1 разрешились (<= 1 степ. по CTCAE v 5.0) И никогда не достигали 4 степ. по CTCAE v 5.0 [494].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4).

- У взрослых 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** [474 - 476]. Режим применения приводится выше (Таблица 16).

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

КонсультантПлюс: примечание.
Нумерация разделов дана в соответствии с официальным текстом документа.

3.4.5. Особенности оценки ответа на лечение МКА-блокаторами PD1 или CTLA4

МКА-блокаторы PD1 или CTLA4 представляют собой принципиально новый класс лекарственных препаратов, эффект которых развивается в результате воздействия на элементы иммунной системы пациента. Сами лекарственные средства не обладают противоопухолевым эффектом, а элиминация опухолевых клеток достигается за счет активации клеток иммунной системы пациента. Это обусловливает особенности развития клинического и радиологического ответа на лечение.

- Всем пациентам с меланомой на фоне лечения МКА-блокаторами PD1 или CTLA4 рекомендуется проводить первоначальную радиологическую оценку ответа на лечение не ранее 12 недель от начала терапии (при отсутствии клинического ухудшения состояния пациента). Повторные исследования проводятся через 8 - 12 недель (при отсутствии клинического ухудшения состояния пациента) [414, 416, 417, 487, 495].

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

- Рекомендуется для оценки ответа на лечение МКА-блокаторами PD1 или CTLA4 использовать модифицированные критерии ответа на лечение, которые допускают появление новых очагов (при отсутствии клинического ухудшения состояния пациента) [495] (Таблица 19).

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

Таблица 19 Сравнение традиционных критериев (на примере RECIST) и критериев оценки ответа на МКА-блокаторы PD1 или CTLA4 (mRECIST или irRC) [495 - 497].

Опухолевый ответ	RECIST	irRC
Полный ответ	Исчезновение всех очагов	Исчезновение всех очагов, в том числе новых
Частичный ответ	Уменьшение суммы максимальных диаметров таргетных очагов более чем на 30% при отсутствии прогрессирования со стороны других очагов поражения либо появления новых	Уменьшение суммы произведений поперечных диаметров таргетных и новых очагов более чем на 30%. Допускается появление новых очагов
Стабилизация	Уменьшение опухолевых образований менее чем на 30% или увеличение не более чем на 20% при отсутствии новых поражений	Уменьшение опухолевых образований менее чем на 30% при отсутствии новых поражений или увеличение не более чем на 20%. Допускается появление новых очагов

Прогрессирование	Увеличение суммы максимальных диаметров таргетных очагов более чем на 20% и/или появление новых очагов	Увеличение суммы произведений поперечных диаметров таргетных и новых очагов более чем на 20%

3.4.6. Длительность лечения МКА-блокаторами PD1 или CTLA4

- Рекомендуется у взрослых применять МКА-блокатор CTLA4 (ипилимумаб**) в режиме ограниченного количества введений - не более 4. В некоторых случаях (при стабилизации заболевания или объективном ответе на лечение более 6 мес., сменившимися прогрессированием заболевания) допускается повторное применение курса лечения ипилимумабом** (также не более 4 введений) [443].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 2).

- Рекомендуется МКА-блокаторы PD1 у взрослых назначать в постоянном режиме до наступления прогрессирования или непереносимости или истечения 2 лет с момента первого цикла терапии с интервалом введения в 2 недели или 4 недели для ниволумаба** в зависимости от режима дозирования, в 3 или 6 недель - для пембролизумаба** и 1 раз в 14 дней для пролголимаба** Продолжение терапии более 2 лет возможно в отдельных клинических ситуациях по решению врачебной комиссии. (см. также раздел 3.4.5 и Таблица 13) [414, 416, 417, 435, 436, 448, 487].

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 2).

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.

3.4.7. Лечение пациентов с особыми формами метастатической меланомы: олигометастатической, местно-распространенной, с метастазами в костях

- 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 [498 - 500].

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: Роль хирургии возрастает в связи с появлением для этой группы пациентов эффективной адъювантной терапии МКА-блокатором PD1 - препаратом ниволумаб**, который в рандомизированном исследовании продемонстрировал увеличение безрецидивной выживаемости в сравнении с наблюдением [352].

- При достижении эффекта от проводимой системной терапии может рассматриваться проведение полных циторедуктивных вмешательств. Проведение неполной циторедукции не рекомендовано [501, 502].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

- 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** [503 - 506].

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарий: данная процедура проводится в отдельных специализированных центрах.

- При обширных по площади поражениях кожи лица (меланома по типу злокачественного лентиго) для взрослых пациентов, не желающих быть подвергнутыми реконструктивно-пластической операции на лице, рекомендуется использование крема #имихимод в качестве средства для уменьшения площади злокачественного лентиго в предоперационном периоде (5 раз в неделю в течение 3 месяцев с использованием 5% крема #имихимод перед иссечением) [507 - 509].

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 2).

- При меланоме по типу злокачественного лентиго 0 стадии для взрослых пациентов, не желающих быть подвергнутыми реконструктивно-пластической операции на лице, рекомендуется использование крема #имихимод в качестве самостоятельного метода лечения (ежедневно в течение 3 месяцев с использованием 5% крема #имихимод) [507 - 509].

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 2).

- При метастазах в регионарных лимфатических узлах и невозможности их хирургического удаления рекомендуется рассмотреть возможность проведения дистанционной лучевой терапии в различных режимах: 50 Гр за 20 фракций в течение 4 недель; 32 Гр за 4 фракции в течение 4 недель [258].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: Также может применяться режим лучевой терапии 30 Гр за 10 фракций в течение 2 нед. [510].

- 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 недель; 20 Гр за 5 фракций за 5 - 7 дней, 24 Гр за 6 фракций в течение 3 нед. [258, 510 - 512].

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств -- 1).

3.4.8. Лечение пациентов с метастазами в головном мозге

Введение: 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 выделен отдельный раздел по тактике ведения пациентов с метастазами в ЦНС.

- 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 [134 - 136, 513 - 515]:

- 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).

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 см3 (V12Гр <= 10 см3). Для любых метастазов меланомы в головном мозге, при которых V12Гр > 10 см3 показано проведение СРТ в режиме гипофракционирования [134 - 136].

- 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) [134].

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 >= 80) и контролем экстракраниального опухолевого процесса. При наличии первично выявленных или рецидивирующих метастазов меланомы в головном мозге целесообразно проводить нейрохирургического 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 [135, 136].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: благоприятный прогноз общей выживаемости определяется наличием у пациентов высокого функционального статуса (индекс Карновского >= 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 >= 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 см3 (V12Гр <= 10 см3).

- 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 нейрохирургии [135, 136, 513].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарии: СРТ в режиме гипофракционирования является оптимальной опцией у пациентов с наличием очагов >= 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 см3 нормальной ткани мозга не должен быть облучен дозой выше 19,2 Гр (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 [135, 136].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: у пациентов с множественными метастазами меланомы в головном мозге, благоприятным прогнозом общей выживаемости (изолированная интракраниальной 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 лептоменингиальными 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), 30 Гр (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 [135, 136].

- 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 [135, 136].

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 [135, 136].

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

Комментарии: неблагоприятный прогноз общей выживаемости определяется наличием у пациентов низкого функционального статуса (индекс Карновского <= 70, или ECOG 3 - 4), прогноз 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) [134].

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 [435].

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

- У взрослых 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 [409, 411].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - 2).

- При наличии мутации V600 в гене BRAF у взрослых 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 [222, 516] (Таблица 12).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 3).

- Взрослым пациентам с мутацией в гене BRAF (с эквивалентом IV M1d стадии и наличии неврологических симптомов) при отсутствии противопоказаний рекомендуется проводить комбинированную иммунную и таргетную терапию МКА-блокаторами PDL1 (атезолизумаб**) и ингибиторами протеинкиназы вемурафенибом** и кобиметинибом** [218]. Режимы применения приведены ниже (Таблица 20).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 3).

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 20. Режимы применения МКА-блокатора PDL1 атезолизумаба** и ИПК вемурафениба** и комбиметиниба** у взрослых.

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни, режим
Атезолизумаб** +	Вемурафениб*	960 мг	Внутрь	Ежедневно	День 1 - 21

вемурафениб** + кобиметиниб** [217, 218, 423, 517]	*	2 раза в день		дни 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.					

- 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 [217, 518] (см. также таблицу 13).

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 4).

- Не рекомендуется проведение стероидной терапии у пациентов с метастазами меланомы в головном мозге без клинических симптомов и проявлений масс-эффекта [57, 519 - 523].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 2).

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** (см. Таблица 21).

- 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/PDl1, или МКА-блокаторами CTLA4) (см. также Таблица 21) [57, 519 - 522, 524].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4).

Таблица 21 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 [520]	#Бевацизумаб **	5 мг/кг массы тела	В/в капельно	1 раз в 14 дней	Длительно (от 4 введений до регресса неврологических симптомов или улучшения рентгенологической картины или явлений непереносимости)
Монотерапия [520]	#Бевацизумаб **	7,5 мг/кг массы тела	В/в капельно	1 раз в 21 дней	Длительно (от 4 введений до регресса неврологических симптомов или улучшения рентгенологической картины или явлений непереносимости)

3.4.9. Конкурентное применение лучевой терапии и системного противоопухолевого лечения

- Поскольку имеются сведения о радиосенсибилизирующем эффекте ИПК BRAF и MEK в случаях выраженной висцеральной токсичности при их одновременном применении с лучевой терапией, рекомендуется всем пациентам с меланомой прервать прием ИПК BRAF или MEK:

- не менее чем за 3 дня до начала лучевой терапии и возобновить не ранее чем через 3 дня после окончания фракционированной лучевой терапии;

- как минимум за 1 день до начала стереотаксической радиохирургии (или радиотерапии) и возобновить через 1 день после ее завершения [525 - 528].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

- В настоящее время не существует убедительных данных, свидетельствующих об ухудшении переносимости лечения при одновременном проведении лучевой терапии и терапии МКА-блокаторами PD1 или CTLA4. Анализ результатов представленных исследований показал, лучевая терапия рекомендуется совместно с терапией МКА-блокаторами PD1 или CTLA4 без потери эффективности и повышения частоты нежелательных реакций [525, 528 - 530].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 3).

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

- Рекомендуется взрослым пациентам после полного (R0) удаления отдаленных метастазов меланомы кожи или метастазов меланомы без выявленного первичного очага (в мягкие ткани, легкие, головной мозг и др.) в течение 3 мес. после хирургического лечения при отсутствии противопоказаний проводить адъювантную терапию ниволумабом** по схеме ниволумаб** 3 мг/кг каждые 2 нед. в/в капельно 12 месяцев) (УУР A, УДД 2) или ниволумаб** 240 мг каждые 2 нед. в/в капельно 12 месяцев, или ниволумаб** 480 мг в/в каждые 4 нед. 12 месяцев (УУР C УДД 5) [352, 368, 369, 434, 531, 532].

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 2) - для 3 мг/кг каждые 2 нед. в/в капельно 12 месяцев.

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5) - для 240 мг каждые 2 нед. в/в капельно 12 месяцев и 480 мг в/в каждые 4 нед. 12 месяцев.

- Рекомендуется взрослым 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 [533, 534]. Режим применения приведен ниже (Таблица 22).

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 2).

Таблица 22. 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	1 раз в 21 день	суммарно не более 4 введений

		минут		
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	в/в капельно 30 минут	1 раз в 21 день	до 12 месяцев с момента начала адъювантной терапии

3.4.11. Подходы к лечению метастатической и нерезектабельной меланомой кожи (IIIC/D нерезектабельная - IV) у лиц моложе 18 лет.

Введение: терапия метастатической и нерезектабельной меланомы кожи пациентов детского возраста изучена недостаточно: в виду редкости данной болезни у детей крупных рандомизированных исследований современных противоопухолевых препаратов у этой категории пациентов не проводилось. Рабочая группа по разработке и пересмотру клинических рекомендаций рекомендует участие пациентов моложе 18 лет в клинических исследованиях. Ряд лекарственных препаратов изучалась в небольших не рандомизированных исследованиях или имеются отдельные клинические наблюдения их применения, что стало основой для их включения в клинические рекомендации (см. Таблица 23). При наличии противопоказаний к применению данных лекарственных препаратов или их неэффективности, возможно назначение иной противоопухолевой терапии (в соответствии с рекомендациями для взрослых пациентов) консилиумом врачей по жизненным показаниям.

- У пациентов детского возраста с метастатической и нерезектабельной меланомой кожи рекомендуется проводить системное противоопухолевое лечение, информируя пациента (и/или его родителей, законных представителей) о потенциальных преимуществах и ограничениях данного метода лечения (см. Таблица 23) [214, 535 - 541].

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

Комментарий: к настоящему времени ответы на лечение были зарегистрированы при применении #ипилимумаба** в монотерапии, и #ниволумаба** в монотерапии, #дакарбазина** в монотерапии. Эти лекарственные препараты должны быть рассмотрены как препараты первой линии.

Таблица 23. Режимы назначения противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов моложе 18 лет с метастатической и нерезектабельной меланомой (для всех режимов УУР С, УДД 4).

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни, режим	Особые условия	Минимальный возраст, в котором есть опыт применения	ссылка	УДД / УРР
МКА-блокаторы PD1 или CTLA4	#Пембролизумаб**	2 мг/кг массы тела	в/в капельно	День 1, инфузия 30 мин.	Цикл 21 день	Вне зависимости от мутации в гене BRAF	С 6 месяцев	[536]	4/C
	#Ипилимумаб**	3 мг/кг массы тела	в/в капельно	День 1, инфузия 90 мин.	Цикл 21 день, максимум 4 цикла	Вне зависимости от мутации в гене BRAF	С 2 лет	[535, = 371	4/C
	#Ниволумаб**	3 мг/кг массы тела	в/в капельно	День 1, инфузия 60 мин.	Цикл 14 дней	Вне зависимости от мутации в гене BRAF	Менее 6 мес.	[553]	4/C
ИПК BRAF	#Вемурафениб**	375 мг/м2 - 960 мг 2 раза в день	внутрь	Ежедневно	Длительно	Только у пациентов с активирующей мутацией в гене BRAF	С 3 лет	[214, 539, 540]	4/C
Химиотерапия	#Дакарбазин**	250 мг./м2	в/в	День 1 - 5	Цикл 21 день	Вне зависимост	С 5 мес.	[541]	4/C

						и от мутации в гене BRAF			

Комментарий: #Пембролизумаб** (анти-PD1) был изучен в рамках II фазы (исследование KEYNOTE 051) [536]. В исследование было включено 155 пациентов в возрасте от 6 мес. до 17 лет с меланомой или PDL+ солидными опухолями и лимфомой, среди которых было 8 пациентов (5%) с меланомой. Не было зарегистрировано ни одного объективного ответа среди 8 пациентов, которые были включены. Возможно, это обусловлено тем, что 4 пациента были в возрасте 3 лет или младше, что еще раз подчеркивает различия меланомы в этой возрастной группе от меланомы подростков, которая по своим биологическим характеристикам близка к меланоме кожи взрослых.

#Ипилимумаб** (анти-CTLA4) был исследован у детей в возрасте 2 - 18 лет и 12 - 18 лет, с метастатической или неоперабельной формой, было включено 12 пациентов, #ипилимумаб** 3 мг/кг (n = 4) и ипилимумаб 10 мг/кг (n = 8). При сроке наблюдения более года #ипилимумаб** демонстрировал результаты схожие с результатами терапии у взрослых. Частота нежелательных явлений 3 и 4 степени - 1 случай при дозе 3 мг/кг и 5 случаев при дозе 10 мг/кг, соответственно [535, 537].

Ингибиторы BRAF также не были хорошо изучены у детей. Исследование I фазы (BRIM-P) включало 6 пациентов в возрасте 12 - 17 лет с метастатической меланомой с мутацией в гене BRAF. Сравнивалось два дозовых режима #вемурафениб ** 720 мг x 2 раза в день внутрь vs 960 мг x 2 раза в сутки внутрь [214]. Исследователи заключили, что эффективная и переносимая доза не определена в виду малой выборки пациентов, объективных ответов зарегистрировано не было [214]. Однако, положительные результаты использования комбинированной таргетной терапии при лечении детей с глиомой с мутацией в гене BRAF [542, 543] позволяют высказаться в пользу назначения комбинированной таргетной терапии у детей с меланомой кожи и с мутацией в гене BRAF. Особенно это касается меланомы кожи подростков, которая наиболее близка к меланоме кожи взрослых, хотя в исследованиях ранних фаз была показана переносимость #дабрафениба** у детей младше 12 лет в дозе 3,75 - 5,25 мг/кг/сут. [543].

Любые другие препараты, положительно зарекомендовавшие себя при лечении взрослых больных меланомой, могут быть использованы в детской практике только после проведения консилиума в федеральном центре и по решению врачебной комиссии.

3.5 Обезболивание

Принципы обезболивания и оптимального выбора противоболевой терапии у пациентов меланомой с хроническим болевым синдромом соответствуют принципам обезболивания, изложенным в клинических рекомендациях "Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи" [544].

3.6. Сопутствующая терапия у больных меланомой кожи

3.6.1. "Принципы профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты при лекарственном лечении

меланомы кожи изложены в методических рекомендациях "ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТОШНОТЫ И РВОТЫ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ" [545].

3.6.2. Принципы лечения и профилактики костных осложнений

у пациентов с меланомой кожи изложены в методических рекомендациях "ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОСТЕОМОДИФИЦИРУЮЩИХ АГЕНТОВ (ОМА) ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ

НОВООБРАЗОВАНИЯХ" [546].

3.6.3. "Принципы профилактики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений

у пациентов с меланомой кожи соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО УПРАВЛЕНИЮ ИММУНООПОСРЕДОВАННЫМИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ ЯВЛЕНИЯМИ" [547].

3.6.4. Принципы профилактики и лечения инфекционных осложнений и фебрильной нейтропении

у пациентов с меланомой кожи соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ" [548].

3.6.5. Принципы профилактики и лечения гепатотоксичности

у пациентов с меланомой кожи соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ" [549].

3.6.6. Принципы профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений

у пациентов с меланомой кожи соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ" [550].

3.6.7. Принципы профилактики и лечения кожных осложнений

у пациентов с меланомой кожи соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ЛЕКАРСТВЕННУЮ ТЕРАПИЮ" [551].

3.6.8. Принципы нутритивной поддержки

у пациентов с меланомой кожи соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ" [552].

3.6.9. Принципы профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений

у пациентов с меланомой кожи соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ" [553].

3.6.10. Принципы профилактики и лечения нефротоксичности

у пациентов с меланомой кожи соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ" [554].

3.6.11. Принципы профилактики и лечения последствий экстравазации лекарственных препаратов

у пациентов с меланомой кожи соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПОСЛЕДСТВИЙ ЭКСТРАВАЗАЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ" [555].

3.7 Диетотерапия.

- К настоящему моменту не получены сколько-нибудь надежные сведения о влиянии пищевого поведения на риск заболеть меланомой кожи, меланомой иных локализаций или на риск рецидива или прогрессирования этого заболевания у лиц с уже установленным диагнозом. Имеются противоречивые сведения о том, что диета, состоящая из продуктов, богатых витамином D и каротиноидами, а также снижение потребления алкоголя, могут быть связаны со снижением риска развития меланомы В этой связи не рекомендованы какие-либо изменения в привычном рационе пациентов, если только они не продиктованы необходимостью коррекции ко-морбидных состояний или купирования или профилактики осложнений проводимого лечения (хирургического, лекарственного или лучевого) [556].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 4).

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

В настоящее время для большинства видов медицинской реабилитации отсутствуют клинические исследования с участием пациентов с меланомой. Данные рекомендации сделаны на основании того, что во многих исследованиях, в том числе мета-анализах (Steffens, D et al 2018 и др.) и систематических обзорах (Nicole L. Stout et al, 2017 и R. Segal et al, 2017 и др.) доказано, что различные виды медицинской реабилитации значительно ускоряют функциональное восстановление, сокращают сроки пребывания в стационаре после операции и снижают частоту развития осложнений и летальных исходов у пациентов с другими злокачественными новообразованиями.

4.1. Предреабилитация

- Рекомендуется проведение предреабилитации всем пациентам с меланомой кожи в целях ускорения функционального восстановления, сокращения сроков пребывания в стационаре после операции, снижения частоты развития осложнений и летальных исходов на фоне лечения меланомы. Предреабилитация включает физическую подготовку (ЛФК), психологическую и нутритивную поддержку, информирование пациентов [557].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: Рекомендуется советовать пациенту увеличить физическую активность за 2 недели до операции в целях снижения сроков пребывания в стационаре и риска развития послеоперационных осложнений, а также повышения качества жизни в послеоперационном периоде [558].

4.2. Реабилитация при хирургическом лечении

4.2.1. Первый этап реабилитации

- Рекомендуется мультидисциплинарный подход при проведении реабилитации взрослых пациентов в онкодерматологии с включением двигательной реабилитации,

психологической поддержки, работы со специалистами по трудотерапии (инструкторами по трудовой терапии) [559].

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

- Рекомендуется раннее начало восстановительного лечения у взрослых пациентов, поскольку оно улучшает функциональные результаты после операций в онкодерматологии [560].

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

- Рекомендуется комплекс ЛФК в каждом конкретном случае разрабатывать индивидуально, исходя из особенностей и объема операции у детей [561].

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

- Рекомендуется назначение всем пациентам медицинского массажа (исключая оперированную анатомическую зону) в раннем послеоперационном периоде, поскольку медицинский массаж повышает тонус мышц, улучшает заживление послеоперационной раны, уменьшает болевой синдром и отек, способствует профилактике тромботических осложнений [562].

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

- Рекомендуется взрослым пациентам применение пневмокомпрессии для профилактики послеоперационных отеков [563].

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

- Рекомендуется применение взрослым пациентам кинезиологического тейпирования для лечения и профилактики послеоперационных отеков, что сопоставимо по эффекту с применением прессотерапии [563].

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

- Рекомендуется у взрослых пациентов сочетать лечение положением, ЛФК, криотерапию на область операции, медицинский массаж, электротерапию в целях обезболивания [564].

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

- Рекомендуется у взрослых пациентов постепенно расширять объем ЛФК. При появлении возможности активного отведения разрешается полная нагрузка на оперированную конечность [560].

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

4.2.2. Второй этап реабилитации

- Рекомендовано у взрослых пациентов использовать методики, направленные на мобилизацию рубцов для профилактики формирования грубых рубцовых изменений, в том числе в глубоких слоях мягких тканей: глубокий медицинский массаж, упражнения на растяжку, ультразвуковую терапию с целью размягчения рубцовых изменений [565].

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

- Рекомендуется у взрослых пациентов при возникновении лимфедемы проводить

полную противоотечную терапию, включающую мануальный лимфодренаж (медицинский массаж нижней или верхней конечности), ношение компрессионного трикотажа, выполнение комплекса ЛФК, уход за кожей [566].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

- Рекомендуется у взрослых пациентов в сочетании с полной противоотечной терапией применение перемежающей пневмокомпрессии, длящейся не менее 1 ч с давлением в камерах 30 - 60 мм рт.ст. [566].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

- Рекомендуется у взрослых пациентов в сочетании с полной противоотечной терапией применение низкоинтенсивной лазеротерапии [567].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

4.2.3. Третий этап реабилитации

- Рекомендуется у взрослых пациентов выполнение и постепенное расширение комплекса ЛФК с включением аэробной нагрузки, что улучшает результаты комбинированного лечения злокачественных новообразований и качество жизни [568].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

- Рекомендован у взрослых пациентов медицинский массаж для улучшения качества жизни, уменьшения болевого синдрома, слабости [569].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

4.3. Реабилитация при химиотерапии

- Рекомендуется у взрослых пациентов раннее начало физических нагрузок на фоне химиотерапии, что помогает профилактике мышечной слабости, гипотрофии, снижения толерантности к физической нагрузке [570].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

- Рекомендуется у взрослых пациентов применение аэробной нагрузки на фоне химиотерапии, что повышает уровень гемоглобина, эритроцитов и снижает длительность лейко- и тромбоцитопении, а также повышает вероятность завершить запланированный курс химиотерапии [571, 572].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

- Рекомендуется взрослым пациентам проведение ЛФК на фоне химиотерапии, что позволяет уменьшать слабость и депрессию. Сочетание ЛФК с психологической поддержкой в лечении слабости и депрессии на фоне химиотерапии более эффективно, чем только медикаментозная коррекция [573].

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 1).

- Рекомендуется взрослым пациентам индивидуально подбирать объем и интенсивность ЛФК на фоне химиотерапии, исходя из степени слабости (легкая, средняя, тяжелая), и увеличивать интенсивность ЛФК при улучшении общего состояния [570].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

- Рекомендуется взрослым пациентам сочетание аэробной нагрузки и силовой для управления побочными эффектами лечения, повышения толерантности к лечению [570].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

- Рекомендуется взрослым пациентам проведение курса медицинского массажа в течение 6 недель после начала химиотерапии, что уменьшает слабость на фоне комбинированного лечения [574].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

- Рекомендуется пациентам взрослым проводить упражнения на тренировку баланса, что более эффективно для коррекции полинейропатии, чем сочетание упражнений на выносливость и силовых упражнений [575].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

- Рекомендуется взрослым пациентам назначать 6-недельный курс ходьбы (теренного лечения) пациентам с меланомой кожи или слизистых и полинейропатией, вызванной токсическим воздействием химиотерапии, как часть общего комплекса реабилитации с целью контроля клинических проявлений полинейропатии [576].

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 2).

- Рекомендуется взрослым пациентам низкочастотная магнитотерапия в лечении периферической полинейропатии на фоне химиотерапии [577].

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 2).

- Рекомендуется взрослым пациентам чрескожная короткоимпульсная электростимуляция в течение 20 минуты в день 4 недель для лечения полинейроватии на фоне химиотерапии [578].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 3).

- Рекомендуется взрослым пациентам низкоинтенсивная лазеротерапия в профилактике мукозитов полости рта на фоне химиотерапии [579].

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 1).

- Рекомендуется взрослым пациентам использование систем охлаждения кожи головы (аппарата для профилактики алопеции при химиотерапии), что обеспечивает профилактику алопеции на фоне химиотерапии [580].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

4.4. Реабилитация при лучевой терапии

- Рекомендуется взрослым пациентам выполнение комплекса ЛФК (аэробной нагрузки в сочетании с силовой) на фоне лучевой терапии, что позволяет проводить профилактику слабости и улучшает качество жизни у на фоне лучевой терапии [581].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

- Рекомендуется взрослым пациентам проведение комплекса ЛФК, что увеличивает плотность костной ткани и выносливость пациента на фоне лучевой терапии в первую очередь у пациентов с костными метастазами [582].

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 2).

- Рекомендуется взрослым пациентам через 3 дня после начала лучевой терапии подключить низкоинтенсивную лазеротерапию на 3 дня в неделю для профилактики лучевого дерматита [583].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

4.5. Принципы психологической реабилитации пациентов со злокачественными новообразованиями кожи.

- Рекомендуется у взрослых пациентов выполнять информирование пациентов о заболевании, психических реакциях; зоне ответственности в процессе лечения; способах коммуникации с родственниками, медицинским персоналом; способах получения дополнительной информации о своем заболевании или состоянии; способах получения социальной поддержки, что приводит к улучшению качества жизни и исхода заболевания [584 - 586].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

- Рекомендуется у взрослых пациентов добиваться комбинированного эффекта совладающего поведения и воспринимаемой социальной поддержки, что приводит к меньшему количеству навязчивых и избегающих мыслей до лечения и обеспечивает лучшую психологическую адаптацию пациента через 1 месяц после лечения [587, 588].

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 3).

- Рекомендуются взрослым пациентам психообразовательные мероприятия и психологическая поддержка (самодиагностика патологических психических реакций; способы совладания со стрессом; отслеживание взаимовлияния психических реакций и физического состояния), что может рассматриваться как основной механизм трансформации стрессовых событий в личный опыт, способствующий социальной и психической адаптации в условиях заболевания и лечения [589, 590].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: чаще всего в научных исследованиях в рамках онкопсихологии встречаются 3 стиля совладания среди пациентов с меланомами:

1. активное поведенческое преодоление эмоциональных, физических и социальных трудностей, ассоциированных с заболеванием и лечением;

2. активно-познавательное преодоление, включающее в себя отношение, убеждения и размышления о заболевании;

3. преодоление избегания, включающее попытки активного избегания проблем или косвенного снижения эмоционального напряжения с помощью отвлечения внимания.

В целом, исследования показывают, что пациенты, которые используют активные (проблемно-ориентированные) стратегии выживания, демонстрируют лучшую адаптацию к заболеванию, чем те, кто использует пассивные или избегающие стили выживания [591 - 594].

Пациенты, которые использовали активно-поведенческие методы преодоления трудностей, сообщали о более высоком уровне самооценки и энергии, меньшем количестве физических симптомов и снижении раздражительности и астенизации [595,

596].

В противоположность этому, у пациентов с меланомой на ранних стадиях была продемонстрирована положительная корреляция между методами преодоления избегания и тревожностью, депрессией, растерянностью и нестабильным фоном настроения [591, 595 - 597].

Boesen et al. продемонстрировали, что структурированные вмешательства, предлагающие психо-образовательную поддержку, способствуют снижению дистресса и расстройств настроения, приводят к более активному использованию стратегий выживания среди пациентов с меланомой [598, 599].

- Рекомендуется проводить взрослым пациентам прицельные психокоррекционные мероприятия психических реакций, ассоциированных с меланомой (реакции по астено-тревожно-депрессивному типу, нарциссические реакции, реакции в рамках ПТС, социальная изоляция), что приводит к уменьшению тревожности, расстройств, связанных со здоровьем, а также с положительным изменениям в борьбе с болезнью [600].

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 3).

Комментарий: Результаты психокоррекционных мероприятий демонстрируют низкий уровень депрессии, спутанности сознания, астенизации, апатии и общего снижения фона настроения среди пациентов с меланомой [591]. Также многие исследования демонстрируют положительное влияние вмешательства на функции иммунной системы, в том числе увеличение некоторых типов естественных киллеров (NK) и увеличение потенциала NK-клеток в борьбе с опухолями [596]. За 5 лет наблюдения данные исследователи смогли показать, что психологические и биологические изменения, в свою очередь, были связаны с показателями рецидивов и выживаемости [595].

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1. Профилактика

- Всем людям 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 [601 - 605].

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 2).

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.

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), ранее выявление 2-х опухолей (в частности, новых меланом), а

также психосоциальную поддержку пациентов.

- 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 [601 - 605].

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 2).

- Всем пациентам с ранее установленным диагнозом "меланома кожи" рекомендуется проводить регулярное самообследование кожных покровов и периферических лимфатических узлов и своевременно обращаться к врачу при выявлении каких-либо отклонений [606 - 608].

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств - 3).

В таблице 21 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 21. 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
IIC - 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

1. Наблюдение за пациентами с очень низким риском прогрессирования заболевания (стадия 0 - IA).

- Рекомендованы физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов каждые 6 месяцев в течение 3 лет, затем ежегодно 10 лет наблюдения. Проведение инструментального обследования рекомендуется только по показаниям - в соответствии с рекомендациями, данными в подразделе "Инструментальные диагностические исследования" [54, 609].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

2. Пациенты с низким риском прогрессирования (IB - IIB стадии).

- Рекомендованы физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов каждые 6 месяцев в течение 5 лет, затем ежегодно 10 лет наблюдения, УЗИ регионарных лимфатических узлов в течение 3 лет [54, 609].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 5).

3. Пациенты с высоким риском прогрессирования заболевания (IIC - III стадии и IV стадия после удаления солитарных метастазов).

- Рекомендованы физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов каждые 3 месяца в течение 3 лет, затем каждые 6 месяцев до 10 лет наблюдения, УЗИ регионарных лимфатических узлов каждые 3 месяца в течение 3 лет, затем каждые 6 месяцев до 10 лет наблюдения, лучевая диагностика (КТ органов грудной клетки, КТ или МРТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием или ПЭТ/КТ в режиме всего тела с фтордезоксиглюкозой) каждые 6 месяцев до 5 лет наблюдения [126, 127, 610].

Уровень убедительности рекомендаций - B (уровень достоверности доказательств -3).

- У пациентов с впервые выявленными отдаленными метастазами рекомендуется выполнение МРТ головного мозга с в/в контрастированием для исключения метастатического поражения головного мозга [128, 136 - 138, 140].

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 2).

- Рекомендуется семейное генетическое консультирование при FAMMM-синдроме (синдром семейных множественных атипичных невусов и меланомы), пигментной ксеродерме, нейрокожном меланозе [611 - 617].

Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств - 4).

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", организуется и оказывается:

1. в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти;

2. в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, утверждаемыми уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями

3. на основе настоящих клинических рекомендаций;

4. с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-онкологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной онкологической помощи, а при его отсутствии в первичном онкологическом кабинете, поликлиническом отделении онкологического диспансера (онкологической больницы).

При подозрении или выявлении у пациента онкологического заболевания врачи-терапевты, врачи терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной онкологической помощи, а при отсутствии в первичный онкологический кабинет, поликлиническое отделение онкологического диспансера (онкологической больницы) для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, поликлиническом отделении онкологического диспансера (онкологической больницы) должна быть проведена не позднее 3 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи врач-онколог первичного онкологического кабинета или поликлинического отделения онкологического диспансера (онкологической больницы организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также организует 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) биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований пациент направляется врачом-онкологом в онкологический диспансер (онкологическую больницу) или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями.

Срок выполнения патологоанатомических исследований, необходимых для гистологической верификации злокачественных новообразований не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления биопсийного (операционного) материала в патологоанатомическое бюро (отделение).

Сроки проведения диагностических инструментальных и лабораторных исследований в случае подозрения на онкологическое заболевание не должны превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации, 7 рабочих дней со дня назначения исследований.

Диагноз онкологического заболевания устанавливается врачом-специалистом на основе результатов диагностических исследований, включающих в том числе проведение цитологической и (или) гистологической верификации диагноза, за исключением случаев, когда взятие биопсийного и (или) пункционного материала не представляется возможным.

Врач-онколог (врач детский онколог) центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета) направляет пациента в онкологический диспансер (онкологическую больницу) или иную медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, в том числе подведомственную федеральному органу исполнительной власти (далее - федеральная медицинская организация), для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания), определения тактики лечения, а также в случае наличия медицинских показаний для оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

В сложных клинических случаях для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания) в целях проведения оценки, интерпретации и описания результатов

врач-онколог (врач детский онколог) организует направление:

- цифровых изображений, полученных по результатам патоморфологических исследований, в патолого-анатомическое бюро (отделение) четвертой группы (референс-центр) путем информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;

- цифровых изображений, полученных по результатам лучевых методов исследований, в дистанционный консультативный центр лучевой диагностики, путем информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;

- биопсийного (операционного) материала для повторного проведения патоморфологических, иммуногистохимических, и молекулярно-генетических исследований: в патолого-анатомическое бюро (отделение) четвертой группы (референс-центр), а также в молекулярно-генетические лаборатории для проведения молекулярно-генетических исследований.

Тактика лечения устанавливается консилиумом врачей, включающим врачей-онкологов, врачей детских онкологов (в случае пациента моложе 18 лет), врача-радиотерапевта, врача-нейрохирурга (при опухолях нервной системы) медицинской организации, в составе которой имеются отделения хирургических методов лечения злокачественных новообразований, противоопухолевой лекарственной терапии, радиотерапии (далее - онкологический консилиум), в том числе онкологическим консилиумом, проведенным с применением телемедицинских технологий, с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Диспансерное наблюдение врача-онколога (врача детского онколога в случае пациента моложе 18 лет) за пациентом с выявленным онкологическим заболеванием устанавливается и осуществляется в соответствии с порядком диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями.

С целью учета информация о впервые выявленном случае онкологического заболевания направляется в течение 3 рабочих дней врачом-онкологом медицинской организации, в которой установлен соответствующий диагноз, в онкологический диспансер или организацию субъекта Российской Федерации, исполняющую функцию регистрации пациентов с впервые выявленном злокачественным новообразованием, в том числе с применением единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения. В случае подтверждения у пациента наличия онкологического заболевания информация об уточненном диагнозе направляется из онкологического диспансера или организации субъекта Российской Федерации, исполняющей функции регистрации пациентов с впервые выявленном злокачественным новообразованием, в медицинскую организацию, осуществляющую диспансерное наблюдение пациента

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь взрослому населению при онкологических заболеваниях, оказывается по медицинским показаниям, предусмотренным положением об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Специализированная, за исключением высокотехнологичной, медицинская помощь в медицинских организациях, подведомственных федеральным органам исполнительной власти, оказывается по медицинским показаниям, предусмотренным пунктом 5 порядка направления пациентов в медицинские организации и иные организации,

подведомственные федеральным органам исполнительной власти, для оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи, предусмотренного в приложении к положению об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. (Пункт 5: для получения специализированной медицинской помощи в плановой форме выбор федеральной медицинской организации осуществляется по направлению лечащего врача.) В случае если в реализации Программы принимают участие несколько федеральных медицинских организаций, оказывающих специализированную медицинскую помощь при заболеваниях, состояниях (группе заболеваний, состояний), соответствующих заболеваниям, состояниям (группе заболеваний, состояний) пациента, лечащий врач обязан проинформировать пациента (законного представителя пациента) о возможности выбора федеральной медицинской организации, в том числе о возможных сроках ожидания специализированной медицинской помощи, которые могут превышать сроки ожидания, установленные программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Сроки ожидания оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи не должны превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации, 7 рабочих дней.

При наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний для проведения медицинской реабилитации врач-онколог организует ее проведение в соответствии с порядком организации медицинской реабилитации взрослых.

При наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний к санаторно-курортному лечению врач-онколог организует его в соответствии порядком организации санаторно-курортного лечения.

Паллиативная медицинская помощь пациенту с онкологическими заболеваниями оказывается в соответствии с положением об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья.

При подозрении и (или) выявлении у пациента онкологического заболевания в ходе оказания ему скорой медицинской помощи его переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме являются:

1. наличие осложнений онкологического заболевания, требующих оказания ему специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;

2. наличие осложнений лечения онкологического заболевания (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, лекарственная терапия и т.д.), требующих оказания ему специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме.

Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме являются:

1. необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических

медицинских вмешательств, а также проведение эндоскопических исследований при невозможности выполнить их амбулаторно, требуют последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;

2. наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, в том числе контактная, дистанционная и другие виды лучевой терапии, лекарственная терапия и др.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показаниями к выписке пациента из медицинской организации являются:

1. завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;

2. отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую помощь;

3. в случаях несоблюдения пациентом предписаний или правил внутреннего распорядка лечебно-профилактического учреждения, если это не угрожает жизни пациента и здоровью окружающих;

4. необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами-специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

Показания для направления пациента в другую медицинскую организацию:

- исполнение клинических рекомендаций призвано максимально повысить качество оказываемой медицинской помощи пациентам в различных клинических ситуациях. Если в медицинской организации отсутствует возможность проводить рекомендуемый объем медицинской помощи (например, отсутствует возможность проведения процедуры биопсии сторожевого лимфатического узла), рекомендуется воспользоваться системой маршрутизации в федеральные центры, имеющие соответствующую оснащенность и кадры;

- с учетом редкости данной патологии, все случаи меланомы кожи у детей в возрасте 17 лет и моложе рекомендуется направлять на консультацию очно или посредством телемедицинских технологий для получения второго мнения относительно прижизненного патологоанатомического диагноза в референсный центр;

- всех пациентов с врожденными крупными и гигантскими невусами кожи в возрасте 17 лет и моложе рекомендуется направлять на консультацию очно или посредством телемедицинских технологий в федеральный центр для принятия решения об индивидуальной тактике дальнейшего лечения или наблюдения;

- клинические рекомендации не позволяют описать все многообразие реальной клинической практики и охватывают лишь наиболее частые и типовые клинические ситуации. Если практикующий врач или медицинская организация сталкивается с

клинической ситуацией, не имеющей соответствующего отражения в настоящей клинической рекомендации (нетипичное течение болезни, необходимость начала противоопухолевой терапии при выявлении противопоказаний к ней, прогрессирование на фоне применения рекомендуемых видов лечения и т.д.), рекомендуется воспользоваться системой телемедицинских консультаций или маршрутизации в национальные медицинские исследовательские центры для уточнения тактики лечения;

- выявление или обострение сопутствующей патологии, не относящейся к профилю онкологического учреждения, которая препятствует проведению данного этапа лечения требует маршрутизации в профильные медицинские организации.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Известные прогностические факторы при меланоме кожи, которые рекомендуется регистрировать, приведены в табл. 22.

Таблица 22. Прогностические факторы при меланоме кожи (по классификации TNM 8-го пересмотра) [359].

Категория факторов	Прогностические факторы		
Ассоциированные с опухолью	Ассоциированные с пациентом	Ассоциированные с окружающей средой	
Необходимые для оценки	Толщина опухоли, митотический индекс, изъязвление, распространенность метастатической болезни	Лимфоцитарный инфильтрат, регрессия	Прием лекарственных препаратов, особенно иммуносупрессоров
Дополнительные	Лимфоваскулярная инвазия, периневрального распространение	Локализация первичной опухоли, семейная история, иммунодефицит, пол, возраст (у женщин и пациентов молодого возраста более благоприятный прогноз)	Солнечные ожоги в анамнезе, посещение соляриев
Новые и перспективные	Молекулярные: мутации, экспрессия генов, протеомика, микро-РНК	Иммуногенетика, другие характеристики иммунного ответа пациента	

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества медицинской помощи приведены в табл. 23.

Таблица 23. Критерии оценки качества медицинской помощи.

N п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено УЗИ регионарных лимфатических узлов (при установлении диагноза для всех стадий)	Да/Нет
2.	Выполнено УЗИ органов малого таза и/или КТ органов малого таза и/или МРТ органов малого таза (при установлении диагноза для стадии IIA - IV)	Да/Нет
3.	Выполнена рентгенография органов грудной клетки и/или КТ органов грудной клетки (при установлении диагноза для стадии IIA - IV)	Да/Нет
4.	Выполнено УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и/или КТ органов брюшной полости, и/или МРТ органов брюшной полости (при установлении диагноза для стадии IIB - IV)	Да/Нет
5.	Выполнен хирургический отступ не менее 1 см и не более 2 см при первичной инвазивной меланоме кожи (при хирургическом вмешательстве)	Да/Нет
6.	Дана рекомендация по проведению биопсии сторожевого лимфатического узла пациентам с толщиной меланомы кожи по Бреслоу более 0,8 мм	Да/Нет
7.	Выполнена химиотерапия и/или иммунотерапия, и/или таргетная терапия и/или лучевая терапия при наличии морфологической верификации диагноза (при наличии показаний к проведению химиотерапии и/или иммунотерапии и/или таргетной терапии, и/или лучевой терапии)	Да/Нет
8.	Выполнена дозиметрическая верификация рассчитанного плана (при лучевой терапии)	Да/Нет
9.	Выполнена МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием при впервые выявленной IV стадии не позднее 30 дней от момента установления диагноза метастатической меланомы (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
10.	Выполнена морфологическая верификация диагноза до начала лечения, за исключением случаев явной клинической картины опухоли кожи и случаев экстренной хирургии	Да/Нет
11.	Выполнена оценка риска прогрессирования у пациентов с I - III стадией заболевания в соответствии с классификацией AJCC/UICC TNM 8	Да/Нет
12.	Сделано назначение на молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене BRAF в биопсийном материале (при отрицательном результате - молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене KIT в биопсийном (операционном)	Да/Нет

	материале) в случае метастатической болезни (III и IV стадия или эквивалент), если ранее тест не выполнялся	
13.	Даны рекомендации по проведению адъювантной терапии у пациентов после хирургического лечения по поводу меланомы кожи высокого риска в соответствии с настоящими рекомендациями	Да/Нет
14.	Наличие консультации врача-онколога, врача-нейрохирурга и/или врача-радиотерапевта у пациента с метастатическим поражением головного мозга	Да/Нет
15.	Наличие назначений на терапию МКА-блокаторами PD1 и/или CTLA4, ИПК BRAF или BRAF в комбинации с ИПК MEK при отсутствии противопоказаний у пациентов с метастатической меланомой или нерезектабельной и наличием мутации V600 в гене BRAF в соответствии с настоящими рекомендациями	Да/Нет
16.	Наличие назначений на терапию МКА-блокаторами PD1 и/или CTLA4 при отсутствии противопоказаний у пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой без мутации V600 в гене BRAF	Да/Нет
17.	Выполнение патолого-анатомического исследования биопсийного или операционного материала с указанием толщины первичной опухоли по Бреслоу, наличие или отсутствие изъязвления, оценки расстояния от всех (латеральных и глубокого) краев резекции до ближайшего края опухоли (у пациентов, получивших хирургическое лечение по поводу первичной меланомы кожи)	Да/Нет
18.	Выполнение патолого-анатомического исследования биопсийного или операционного материала с указанием количества удаленных лимфатических узлов, количества метастатически пораженных лимфатических узлов и характера поражения метастатических узлов (конгломераты, прорастание капсулы) (у пациентов, получивших хирургическое лечение в объеме регионарной лимфаденэктомии)	Да/Нет
19.	Выполнение патолого-анатомического исследования биопсийного или операционного материала при окраске гематоксилином и эозином и иммуногистохимического исследования (при отсутствии признаков опухоли на уровне световой микроскопии) сторожевого лимфатического узла (узлов) с указанием количества удаленных лимфатических узлов, количества метастатически пораженных лимфатических узлов и характера поражения метастатических узлов (рамзера микрометастазов при их выявлении) (у пациентов, получивших хирургическое лечение в объеме биопсии сторожевого лимфатического узла (узлов))	Да/Нет
20.	Начат 1-й курс системного противоопухолевого лечения (таргетной терапии, иммунотерапии, химиотерапии) не позднее 30-го дня от выявления метастатической болезни (при	Да/Нет

	отсутствии противопоказаний)	
21.	Выполнение 1-го курса адъювантной терапии не позднее 12 нед. от хирургического лечения (у пациентов, которым показано проведение адъювантной терапии, при условии отсутствия послеоперационных осложнений и отсутствия противопоказаний)	Да/Нет

Список литературы

1. Clark W.H., Jr., Elder D.E., Guerry D. t., Epstein M.N., Greene M.H., Van Horn M. A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma//Hum Pathol. - 1984. - Т. 15, N 12. - С. 1147 - 65.

2. Plonka P.M., Passeron T., Brenner M., Tobin D.J., Shibahara S., Thomas A., Slominski A., Kadekaro A.L., Hershkovitz D., Peters E., Nordlund J.J., Abdel-Malek Z., Takeda K., Paus R., Ortonne J.P., Hearing V.J., Schallreuter K.U. What are melanocytes really doing all day long...?//Exp Dermatol. - 2009. - Т. 18, N 9. - С. 799 - 819.

3. Fitzpatrick T.B. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI//Arch Dermatol. - 1988. - Т. 124, N 6. - С. 869 - 71.

4. Dubin N., Pasternack B.S., Moseson M. Simultaneous assessment of risk factors for malignant melanoma and non-melanoma skin lesions, with emphasis on sun exposure and related variables//Int J Epidemiol. - 1990. - Т. 19, N 4. - С. 811 - 9.

5. Carli P., Biggeri A., Nardini P., De Giorgi V., Giannotti B. Sun exposure and large numbers of common and atypical melanocytic naevi: an analytical study in a southern European population//Br J Dermatol. - 1998. - Т. 138, N 3. - С. 422 - 5.

6. Elwood J.M., Koh H.K. Etiology, epidemiology, risk factors, and public health issues of melanoma//Curr Opin Oncol. - 1994. - Т. 6, N 2. - С. 179 - 87.

7. Anna B., Blazej Z., Jacqueline G., Andrew C.J., Jeffrey R., Andrzej S. Mechanism of UV-related carcinogenesis and its contribution to nevi/melanoma//Expert Rev Dermatol. - 2007. - Т. 2, N 4. - С. 451 - 469.

8. Lotze T.M., Dallal R.M., Kirkwood J.M., Flickinger J.C. Cutaneous Melanoma//Cancer: Principles and Practice of Oncology 6th edition/Devita V.T. и др. Lippincott Williams & Wilkins.

9. Whiteman D.C., Pavan W.J., Bastian B.C. 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. - Т. 24, N 5. - С. 879 - 97.

10. Mihajlovic M., Vlajkovic S., Jovanovic P., Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review//Int J Clin Exp Pathol. - 2012. - Т. 5, N 8. - С. 739 - 53.

11. Mahendraraj K., Lau C.S., Lee I., Chamberlain R.S. Trends in incidence, survival, and management of uveal melanoma: a population-based study of 7,516 patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (1973 - 2012)//Clin Ophthalmol. - 2016. - Т. 10. - С. 2113 - 2119.

12. Seddon J., Gragoudas E., Egan K., Polivogianis L., Finn S., Albert D. Standardized data collection and coding in eye disease epidemiology: the Uveal Melanoma Data System//Ophthalmic Surg. - 1991. - Т. 22, N 3. - С. 127 - 36.

13. Pappo A.S. Melanoma in children and adolescents//Eur J Cancer. - 2003. - T. 39, N 18. - C. 2651 - 61.

14. Cordoro K.M., Gupta D., Frieden I.J., McCalmont T., Kashani-Sabet M. Pediatric melanoma: results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children//J Am Acad Dermatol. - 2013. - T. 68, N 6. - C. 913 - 25.

15. Дорошенко М.Б., Утяшев И.А., Демидов Л.В., Алиев М.Д. Клинические и биологические особенности гигантских врожденных невусов у детей//Педиатрия. - 2016. - Т. 95, N 4. - С. 50 - 56.

16. Austin M.T., Xing Y., Hayes-Jordan A.A., Lally K.P., Cormier J.N. Melanoma incidence rises for children and adolescents: an epidemiologic review of pediatric melanoma in the United States//J Pediatr Surg. - 2013. - T. 48, N 11. - C. 2207 - 13.

17. Youl P., Aitken J., Hayward N., Hogg D., Liu L., Lassam N., Martin N., Green A. Melanoma in adolescents: a case-control study of risk factors in Queensland, Australia//Int J Cancer. - 2002. - T. 98, N 1. - C. 92 - 8.

18. Whiteman D.C., Valery P., McWhirter W., Green A.C. Risk factors for childhood melanoma in Queensland, Australia//Int J Cancer. - 1997. - T. 70, N 1. - C. 26 - 31.

19. Merkel E.A., Mohan L.S., Shi K., Panah E., Zhang B., Gerami P. Paediatric melanoma: clinical update, genetic basis, and advances in diagnosis//Lancet Child Adolesc Health. - 2019. - T. 3, N 9. - C. 646 - 654.

20. Pappo A.S. Pediatric melanoma: the whole (genome) story//Am Soc Clin Oncol Educ Book. - 2014.10.14694/EdBook_AM.2014.34.e432. - C. e432 - 5.

21. Krengel S., Scope A., Dusza S.W., Vonthein R., Marghoob A.A. New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi//J Am Acad Dermatol. - 2013. - T. 68, N 3. - C. 441 - 51.

22. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность)/. - Москва: "МНИОИ им. П.А. Герцена" - филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, 2021. - 252 с.

23. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году./. - Москва: "МНИОИ им. П.А. Герцена" - филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" 2020. - 239 с.

24. Barr R.D., Ries L.A., Lewis D.R., Harlan L.C., Keegan T.H., Pollock B.H., Bleyer W.A., Adolescent U.S.N.C.I.S. o., Young Adult Oncology Epidemiology Working G. Incidence and incidence trends of the most frequent cancers in adolescent and young adult Americans, including "nonmalignant/noninvasive" tumors//Cancer. - 2016. - T. 122, N 7. - C. 1000 - 8.

25. Group U.S.C.S.W. United States Cancer Statistics: 1999 - 2013 Incidence and Mortality Web-based Report.//Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute - 2016 (дата обращения: August 1, 2016).

26. Lange J.R., Palis B.E., Chang D.C., Soong S.J., Balch C.M. Melanoma in children and teenagers: an analysis of patients from the National Cancer Data Base//J Clin Oncol. - 2007. - T. 25, N 11. - C. 1363 - 8.

27. Strouse J.J., Fears T.R., Tucker M.A., Wayne A.S. Pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database//J Clin Oncol. - 2005. - T. 23, N 21. - C. 4735 - 41.

28. Siegel D.A., King J., Tai E., Buchanan N., Ajani U.A., Li J. Cancer incidence rates and trends among children and adolescents in the United States, 2001 - 2009//Pediatrics. - 2014. - Т. 134, N 4. - С. e945 - 55.

29. Campbell L.B., Kreicher K.L., Gittleman H.R., Strodtbeck K., Barnholtz-Sloan J., Bordeaux J.S. Melanoma Incidence in Children and Adolescents: Decreasing Trends in the United States//J Pediatr. - 2015. - Т. 166, N 6. - С. 1505 - 13.

30. Noone A.M., Howlader N., Krapcho M., Miller D., Brest A., Yu M., Ruhl J., Tatalovich Z., Mariotto A., Lewis D.R., Chen H.S., Feuer E.J., Cronin K.A. SEER Cancer Statistics Review, 1975 - 2015//Bethesda, MD. - 2018.

31. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году/. - Москва: "МНИОИ им. П.А. Герцена" - филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, 2023. - 239 с.

32. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность)/. - Москва: "МНИОИ им. П.А. Герцена" - филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, 2023. - 275 с.

33. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. - 2016. - URL: http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en (дата обращения: 08JAN2017.2017).

34. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году/. - М.: "МНИОИ им. П.А. Герцена" - филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, 2018.

35. Gershenwald J., Scolyer R., Hess K., al. e. Melanoma of the skin//AJCC Cancer Staging Manual 8th ed/Amin M. и др. - New York: Springer International Publishing, 2017. - С. 563 - 585.

36. Barr R.G. Foreword to the Second Set of WFUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography//Ultrasound Med Biol. - 2017. - Т. 43, N 1. - С. 1 - 3.

37. Синельников И.Е., Барышников К.А., Демидов Л.В. КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА МЕЛАНОМЫ КОЖИ//Вестник ФГБУ "РОНЦ им. Н.Н. Блохина". - 2017. - Т. 28, N 1-2. - С. 68 - 73.

38. Grob J.J., Bonerandi J.J. The 'ugly duckling' sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening//Arch Dermatol. - 1998. - Т. 134, N 1. - С. 103 - 4.

39. Garbe C., Peris K., Hauschild A., Saiag P., Middleton M., Bastholt L., Grob J.J., Malvehy J., Newton-Bishop J., Stratigos A.J., Pehamberger H., Eggermont A.M., European Dermatology F., European Association of D.-O., European Organisation for R., Treatment of C. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016//Eur J Cancer. - 2016. - Т. 63. - С. 201 - 17.

40. Ferrari A., Bisogno G., Cecchetto G., Santinami M., Maurichi A., Bono A., Vajna De Pava M., Pierani P., Bertolini P., Rossi C.R., De Salvo G.L. Cutaneous melanoma in children and adolescents: the Italian rare tumors in pediatric age project experience//J Pediatr. - 2014. - Т. 164, N 2. - С. 376 - 82 e1 - 2.

41. Rajput A., Faizi S.A., Nir I., Morris K.T., Fahy B., Russell J., Wiggins C. Pediatric melanoma in New Mexico American Indians, Hispanics, and non-Hispanic whites, 1981 - 2009//Am J Surg. - 2014. - Т. 207, N 3. - С. 412 - 6; discussion 416.

42. Mitkov M., Chrest M., Diehl N.N., Heckman M.G., Tollefson M., Jambusaria-Pahlajani A. Pediatric melanomas often mimic benign skin lesions: A retrospective study//J Am Acad Dermatol. -

2016. - T. 75, N 4. - C. 706 - 711 e4.

43. Silverberg N., McCuaig C. Melanoma in Childhood: Changing Our Mind-set//Cutis. - 2013. - T. 92. - C. 217 - 8.

44. Berk D.R., LaBuz E., Dadras S.S., Johnson D.L., Swetter S.M. Melanoma and melanocytic tumors of uncertain malignant potential in children, adolescents and young adults--the Stanford experience 1995 - 2008//Pediatr Dermatol. - 2010. - T. 27, N 3. - C. 244 - 54.

45. Massi D., Tomasini C., Senetta R., Paglierani M., Salvianti F., Errico M.E., Donofrio V., Collini P., Tragni G., Sementa A.R., Rongioletti F., Boldrini R., Ferrari A., Gambini C., Montesco M.C. Atypical Spitz tumors in patients younger than 18 years//J Am Acad Dermatol. - 2015. - T. 72, N 1. - C. 37 - 46.

46. Zhao G., Lee K.C., Peacock S., Reisch L.M., Knezevich S.R., Elder D.E., Piepkorn M.W., Elmore J.G., Barnhill R.L. The utilization of spitz-related nomenclature in the histological interpretation of cutaneous melanocytic lesions by practicing pathologists: results from the M-Path study//J Cutan Pathol. - 2017. - T. 44, N 1. - C. 5 - 14.

47. Tlougan B.E., Orlow S.J., Schaffer J.V. Spitz nevi: beliefs, behaviors, and experiences of pediatric dermatologists//JAMA Dermatol. - 2013. - T. 149, N 3. - C. 283 - 91.

48. Marghoob A.A. Practice gaps. Underuse of dermoscopy in assessing Spitz nevi in children: comment on "Spitz nevi: beliefs, behaviors, and experiences of pediatric dermatologists"//JAMA Dermatol. - 2013. - T. 149, N 3. - C. 291 - 2.

49. Chaithirayanon S., Chunharas A. A survey of birthmarks and cutaneous skin lesions in newborns//J Med Assoc Thai. - 2013. - T. 96 Suppl 1. - C. S49 - 53.

50. Haveri F.T., Inamadar A.C. A cross-sectional prospective study of cutaneous lesions in newborn//ISRN Dermatol. - 2014. - T. 2014. - C. 360590.

51. Wong J.R., Harris J.K., Rodriguez-Galindo C., Johnson K.J. Incidence of childhood and adolescent melanoma in the United States: 1973 - 2009//Pediatrics. - 2013. - T. 131, N 5. - C. 846 - 54.

52. Nikfarjam J., Chambers E. Congenital Melanocytic Nevi and the Risk of Malignant Melanoma: Establishing a Guideline for Primary-Care Physicians//Einstein Journal of Biology and Medicine. - 2016. - T. 27. - C. 59.

53. Yun S.J., Kwon O.S., Han J.H., Kweon S.S., Lee M.W., Lee D.Y., Kim M.B., Kim Y.C., Yoon T.Y., Chung K.Y., Kim I.H., Kim K.H., Suh K.S., Lee S.J., Seo Y.J., Kim K.H., Park H.J., Roh M.R., Ahn K.J., Yoon T.J., Kim M.H., Li K.S., Park J.S., Shin B.S., Ko J.Y., Ahn H.H., Kim H.J., Park S.D., Jang S.J., Won Y.H. Clinical characteristics and risk of melanoma development from giant congenital melanocytic naevi in Korea: a nationwide retrospective study//Br J Dermatol. - 2012. - T. 166, N 1. - C. 115 - 23.

54. Coit D.G., Thompson J.A., Albertini M., Algazi A., Andtbacka R., Bichakjian C., Carson W.E., 3rd, Daniels G.A., DiMaio D., Fields R.C., Fleming M.D., Gastman B., Gonzalez R., Guild V., Johnson D., Joseph R.W., Lange J.R., Martini M.C., Margolin K., Olszanski A.J., Ott P.A., Gupta A., Ross M.I., Salama A.K., Skitzki J., Sosman J.A., Swetter S.M., Tanabe K.K., Torres-Roca J.F., Urist M., Engh A., McMillian N. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. Version 3.2018. - National Comprehensive Cancer Network, Inc, 2018. - Pages p. -.

55. Rat C., Grimault C., Quereux G., Dagorne M., Gaultier A., Khammari A., Dreno B., Nguyen J.M. Proposal for an annual skin examination by a general practitioner for patients at high risk for melanoma: a French cohort study//BMJ Open. - 2015. - T. 5, N 7. - C. e007471.

56. Abbasi N.R., Shaw H.M., Rigel D.S., Friedman R.J., McCarthy W.H., Osman I., Kopf A.W., Polsky

D. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria//JAMA. - 2004. - T. 292, N 22. - C. 2771 - 6.

57. Fang P., Jiang W., Allen P., Glitza I., Guha N., Hwu P., Ghia A., Phan J., Mahajan A., Tawbi H., Li J. Radiation necrosis with stereotactic radiosurgery combined with CTLA-4 blockade and PD-1 inhibition for treatment of intracranial disease in metastatic melanoma//J Neurooncol. - 2017. - T. 133, N 3. - C. 595 - 602.

58. Grange F. [Multiple primary melanoma and familial melanoma. Risk evaluation and screening tests. How to evaluate the risk of developing a second melanoma? In what family? Should screening methods be implemented? Which ones and why?]//Ann Dermatol Venereol. - 1995. - T. 122, N 5. - C. 365 - 71.

59. Claeson M., Holmstrom P., Hallberg S., Gillstedt M., Gonzalez H., Wennberg A.M., Paoli J. Multiple Primary Melanomas: A Common Occurrence in Western Sweden//Acta Derm Venereol. - 2016.10.2340/00015555-2598.

60. Moore M.M., Geller A.C., Warton E.M., Schwalbe J., Asgari M.M. Multiple primary melanomas among 16,570 patients with melanoma diagnosed at Kaiser Permanente Northern California, 1996 to 2011//J Am Acad Dermatol. - 2015. - T. 73, N 4. - C. 630 - 6.

61. De Giorgi V., Savarese I., D'Errico A., Gori A., Papi F., Colombino M., Sini M.C., Grazzini M., Stanganelli I., Rossari S., Covarelli P., Massi D., Palmieri G. Epidemiological features and prognostic parameters of multiple primary melanomas in CDKN2A-mutations patients//Pigment Cell Melanoma Res. - 2015. - T. 28, N 6. - C. 747 - 51.

62. Watts C.G., Dieng M., Morton R.L., Mann G.J., Menzies S.W., Cust A.E. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review//Br J Dermatol. - 2015. - T. 172, N 1. - C. 33 - 47.

63. Dinnes J., Deeks J.J., Grainge M.J., Chuchu N., Ferrante di Ruffano L., Matin R.N., Thomson D.R., Wong K.Y., Aldridge R.B., Abbott R., et al. Visual inspection for diagnosing cutaneous melanoma in adults//Cochrane Database of Systematic Reviews. - 2018.10.1002/14651858.CD013194 N 12.

64. Nino M., Brunetti B., Delfino S., Brunetti B., Panariello L., Russo D. Spitz nevus: follow-up study of 8 cases of childhood starburst type and proposal for management//Dermatology. - 2009. - T. 218, N 1. - C. 48 - 51.

65. Pizzichetta M.A., Talamini R., Marghoob A.A., Soyer H.P., Argenziano G., Bono R., Corradin M.T., De Giorgi V., Gonzalez M.A., Kolm I., Kopf A.W., Malvehy J., Nami N., Oliviero M., Pellacani G., Puig S., Rabinovitz H., Rubegni P., Seidenari S., Stanganelli I., Veronesi A., Zalaudek I., Zampieri P., Menzies S.W. Negative pigment network: an additional dermoscopic feature for the diagnosis of melanoma//J Am Acad Dermatol. - 2013. - T. 68, N 4. - C. 552 - 559.

66. Zalaudek I., Kittler H., Hofmann-Wellenhof R., Kreusch J., Longo C., Malvehy J., Puig S., Moscarella E., Piana S., Massone C., Cota C., Ferrara G., Fleischer M., Argenziano G. "White" network in Spitz nevi and early melanomas lacking significant pigmentation//J Am Acad Dermatol. - 2013. - T. 69, N 1. - C. 56 - 60.

67. Stapleton J.L., Turrisi R., Mallett K.A., Robinson J.K. Correspondence between pigmented lesions identified by melanoma patients trained to perform partner-assisted skin self-examination and dermatological examination//Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. - 2015. - T. 24, N 8. - C. 1247 - 53.

68. Duarte A.F., da Costa-Pereira A., Del-Marmol V., Correia O. Are General Physicians Prepared for Struggling Skin Cancer?-Cross-Sectional Study//J Cancer Educ. - 2016.10.1007/s13187-016-1078-2.

69. Ilyas M., Costello C.M., Zhang N., Sharma A. The role of the ugly duckling sign in patient education//J Am Acad Dermatol. - 2017. - T. 77, N 6. - C. 1088 - 1095.

70. Dinnes J., Deeks J.J., Grainge M.J., Chuchu N., Ferrante di Ruffano L., Matin R.N., Thomson D.R., Wong K.Y., Aldridge R.B., Abbott R., Fawzy M., Bayliss S.E., Takwoingi Y., Davenport C., Godfrey K., Walter F.M., Williams H.C. Visual inspection for diagnosing cutaneous melanoma in adults//Cochrane Database Syst Rev. - 2018. - T. 12. - C. Cd013194.

71. Chia A., Trevena L. A Systematic Review of Training to Improve Melanoma Diagnostic Skills in General Practitioners//J Cancer Educ. - 2016. - T. 31, N 4. - C. 730 - 735.

72. Castro L.G., Messina M.C., Loureiro W., Macarenco R.S., Duprat Neto J.P., Di Giacomo T.H., Bittencourt F.V., Bakos R.M., Serpa S.S., Stolf H.O., Gontijo G. Guidelines of the Brazilian Dermatology Society for diagnosis, treatment and follow up of primary cutaneous melanoma--Part I//An Bras Dermatol. - 2015. - T. 90, N 6. - C. 851 - 61.

73. Dinnes J., Deeks J.J., Chuchu N., Ferrante di Ruffano L., Matin R.N., Thomson D.R., Wong K.Y., Aldridge R.B., Abbott R., Fawzy M., Bayliss S.E., Grainge M.J., Takwoingi Y., Davenport C., Godfrey K., Walter F.M., Williams H.C. Dermoscopy, with and without visual inspection, for diagnosing melanoma in adults//Cochrane Database Syst Rev. - 2018. - T. 12. - C. Cd011902.

74. Ferrante di Ruffano L., Takwoingi Y., Dinnes J., Chuchu N., Bayliss S.E., Davenport C., Matin R.N., Godfrey K., O'Sullivan C., Gulati A., Chan S.A., Durack A., O'Connell S., Gardiner M.D., Bamber J., Deeks J.J., Williams H.C., Cochrane Skin Cancer Diagnostic Test Accuracy G. Computer-assisted diagnosis techniques (dermoscopy and spectroscopy-based) for diagnosing skin cancer in adults//Cochrane Database Syst Rev. - 2018. - T. 12. - C. CD013186.

75. Menzies S.W., Ingvar C., McCarthy W.H. A sensitivity and specificity analysis of the surface microscopy features of invasive melanoma//Melanoma Res. - 1996. - T. 6, N 1. - C. 55 - 62.

76. Argenziano G., Longo C., Cameron A., Cavicchini S., Gourhant J.Y., Lallas A., McColl I., Rosendahl C., Thomas L., Tiodorovic-Zivkovic D., Zaballos P., Zalaudek I. Blue-black rule: a simple dermoscopic clue to recognize pigmented nodular melanoma//Br J Dermatol. - 2011. - T. 165, N 6. - C. 1251 - 5.

77. Lallas A., Longo C., Manfredini M., Benati E., Babino G., Chinazzo C., Apalla Z., Papageorgiou C., Moscarella E., Kyrgidis A., Argenziano G. Accuracy of Dermoscopic Criteria for the Diagnosis of Melanoma In Situ//JAMA Dermatol. - 2018. - T. 154, N 4. - C. 414 - 419.

78. Longo C., Piana S., Marghoob A., Cavicchini S., Rubegni P., Cota C., Ferrara G., Cesinaro A.M., Baade A., Bencini P.L., Mantoux F., Mijuskovic Z.P., Pizzichetta M.A., Stanganelli I., Carrera C., Giovene G.L., Ranasinghe S., Zalaudek I., Lallas A., Moscarella E., Specchio F., Pepe P., Pellacani G., Argenziano G. Morphological features of naevoid melanoma: results of a multicentre study of the International Dermoscopy Society//Br J Dermatol. - 2015. - T. 172, N 4. - C. 961 - 7.

79. Menzies S.W., Kreusch J., Byth K., Pizzichetta M.A., Marghoob A., Braun R., Malvehy J., Puig S., Argenziano G., Zalaudek I., Rabinovitz H.S., Oliviero M., Cabo H., Ahlgrimm-Siess V., Avramidis M., Guitera P., Soyer H.P., Ghigliotti G., Tanaka M., Perusquia A.M., Pagnanelli G., Bono R., Thomas L., Pellacani G., Langford D., Piccolo D., Terstappen K., Stanganelli I., Llambrich A., Johr R. Dermoscopic evaluation of amelanotic and hypomelanotic melanoma//Arch Dermatol. - 2008. - T. 144, N 9. - C. 1120 - 7.

80. Moloney F.J., Menzies S.W. Key points in the dermoscopic diagnosis of hypomelanotic melanoma and nodular melanoma//J Dermatol. - 2011. - T. 38, N 1. - C. 10 - 5.

81. Carapeba M.O.L., Alves Pineze M., Nai G.A. Is dermoscopy a good tool for the diagnosis of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma? A meta-analysis//Clin Cosmet Investig Dermatol. - 2019.

- T. 12. - C. 403 - 414.

82. Schiffner R., Schiffner-Rohe J., Vogt T., Landthaler M., Wlotzke U., Cognetta A.B., Stolz W. Improvement of early recognition of lentigo maligna using dermatoscopy//J Am Acad Dermatol. - 2000. - T. 42, N 1 Pt 1. - C. 25 - 32.

83. Koga H., Saida T. Revised 3-step dermoscopic algorithm for the management of acral melanocytic lesions//Arch Dermatol. - 2011. - T. 147, N 6. - C. 741 - 3.

84. Koga H., Saida T., Uhara H. Key point in dermoscopic differentiation between early nail apparatus melanoma and benign longitudinal melanonychia//J Dermatol. - 2011. - T. 38, N 1. - C. 45 - 52.

85. Phan A., Dalle S., Touzet S., Ronger-Savle S., Balme B., Thomas L. Dermoscopic features of acral lentiginous melanoma in a large series of 110 cases in a white population//Br J Dermatol. - 2010. - T. 162, N 4. - C. 765 - 71.

86. Adler N.R., Kelly J.W., Guitera P., Menzies S.W., Chamberlain A.J., Fishburn P., Button-Sloan A.E., Heal C., Soyer H.P., Thompson J.F. Methods of melanoma detection and of skin monitoring for individuals at high risk of melanoma: new Australian clinical practice//Med J Aust. - 2019. - T. 210, N 1. - C. 41 - 47.

87. Tschandl P., Hofmann L., Fink C., Kittler H., Haenssle H.A. Melanomas vs. nevi in high-risk patients under long-term monitoring with digital dermatoscopy: do melanomas and nevi already differ at baseline?//J Eur Acad Dermatol Venereol. - 2017. - T. 31, N 6. - C. 972 - 977.

88. Watts C.G., Wortley S., Norris S., Menzies S.W., Guitera P., Askie L., Mann G.J., Morton R.L., Cust A.E. A National Budget Impact Analysis of a Specialised Surveillance Programme for Individuals at Very High Risk of Melanoma in Australia//Appl Health Econ Health Policy. - 2018. - T. 16, N 2. - C. 235 - 242.

89. Ferrante di Ruffano L., Takwoingi Y., Dinnes J., Chuchu N., Bayliss S.E., Davenport C., Matin R.N., Godfrey K., O'Sullivan C., Gulati A., Chan S.A., Durack A., O'Connell S., Gardiner M.D., Bamber J., Deeks J.J., Williams H.C. Computer-assisted diagnosis techniques (dermoscopy and spectroscopy-based) for diagnosing skin cancer in adults//Cochrane Database Syst Rev. - 2018. - T. 12. - C. Cd013186.

90. Giavedoni P., Ririe M., Carrera C., Puig S., Malvehy J. Familial Melanoma Associated with Li-Fraumeni Syndrome and Atypical Mole Syndrome: Total-body Digital Photography, Dermoscopy and Confocal Microscopy//Acta Derm Venereol. - 2017. - T. 97, N 6. - C. 720 - 723.

91. Kittler H., Guitera P., Riedl E., Avramidis M., Teban L., Fiebiger M., Weger R.A., Dawid M., Menzies S. Identification of clinically featureless incipient melanoma using sequential dermoscopy imaging//Arch Dermatol. - 2006. - T. 142, N 9. - C. 1113 - 9.

92. Rinner C., Tschandl P., Sinz C., Kittler H. Long-term evaluation of the efficacy of digital dermatoscopy monitoring at a tertiary referral center//J Dtsch Dermatol Ges. - 2017. - T. 15, N 5. - C. 517 - 522.

93. Robinson J.K., Nickoloff B.J. Digital epiluminescence microscopy monitoring of high-risk patients//Arch Dermatol. - 2004. - T. 140, N 1. - C. 49 - 56.

94. Argenziano G., Agozzino M., Bonifazi E., Broganelli P., Brunetti B., Ferrara G., Fulgione E., Garrone A., Zalaudek I. Natural evolution of Spitz nevi//Dermatology. - 2011. - T. 222, N 3. - C. 256 - 60.

95. Berk-Krauss J., Polsky D., Stein J.A. Mole Mapping for Management of Pigmented Skin Lesions//Dermatol Clin. - 2017. - T. 35, N 4. - C. 439 - 445.

96. Truong A., Strazzulla L., March J., Boucher K.M., Nelson K.C., Kim C.C., Grossman D. Reduction in nevus biopsies in patients monitored by total body photography//J Am Acad Dermatol. - 2016. - T. 75,

N 1. - C. 135 - 143 e5.

97. Inskip M., Magee J., Weedon D., Rosendahl C. When algorithms falter: a case report of a very small melanoma excised due to the dermatoscopic "ugly duckling" sign//Dermatol Pract Concept. - 2013. - T. 3, N 2. - C. 59 - 62.

98. Akay B.N., Okcu Heper A., Clark S., Erdem C., Rosendahl C.O., Kittler H. Dermatoscopy of a melanoma less than one millimeter in diameter//Int J Dermatol. - 2017. - T. 56, N 12. - C. 1498 - 1499.

99. Bafounta M.L., Beauchet A., Chagnon S., Saiag P. Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis//Lancet Oncol. - 2004. - T. 5, N 11. - C. 673 - 80.

100. Farberg A.S., Rigel D.S. A comparison of current practice patterns of US dermatologists versus published guidelines for the biopsy, initial management, and follow up of patients with primary cutaneous melanoma//J Am Acad Dermatol. - 2016. - T. 75, N 6. - C. 1193 - 1197 e1.

101. Weinstock M.A., Lott J.P., Wang Q., Titus L.J., Onega T., Nelson H.D., Pearson L., Piepkorn M., Elmore J.G., Tosteson A.N. Skin Biopsy Utilization and Melanoma Incidence among Medicare Beneficiaries//Br J Dermatol. - 2016.10.1111/bjd.15077.

102. Rayess H.M., Gupta A., Svider P.F., Raza S.N., Shkoukani M., Zuliani G.F., Carron M.A. A critical analysis of melanoma malpractice litigation: Should we biopsy everything?//Laryngoscope. - 2017. - T. 127, N 1. - C. 134 - 139.

103. Moscarella E., Argenziano G., Moreno C., Piana S., Lallas A., Lombardi M., Longo C., Ferrara G. Intralesional (incision) biopsy for melanoma diagnosis: the rules and the exception to the rules//G Ital Dermatol Venereol. - 2016.

104. Bolshinsky V., Lin M.J., Serpell J., Leung M., Wolfe R., McLean C., Kelly J.W. Frequency of residual melanoma in wide local excision (WLE) specimens after complete excisional biopsy//J Am Acad Dermatol. - 2016. - T. 74, N 1. - C. 102 - 7.

105. Luk P.P., Vilain R., Crainic O., McCarthy S.W., Thompson J.F., Scolyer R.A. Punch biopsy of melanoma causing tumour cell implantation: another peril of utilising partial biopsies for melanocytic tumours//Australas J Dermatol. - 2015. - T. 56, N 3. - C. 227 - 31.

106. Soltani-Arabshahi R., Sweeney C., Jones B., Florell S.R., Hu N., Grossman D. Predictive value of biopsy specimens suspicious for melanoma: support for 6-mm criterion in the ABCD rule//J Am Acad Dermatol. - 2015. - T. 72, N 3. - C. 412 - 8.

107. Mills J.K., White I., Diggs B., Fortino J., Vetto J.T. Effect of biopsy type on outcomes in the treatment of primary cutaneous melanoma//Am J Surg. - 2013. - T. 205, N 5. - C. 585 - 90; discussion 590.

108. de Lecea M.V., Palomares T., Al Kassam D., Cavia M., Geh J.L., de Llano P., Muniz P., Armesto D., Martinez-Indart L., Alonso-Varona A. Indoleamine 2,3 dioxygenase as a prognostic and follow-up marker in melanoma. A comparative study with LDH and S100B//J Eur Acad Dermatol Venereol. - 2016.10.1111/jdv.13968.

109. Nikolin B., Djan I., Trifunovic J., Dugandzija T., Novkovic D., Djan V., Vucinic N. MIA, S100 and LDH as important predictors of overall survival of patients with stage IIb and IIc melanoma//J BUON. - 2016. - T. 21, N 3. - C. 691 - 7.

110. Wevers K.P., Kruijff S., Speijers M.J., Bastiaannet E., Muller Kobold A.C., Hoekstra H.J. S-100B: a stronger prognostic biomarker than LDH in stage IIIB-C melanoma//Ann Surg Oncol. - 2013. - T. 20, N 8. - C. 2772 - 9.

111. Egberts F., Kotthoff E.M., Gerdes S., Egberts J.H., Weichenthal M., Hauschild A. Comparative study of YKL-40, S-100B and LDH as monitoring tools for Stage IV melanoma//Eur J Cancer. - 2012. - T. 48, N 5. - C. 695 - 702.

112. Egberts F., Momkvist A., Egberts J.H., Kaehler K.C., Hauschild A. Serum S100B and LDH are not useful in predicting the sentinel node status in melanoma patients//Anticancer Res. - 2010. - T. 30, N 5. - C. 1799 - 805.

113. Agarwala S.S., Keilholz U., Gilles E., Bedikian A.Y., Wu J., Kay R., Stein C.A., Itri L.M., Suciu S., Eggermont A.M. LDH correlation with survival in advanced melanoma from two large, randomised trials (Oblimersen GM301 and EORTC 18951)//Eur J Cancer. - 2009. - T. 45, N 10. - C. 1807 - 14.

114. Egberts F., Pollex A., Egberts J.H., Kaehler K.C., Weichenthal M., Hauschild A. Long-term survival analysis in metastatic melanoma: serum S100B is an independent prognostic marker and superior to LDH//Onkologie. - 2008. - T. 31, N 7. - C. 380 - 4.

115. Zhan H., Ma J.Y., Jian Q.C. Prognostic significance of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma patients: A meta-analysis//Clin Chim Acta. - 2018. - T. 484. - C. 136 - 140.

116. Gao D., Ma X. Serum lactate dehydrogenase is a predictor of poor survival in malignant melanoma//Panminerva Med. - 2017. - T. 59, N 4. - C. 332 - 337.

117. Cao M.G., Auge J.M., Molina R., Marti R., Carrera C., Castel T., Vilella R., Conill C., Sanchez M., Malvehy J., Puig S. Melanoma inhibiting activity protein (MIA), beta-2 microglobulin and lactate dehydrogenase (LDH) in metastatic melanoma//Anticancer Res. - 2007. - T. 27, N 1B. - C. 595 - 9.

118. Gassenmaier M., Lenders M.M., Forschner A., Leiter U., Weide B., Garbe C., Eigentler T.K., Wagner N.B. Serum S100B and LDH at Baseline and During Therapy Predict the Outcome of Metastatic Melanoma Patients Treated with BRAF Inhibitors//Target Oncol. - 2021. - T. 16, N 2. - C. 197 - 205.

119. Henry L., Fabre C., Guiraud I., Bastide S., Fabbro-Peray P., Martinez J., Lavabre-Bertrand T., Meunier L., Stoebner P.E. Clinical use of p-proteasome in discriminating metastatic melanoma patients: comparative study with LDH, MIA and S100B protein//Int J Cancer. - 2013. - T. 133, N 1. - C. 142 - 8.

120. Janka E.A., Vanyai B., Szabo I.L., Toka-Farkas T., Varvolgyi T., Kapitany A., Szegedi A., Emri G. Primary tumour category, site of metastasis, and baseline serum S100B and LDH are independent prognostic factors for survival in metastatic melanoma patients treated with anti-PD-1//Front Oncol. - 2023. - T. 13. - C. 1237643.

121. Partl R., Fastner G., Kaiser J., Kronhuber E., Cetin-Strohmer K., Steffal C., Bohmer-Breitfelder B., Mayer J., Avian A., Berghold A. KPS/LDH index: a simple tool for identifying patients with metastatic melanoma who are unlikely to benefit from palliative whole brain radiotherapy//Support Care Cancer. - 2016. - T. 24, N 2. - C. 523 - 528.

122. Leiter U., Buettner P.G., Eigentler T.K., Forschner A., Meier F., Garbe C. Is detection of melanoma metastasis during surveillance in an early phase of development associated with a survival benefit?//Melanoma Res. - 2010. - T. 20, N 3. - C. 240 - 6.

123. Mathews J.D., Forsythe A.V., Brady Z., Butler M.W., Goergen S.K., Byrnes G.B., Giles G.G., Wallace A.B., Anderson P.R., Guiver T.A., McGale P., Cain T.M., Dowty J.G., Bickerstaffe A.C., Darby S.C. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians//BMJ. - 2013. - T. 346. - C. f2360.

124. Rodriguez Rivera A.M., Alabbas H., Ramjaun A., Meguerditchian A.N. Value of positron emission tomography scan in stage III cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis//Surg Oncol. - 2014. - T. 23, N 1. - C. 11 - 6.

125. Podlipnik S., Carrera C., Sanchez M., Arguis P., Olondo M.L., Vilana R., Rull R., Vidal-Sicart S., Vilalta A., Conill C., Malvehy J., Puig S. Performance of diagnostic tests in an intensive follow-up protocol for patients with American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage IIB, IIC, and III localized primary melanoma: A prospective cohort study//J Am Acad Dermatol. - 2016. - T. 75, N 3. - C. 516 - 24.

126. Romano E., Scordo M., Dusza S.W., Coit D.G., Chapman P.B. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines//J Clin Oncol. - 2010. - T. 28, N 18. - C. 3042 - 7.

127. Xing Y., Bronstein Y., Ross M.I., Askew R.L., Lee J.E., Gershenwald J.E., Royal R., Cormier J.N. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis//J Natl Cancer Inst. - 2011. - T. 103, N 2. - C. 129 - 42.

128. Dinnes J., Ferrante di Ruffano L., Takwoingi Y., Cheung S.T., Nathan P., Matin R.N., Chuchu N., Chan S.A., Durack A., Bayliss S.E., et al. Ultrasound, CT, MRI, or PET-CT for staging and re-staging of adults with cutaneous melanoma//Cochrane Database of Systematic Reviews. - 2019.10.1002/14651858.CD012806.pub2 N 7.

129. Lazaga F.J., Oz O.K., Adams-Huet B., Anderson J., Mathews D. Comparison of whole-body versus limited whole-body 18F-FDG PET/CT scan in malignant cutaneous melanoma//Clin Nucl Med. - 2013. - T. 38, N 11. - C. 882 - 4.

130. Ortega-Candil A., Rodriguez-Rey C., Cano-Carrizal R., Cala-Zuluaga E., Gonzalez Larriba J.L., Jimenez-Ballve A., Fuentes-Ferrer M.E., Cabrera-Martin M.N., Perez-Castejon M.J., Garcia Garcia-Esquinas M., Lapena-Gutierrez L., Carreras-Delgado J.L. Breslow thickness and (18)F-FDG PET-CT result in initial staging of cutaneous melanoma: Can a cut-off point be established?//Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. - 2016. - T. 35, N 2. - C. 96 - 101.

131. Sanchez-Sanchez R., Serrano-Falcon C., Rebollo Aguirre A.C. Diagnostic imaging in dermatology: utility of PET-CT in cutaneous melanoma//Actas Dermosifiliogr. - 2015. - T. 106, N 1. - C. 29 - 34.

132. Jouvet J.C., Thomas L., Thomson V., Yanes M., Journe C., Morelec I., Bracoud L., Durupt F., Giammarile F., Berthezene Y. Whole-body MRI with diffusion-weighted sequences compared with 18 FDG PET-CT, CT and superficial lymph node ultrasonography in the staging of advanced cutaneous melanoma: a prospective study//J Eur Acad Dermatol Venereol. - 2014. - T. 28, N 2. - C. 176 - 85.

133. Gjorup C.A., Hendel H.W., Pilegaard R.K., Willert C.B., Holmich L.R. Routine X-ray of the chest is not justified in staging of cutaneous melanoma patients//Dan Med J. - 2016. - T. 63, N 12.

134. Vogelbaum M.A., Brown P.D., Messersmith H., Brastianos P.K., Burri S., Cahill D., Dunn I.F., Gaspar L.E., Gatson N.T.N., Gondi V., Jordan J.T., Lassman A.B., Maues J., Mohile N., Redjal N., Stevens G., Sulman E., van den Bent M., Wallace H.J., Weinberg J.S., Zadeh G., Schiff D. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline//J Clin Oncol. - 2022. - T. 40, N 5. - C. 492 - 516.

135. Gondi V., Bauman G., Bradfield L., Burri S.H., Cabrera A.R., Cunningham D.A., Eaton B.R., Hattangadi-Gluth J.A., Kim M.M., Kotecha R., Kraemer L., Li J., Nagpal S., Rusthoven C.G., Suh J.H., Tome W.A., Wang T.J.C., Zimmer A.S., Ziu M., Brown P.D. Radiation Therapy for Brain Metastases: An ASTRO Clinical Practice Guideline//Pract Radiat Oncol. - 2022. - T. 12, N 4. - C. 265 - 282.

136. Le Rhun E., Guckenberger M., Smits M., Dummer R., Bachelot T., Sahm F., Galldiks N., de Azambuja E., Berghoff A.S., Metellus P., Peters S., Hong Y.K., Winkler F., Schadendorf D., van den Bent M., Seoane J., Stahel R., Minniti G., Wesseling P., Weller M., Preusser M., Board E.E., clinicalguidelines@esmo.org E.G.C.E. a. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours//Ann Oncol. - 2021. - T. 32, N 11. - C. 1332 - 1347.

137. Aukema T.S., Valdes Olmos R.A., Wouters M.W., Klop W.M., Kroon B.B., Vogel W.V., Nieweg O.E. Utility of preoperative 18F-FDG PET/CT and brain MRI in melanoma patients with palpable lymph node metastases//Ann Surg Oncol. - 2010. - T. 17, N 10. - C. 2773 - 8.

138. Aukema T.S., Olmos R.A., Korse C.M., Kroon B.B., Wouters M.W., Vogel W.V., Bonfrer J.M., Nieweg O.E. Utility of FDG PET/CT and brain MRI in melanoma patients with increased serum S-100B level during follow-up//Ann Surg Oncol. - 2010. - T. 17, N 6. - C. 1657 - 61.

139. Tas F., Erturk K. Recurrence behavior in early-stage cutaneous melanoma: pattern, timing, survival, and influencing factors//Melanoma Res. - 2017.10.1097/CMR.0000000000000332.

140. Suh C.H., Jung S.C., Kim K.W., Pyo J. The detectability of brain metastases using contrast-enhanced spin-echo or gradient-echo images: a systematic review and meta-analysis//J Neurooncol. - 2016. - T. 129, N 2. - C. 363 - 71.

141. Smith H.G., Bagwan I., Board R.E., Capper S., Coupland S.E., Glen J., Lalondrelle S., Mayberry A., Muneer A., Nugent K., Pathiraja P., Payne M., Peach H., Smith J., Westwell S., Wilson E., Rodwell S., Gore M., Turnbull N., Smith M.J.F. Ano-uro-genital mucosal melanoma UK national guidelines//Eur J Cancer. - 2020. - T. 135. - C. 22 - 30.

142. Falch C., Stojadinovic A., Hann-von-Weyhern C., Protic M., Nissan A., Faries M.B., Daumer M., Bilchik A.J., Itzhak A., Brucher B.L. Anorectal malignant melanoma: extensive 45-year review and proposal for a novel staging classification//J Am Coll Surg. - 2013. - T. 217, N 2. - C. 324 - 35.

143. Belli F., Gallino G.F., Lo Vullo S., Mariani L., Poiasina E., Leo E. Melanoma of the anorectal region: the experience of the National Cancer Institute of Milano//Eur J Surg Oncol. - 2009. - T. 35, N 7. - C. 757 - 62.

144. Wang S., Sun S., Liu X., Ge N., Wang G., Guo J., Liu W., Wang S. Endoscopic diagnosis of primary anorectal melanoma//Oncotarget. - 2017. - T. 8, N 30. - C. 50133 - 50140.

145. Martling A., Holm T., Bremmer S., Lindholm J., Cedermark B., Blomqvist L. Prognostic value of preoperative magnetic resonance imaging of the pelvis in rectal cancer//Br J Surg. - 2003. - T. 90, N 11. - C. 1422 - 8.

146. Algebally A.M., Mohey N., Szmigielski W., Yousef R.R., Kohla S. The value of high-resolution MRI technique in patients with rectal carcinoma: pre-operative assessment of mesorectal fascia involvement, circumferential resection margin and local staging//Pol J Radiol. - 2015. - T. 80. - C. 115 - 21.

147. Norenberg D., Sommer W.H., Thasler W., D'Haese J., Rentsch M., Kolben T., Schreyer A., Rist C., Reiser M., Armbruster M. Structured Reporting of Rectal Magnetic Resonance Imaging in Suspected Primary Rectal Cancer: Potential Benefits for Surgical Planning and Interdisciplinary Communication//Invest Radiol. - 2017. - T. 52, N 4. - C. 232 - 239.

148. Battersby N.J., How P., Moran B., Stelzner S., West N.P., Branagan G., Strassburg J., Quirke P., Tekkis P., Pedersen B.G., Gudgeon M., Heald B., Brown G., Group M.I.S. Prospective Validation of a Low Rectal Cancer Magnetic Resonance Imaging Staging System and Development of a Local Recurrence Risk Stratification Model: The MERCURY II Study//Ann Surg. - 2016. - T. 263, N 4. - C. 751 - 60.

149. Sahni V.A., Silveira P.C., Sainani N.I., Khorasani R. Impact of a Structured Report Template on the Quality of MRI Reports for Rectal Cancer Staging//AJR Am J Roentgenol. - 2015. - T. 205, N 3. - C. 584 - 8.

150. Vliegen R.F., Beets G.L., von Meyenfeldt M.F., Kessels A.G., Lemaire E.E., van Engelshoven J.M., Beets-Tan R.G. Rectal cancer: MR imaging in local staging--is gadolinium-based contrast material helpful?//Radiology. - 2005. - T. 234, N 1. - C. 179 - 88.

151. Uffman J.C., Tumin D., Raman V., Thung A., Adler B., Tobias J.D. MRI Utilization and the Associated Use of Sedation and Anesthesia in a Pediatric ACO//J Am Coll Radiol. - 2017. - T. 14, N 7. - C. 924 - 930.

152. Schlatter J., Kabiche S., Sellier N., Fontan J.E. Oral pentobarbital suspension for children sedation during MR imaging//Ann Pharm Fr. - 2018. - T. 76, N 4. - C. 286 - 290.

153. Nagoshi M., Reddy S., Bell M., Cresencia A., Margolis R., Wetzel R., Ross P. Low-dose dexmedetomidine as an adjuvant to propofol infusion for children in MRI: A double-cohort study//Paediatr Anaesth. - 2018. - T. 28, N 7. - C. 639 - 646.

154. McGuirt D. Alternatives to Sedation and General Anesthesia in Pediatric Magnetic Resonance Imaging: A Literature Review//Radiol Technol. - 2016. - T. 88, N 1. - C. 18 - 26.

155. Greene D.J., Koller J.M., Hampton J.M., Wesevich V., Van A.N., Nguyen A.L., Hoyt C.R., McIntyre L., Earl E.A., Klein R.L., Shimony J.S., Petersen S.E., Schlaggar B.L., Fair D.A., Dosenbach N.U.F. Behavioral interventions for reducing head motion during MRI scans in children//Neuroimage. - 2018. - T. 171. - C. 234 - 245.

156. Bharti B., Malhi P., Khandelwal N. MRI Customized Play Therapy in Children Reduces the Need for Sedation--A Randomized Controlled Trial//Indian J Pediatr. - 2016. - T. 83, N 3. - C. 209 - 13.

157. Pflugfelder A., Weide B., Eigentler T.K., Forschner A., Leiter U., Held L., Meier F., Garbe C. Incisional biopsy and melanoma prognosis: Facts and controversies//Clin Dermatol. - 2010. - T. 28, N 3. - C. 316 - 8.

158. Wheatley K., Wilson J.S., Gaunt P., Marsden J.R. Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A meta-analysis and Bayesian probability evaluation//Cancer Treat Rev. - 2016. - T. 42. - C. 73 - 81.

159. Wheatley K., Wilson J.S., Gaunt P., Marsden J.R. Reply to response to Wheatley et al., "Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A meta-analysis and Bayesian probability evaluation" Cancer Treatment Reviews April 2016;45:76//Cancer Treat Rev. - 2016.10.1016/j.ctrv.2016.07.002.

160. Moscarella E., Piccolo V., Argenziano G., Lallas A., Longo C., Castagnetti F., Pizzigoni S., Zalaudek I. Problematic lesions in children//Dermatol Clin. - 2013. - T. 31, N 4. - C. 535 - 47, vii.

161. Lallas A., Apalla Z., Ioannides D., Lazaridou E., Kyrgidis A., Broganelli P., Alfano R., Zalaudek I., Argenziano G., International Dermoscopy S. Update on dermoscopy of Spitz/Reed naevi and management guidelines by the International Dermoscopy Society//Br J Dermatol. - 2017. - T. 177, N 3. - C. 645 - 655.

162. Breslow A. Prognosis in cutaneous melanoma: tumor thickness as a guide to treatment//Pathol Annu. - 1980. - T. 15, N Pt 1. - C. 1 - 22.

163. Breslow A. Melanoma thickness and elective node dissection//Arch Dermatol. - 1978. - T. 114, N 9. - C. 1399.

164. Breslow A. Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma//Ann Surg. - 1975. - T. 182, N 5. - C. 572 - 5.

165. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma//Ann Surg. - 1970. - T. 172, N 5. - C. 902 - 8.

166. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J., Thompson J.F., Ding S., Byrd D.R., Cascinelli N., Cochran A.J., Coit D.G., Eggermont A.M., Johnson T., Kirkwood J.M., Leong S.P., McMasters K.M., Mihm

M.C., Jr., Morton D.L., Ross M.I., Sondak V.K. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases//J Clin Oncol. - 2010. - T. 28, N 14. - C. 2452 - 9.

167. Gershenwald J.E., Soong S.J., Balch C.M., American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging C. 2010 TNM staging system for cutaneous melanoma...and beyond//Ann Surg Oncol. - 2010. - T. 17, N 6. - C. 1475 - 7.

168. Soong S.J., Ding S., Coit D., Balch C.M., Gershenwald J.E., Thompson J.F., Gimotty P., Force A.M.T. Predicting survival outcome of localized melanoma: an electronic prediction tool based on the AJCC Melanoma Database//Ann Surg Oncol. - 2010. - T. 17, N 8. - C. 2006 - 14.

169. Balch C.M., Soong S.J., Atkins M.B., Buzaid A.C., Cascinelli N., Coit D.G., Fleming I.D., Gershenwald J.E., Houghton A., Jr., Kirkwood J.M., McMasters K.M., Mihm M.F., Morton D.L., Reintgen D.S., Ross M.I., Sober A., Thompson J.A., Thompson J.F. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma//CA Cancer J Clin. - 2004. - T. 54, N 3. - C. 131 - 49; quiz 182 - 4.

170. Balch C.M., Wilkerson J.A., Murad T.M., Soong S.J., Ingalls A.L., Maddox W.A. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma//Cancer. - 1980. - T. 45, N 12. - C. 3012 - 7.

171. Balch C.M., Soong S.J., Murad T.M., Ingalls A.L., Maddox W.A. A multifactorial analysis of melanoma. II. Prognostic factors in patients with stage I (localized) melanoma//Surgery. - 1979. - T. 86, N 2. - C. 343 - 51.

172. Balch C.M., Murad T.M., Soong S.J., Ingalls A.L., Halpern N.B., Maddox W.A. A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods//Ann Surg. - 1978. - T. 188, N 6. - C. 732 - 42.

173. Dummer R., Hauschild A., Lindenblatt N., Pentheroudakis G., Keilholz U., Committee E.G. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up//Ann Oncol. - 2015. - T. 26 Suppl 5. - C. v126 - 32.

174. Davies H., Bignell G.R., Cox C., Stephens P., Edkins S., Clegg S., Teague J., Woffendin H., Garnett M.J., Bottomley W., Davis N., Dicks E., Ewing R., Floyd Y., Gray K., Hall S., Hawes R., Hughes J., Kosmidou V., Menzies A., Mould C., Parker A., Stevens C., Watt S., Hooper S., Wilson R., Jayatilake H., Gusterson B.A., Cooper C., Shipley J., Hargrave D., Pritchard-Jones K., Maitland N., Chenevix-Trench G., Riggins G.J., Bigner D.D., Palmieri G., Cossu A., Flanagan A., Nicholson A., Ho J.W., Leung S.Y., Yuen S.T., Weber B.L., Seigler H.F., Darrow T.L., Paterson H., Marais R., Marshall C.J., Wooster R., Stratton M.R., Futreal P.A. Mutations of the BRAF gene in human cancer//Nature. - 2002. - T. 417, N 6892. - C. 949 - 54.

175. Grob J.J., Amonkar M.M., Karaszewska B., Schachter J., Dummer R., Mackiewicz A., Stroyakovskiy D., Drucis K., Grange F., Chiarion-Sileni V., Rutkowski P., Lichinitser M., Levchenko E., Wolter P., Hauschild A., Long G.V., Nathan P., Ribas A., Flaherty K., Sun P., Legos J.J., McDowell D.O., Mookerjee B., Schadendorf D., Robert C. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial//Lancet Oncol. - 2015. - T. 16, N 13. - C. 1389 - 98.

176. Hauschild A., Grob J.J., Demidov L.V., Jouary T., Gutzmer R., Millward M., Rutkowski P., Blank C.U., Miller W.H., Jr., Kaempgen E., Martin-Algarra S., Karaszewska B., Mauch C., Chiarion-Sileni V., Martin A.M., Swann S., Haney P., Mirakhur B., Guckert M.E., Goodman V., Chapman P.B. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial//Lancet. - 2012. - T. 380, N 9839. - C. 358 - 65.

177. Long G.V., Weber J.S., Infante J.R., Kim K.B., Daud A., Gonzalez R., Sosman J.A., Hamid O., Schuchter L., Cebon J., Kefford R.F., Lawrence D., Kudchadkar R., Burris H.A., 3rd, Falchook G.S., Algazi A.,

Lewis K., Puzanov I., Ibrahim N., Sun P., Cunningham E., Kline A.S., Del Buono H., McDowell D.O., Patel K., Flaherty K.T. Overall Survival and Durable Responses in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Receiving Dabrafenib Combined With Trametinib//J Clin Oncol. - 2016.10.1200/JCO.2015.62.9345.

178. McGettigan S. Dabrafenib: A New Therapy for Use in BRAF-Mutated Metastatic Melanoma//J Adv Pract Oncol. - 2014. - T. 5, N 3. - C. 211 - 5.

179. Daud A., Pavlick A.C., Ribas A., Gonzalez R., Lewis K.D., Hamid O., Gajewski T., Puzanov I., Hsu J.J., Koralek D.O., Choong N.W., McArthur G.A. Extended follow-up results of a phase 1B study (BRIM7) of cobimetinib (C) and vemurafenib (V) in BRAF-mutant melanoma//J Clin Oncol. - 2016. - T. 34, N suppl; abstr 9510.

180. Larkin J., Ascierto P.A., Dreno B., Atkinson V., Liszkay G., Maio M., Mandala M., Demidov L., Stroyakovskiy D., Thomas L., de la Cruz-Merino L., Dutriaux C., Garbe C., Sovak M.A., Chang I., Choong N., Hack S.P., McArthur G.A., Ribas A. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma//N Engl J Med. - 2014. - T. 371, N 20. - C. 1867 - 76.

181. Ribas A., Gonzalez R., Pavlick A., Hamid O., Gajewski T.F., Daud A., Flaherty L., Logan T., Chmielowski B., Lewis K., Kee D., Boasberg P., Yin M., Chan I., Musib L., Choong N., Puzanov I., McArthur G.A. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study//Lancet Oncol. - 2014. - T. 15, N 9. - C. 954 - 65.

182. Dummer R., Ascierto P.A., Gogas H.J., Arance A., Mandala M., Liszkay G., Garbe C., Schadendorf D., Krajsova I., Gutzmer R., Chiarion Sileni V., Dutriaux C., de Groot J.W.B., Yamazaki N., Loquai C., Moutouh-de Parseval L.A., Pickard M.D., Sandor V., Robert C., Flaherty K.T. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial//Lancet Oncol. - 2018.10.1016/S1470-2045(18)30497-2.

183. Kim S., Kim H.T., Suh H.S. Combination therapy of BRAF inhibitors for advanced melanoma with BRAF V600 mutation: a systematic review and meta-analysis//J Dermatolog Treat. - 2018. - T. 29, N 3. - C. 314 - 321.

184. Devji T., Levine O., Neupane B., Beyene J., Xie F. Systemic Therapy for Previously Untreated Advanced BRAF-Mutated Melanoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials//JAMA Oncol. - 2017. - T. 3, N 3. - C. 366 - 373.

185. Abu-Abed S., Pennell N., Petrella T., Wright F., Seth A., Hanna W. KIT gene mutations and patterns of protein expression in mucosal and acral melanoma//J Cutan Med Surg. - 2012. - T. 16, N 2. - C. 135 - 42.

186. Abysheva S.N., Iyevleva A.G., Efimova N.V., Mokhina Y.B., Sabirova F.A., Ivantsov A.O., Artemieva A.S., Togo A.V., Moiseyenko V.M., Matsko D.E., Imyanitov E.N. KIT mutations in Russian patients with mucosal melanoma//Melanoma Res. - 2011. - T. 21, N 6. - C. 555 - 9.

187. Allegra M., Giacchero D., Segalen C., Dumaz N., Butori C., Hofman V., Hofman P., Lacour J.P., Bertolotto C., Bahadoran P., Ballotti R. A new KIT mutation (N505I) in acral melanoma confers constitutive signaling, favors tumorigenic properties, and is sensitive to imatinib//J Invest Dermatol. - 2014. - T. 134, N 5. - C. 1473 - 6.

188. Bastian B.C., Esteve-Puig R. Targeting activated KIT signaling for melanoma therapy//J Clin Oncol. - 2013. - T. 31, N 26. - C. 3288 - 90.

189. Becker J.C., Brocker E.B., Schadendorf D., Ugurel S. Imatinib in melanoma: a selective treatment option based on KIT mutation status?//J Clin Oncol. - 2007. - T. 25, N 7. - C. e9.

190. Carvajal R.D., Antonescu C.R., Wolchok J.D., Chapman P.B., Roman R.A., Teitcher J., Panageas K.S., Busam K.J., Chmielowski B., Lutzky J., Pavlick A.C., Fusco A., Cane L., Takebe N., Vemula S., Bouvier N., Bastian B.C., Schwartz G.K. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma//JAMA. - 2011. - T. 305, N 22. - C. 2327 - 34.

191. Hodi F.S., Friedlander P., Corless C.L., Heinrich M.C., Mac Rae S., Kruse A., Jagannathan J., Van den Abbeele A.D., Velazquez E.F., Demetri G.D., Fisher D.E. Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma//J Clin Oncol. - 2008. - T. 26, N 12. - C. 2046 - 51.

192. Dumaz N., Andre J., Sadoux A., Laugier F., Podgorniak M.P., Mourah S., Lebbe C. Driver KIT mutations in melanoma cluster in four hotspots//Melanoma Res. - 2015. - T. 25, N 1. - C. 88 - 90.

193. Kim J., Lazar A.J., Davies M.A., Homsi J., Papadopoulos N.E., Hwu W.J., Bedikian A.Y., Woodman S.E., Patel S.P., Hwu P., Kim K.B. BRAF, NRAS and KIT sequencing analysis of spindle cell melanoma//J Cutan Pathol. - 2012. - T. 39, N 9. - C. 821 - 5.

194. Lv J., Kong Y., Cai X., Zhou X. Analysis of KIT and BRAF mutations in Chinese melanoma//Pathology. - 2016. - T. 48 Suppl 1. - C. S140.

195. Lyu J., Wu Y., Li C., Wang R., Song H., Ren G., Guo W. Mutation scanning of BRAF, NRAS, KIT, and GNAQ/GNA11 in oral mucosal melanoma: a study of 57 cases//J Oral Pathol Med. - 2016. - T. 45, N 4. - C. 295 - 301.

196. McDonnell K., Betz B., Fullen D., Lao C.D. V559A and N 822I double KIT mutant melanoma with predictable response to imatinib?//Pigment Cell Melanoma Res. - 2011. - T. 24, N 2. - C. 390 - 2.

197. Rapisuwon S., Parks K., Al-Refaie W., Atkins M.B. Novel somatic KIT exon 8 mutation with dramatic response to imatinib in a patient with mucosal melanoma: a case report//Melanoma Res. - 2014. - T. 24, N 5. - C. 509 - 11.

198. Zebary A., Omholt K., Vassilaki I., Hoiom V., Linden D., Viberg L., Kanter-Lewensohn L., Johansson C.H., Hansson J. KIT, NRAS, BRAF and PTEN mutations in a sample of Swedish patients with acral lentiginous melanoma//J Dermatol Sci. - 2013. - T. 72, N 3. - C. 284 - 9.

199. Hodi F.S., Corless C.L., Giobbie-Hurder A., Fletcher J.A., Zhu M., Marino-Enriquez A., Friedlander P., Gonzalez R., Weber J.S., Gajewski T.F., O'Day S.J., Kim K.B., Lawrence D., Flaherty K.T., Luke J.J., Collichio F.A., Ernstoff M.S., Heinrich M.C., Beadling C., Zukotynski K.A., Yap J.T., Van den Abbeele A.D., Demetri G.D., Fisher D.E. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin//J Clin Oncol. - 2013. - T. 31, N 26. - C. 3182 - 90.

200. Kim K.B., Eton O., Davis D.W., Frazier M.L., McConkey D.J., Diwan A.H., Papadopoulos N.E., Bedikian A.Y., Camacho L.H., Ross M.I., Cormier J.N., Gershenwald J.E., Lee J.E., Mansfield P.F., Billings L.A., Ng C.S., Charnsangavej C., Bar-Eli M., Johnson M.M., Murgo A.J., Prieto V.G. Phase II trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma//Br J Cancer. - 2008. - T. 99, N 5. - C. 734 - 40.

201. Kalinsky K., Lee S., Rubin K.M., Lawrence D.P., Iafrarte A.J., Borger D.R., Margolin K.A., Leitao M.M., Jr., Tarhini A.A., Koon H.B., Pecora A.L., Jaslowski A.J., Cohen G.I., Kuzel T.M., Lao C.D., Kirkwood J.M. A phase 2 trial of dasatinib in patients with locally advanced or stage IV mucosal, acral, or vulvovaginal melanoma: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2607)//Cancer. - 2017. - T. 123, N 14. - C. 2688 - 2697.

202. Guo J., Carvajal R.D., Dummer R., Hauschild A., Daud A., Bastian B.C., Markovic S.N., Queirolo P., Arance A., Berking C., Camargo V., Herchenhorn D., Petrella T.M., Schadendorf D., Sharfman W., Testori A., Novick S., Hertle S., Nourry C., Chen Q., Hodi F.S. Efficacy and safety of nilotinib in patients with KIT-mutated metastatic or inoperable melanoma: final results from the global, single-arm, phase II

TEAM trial//Ann Oncol. - 2017. - T. 28, N 6. - C. 1380 - 1387.

203. Guo J., Si L., Kong Y., Flaherty K.T., Xu X., Zhu Y., Corless C.L., Li L., Li H., Sheng X., Cui C., Chi Z., Li S., Han M., Mao L., Lin X., Du N., Zhang X., Li J., Wang B., Qin S. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification//J Clin Oncol. - 2011. - T. 29, N 21. - C. 2904 - 9.

204. Garcia-Casado Z., Millan-Esteban D., Manrique-Silva E., Requena C., Traves V., Nagore E. Germline cancer-related mutations detected by routine targeted NGS for tumour analysis: A series of 357 melanoma patients//J Eur Acad Dermatol Venereol. - 2023. - T. 37, N 12. - C. e1384-e1387.

205. Reiman A., Kikuchi H., Scocchia D., Smith P., Tsang Y.W., Snead D., Cree I.A. Validation of an NGS mutation detection panel for melanoma//BMC Cancer. - 2017. - T. 17, N 1. - C. 150.

206. Zhu M.L., Zhou L., Sadri N. Comparison of targeted next generation sequencing (NGS) versus isolated BRAF V600E analysis in patients with metastatic melanoma//Virchows Arch. - 2018. - T. 473, N 3. - C. 371 - 377.

207. Heinzerling L., Kuhnapfel S., Meckbach D., Baiter M., Kaempgen E., Keikavoussi P., Schuler G., Agaimy A., Bauer J., Hartmann A., Kiesewetter F., Schneider-Stock R. Rare BRAF mutations in melanoma patients: implications for molecular testing in clinical practice//Br J Cancer. - 2013. - T. 108, N 10. - C. 2164 - 71.

208. Kong Y., Krauthammer M., Halaban R. Rare SF3B1 R625 mutations in cutaneous melanoma//Melanoma Res. - 2014. - T. 24, N 4. - C. 332 - 4.

209. Lukowsky A., Schafer-Hesterberg G., Sterry W., Voit C. Germline CDKN2A/p16 mutations are rare in multiple primary and familial malignant melanoma in German patients//J Dermatol Sci. - 2008. - T. 49, N 2. - C. 163 - 5.

210. Menzer C., Menzies A.M., Carlino M.S., Reijers I., Groen E.J., Eigentler T., de Groot J.W.B., van der Veldt A.A.M., Johnson D.B., Meiss F., Schlaak M., Schilling B., Westgeest H.M., Gutzmer R., Pfohler C., Meier F., Zimmer L., Suijkerbuijk K.P.M., Haalck T., Thoms K.M., Herbschleb K., Leichsenring J., Menzer A., Kopp-Schneider A., Long G.V., Kefford R., Enk A., Blank C.U., Hassel J.C. Targeted Therapy in Advanced Melanoma With Rare BRAF Mutations//J Clin Oncol. - 2019. - T. 37, N 33. - C. 3142 - 3151.

211. Omholt K., Krockel D., Ringborg U., Hansson J. Mutations of PIK3CA are rare in cutaneous melanoma//Melanoma Res. - 2006. - T. 16, N 2. - C. 197 - 200.

212. Rogiers A., Vander Borght S., Tuand K., Wolter P., Stas M., Boecxstaens V., Garmyn M., van den Oord J.J., Vandenberghe P., Bechter O. Response to targeted therapy in two patients with metastatic melanoma carrying rare BRAF exon 15 mutations: A598_T599insV and V600_K601delinsE//Melanoma Res. - 2017. - T. 27, N 5. - C. 507 - 510.

213. Yan C., Zhao C., Yang K., Zhou H., Jing L., Zhao W., Dou W., Xia Q., Ma J., Wei B., Guo Y. Rare c-KIT c.1926delA and c.1936T>G Mutations in Exon 13 Define Imatinib Resistance in Gastrointestinal Stromal Tumors and Melanoma Patients: Case Reports and Cell Experiments//Front Mol Biosci. - 2022. - T. 9. - C. 730213.

214. Chisholm J.C., Suvada J., Dunkel I.J., Casanova M., Zhang W., Ritchie N., Choi Y., Park J., Das Thakur M., Simko S., Wan Rachel Tam N., Ferrari A. BRIM-P: A phase I, open-label, multicenter, dose-escalation study of vemurafenib in pediatric patients with surgically incurable, BRAF mutation-positive melanoma//Pediatr Blood Cancer. - 2018. - T. 65, N 5. - C. e26947.

215. Dummer R., Ascierto P.A., Gogas H.J., Arance A., Mandala M., Liszkay G., Garbe C., Schadendorf D., Krajsova I., Gutzmer R., Chiarion-Sileni V., Dutriaux C., de Groot J.W.B., Yamazaki N.,

Loquai C., Moutouh-de Parseval L.A., Pickard M.D., Sandor V., Robert C., Flaherty K.T. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial//Lancet Oncol. - 2018. - T. 19, N 5. - C. 603 - 615.

216. Dummer R., Flaherty K.T., Robert C., Arance A., de Groot J.W.B., Garbe C., Gogas H.J., Gutzmer R., Krajsova I., Liszkay G., Loquai C., Mandala M., Schadendorf D., Yamazaki N., di Pietro A., Cantey-Kiser J., Edwards M., Ascierto P.A. COLUMBUS 5-Year Update: A Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Encorafenib Plus Binimetinib Versus Vemurafenib or Encorafenib in Patients With BRAF V600-Mutant Melanoma//J Clin Oncol. - 2022.10.1200/JCO.21.02659. - C. JCO2102659.

217. Dummer R., Queirolo P., Guijarro A.M.A., Hu Y., Wang D., Azevedo S.J., Robert C., Ascierto P.A., -Sileni V.C., Pronzato P., Spagnolo F., Mujika K., Liszkay G., Merino L. d. l.C., Tawbi H.A. Atezolizumab (A), cobimetinib (C), and vemurafenib (V) in patients (pts) with BRAFV600 mutation-positive melanoma with central nervous system (CNS) metastases (mets): Primary results from phase 2 Tricotel study//Journal of Clinical Oncology. - 2022. - T. 40, N 16_suppl. - C. 9515 - 9515.

218. Gutzmer R., Stroyakovskiy D., Gogas H., Robert C., Lewis K., Protsenko S., Pereira R.P., Eigentler T., Rutkowski P., Demidov L., Manikhas G.M., Yan Y., Huang K.C., Uyei A., McNally V., McArthur G.A., Ascierto P.A. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF(V600) mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial//Lancet. - 2020. - T. 395, N 10240. - C. 1835 - 1844.

219. McArthur G.A., Chapman P.B., Robert C., Larkin J., Haanen J.B., Dummer R., Ribas A., Hogg D., Hamid O., Ascierto P.A., Garbe C., Testori A., Maio M., Lorigan P., Lebbe C., Jouary T., Schadendorf D., O'Day S.J., Kirkwood J.M., Eggermont A.M., Dreno B., Sosman J.A., Flaherty K.T., Yin M., Caro I., Cheng S., Trunzer K., Hauschild A. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study//Lancet Oncol. - 2014. - T. 15, N 3. - C. 323 - 32.

220. Scholtens A., Geukes Foppen M.H., Blank C.U., van Thienen J.V., van Tinteren H., Haanen J.B. Vemurafenib for BRAF V600 mutated advanced melanoma: results of treatment beyond progression//Eur J Cancer. - 2015. - T. 51, N 5. - C. 642 - 52.

221. Sosman J.A., Kim K.B., Schuchter L., Gonzalez R., Pavlick A.C., Weber J.S., McArthur G.A., Hutson T.E., Moschos S.J., Flaherty K.T., Hersey P., Kefford R., Lawrence D., Puzanov I., Lewis K.D., Amaravadi R.K., Chmielowski B., Lawrence H.J., Shyr Y., Ye F., Li J., Nolop K.B., Lee R.J., Joe A.K., Ribas A. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib//N Engl J Med. - 2012. - T. 366, N 8. - C. 707 - 14.

222. Davies M.A., Saiag P., Robert C., Grob J.J., Flaherty K.T., Arance A., Chiarion-Sileni V., Thomas L., Lesimple T., Mortier L., Moschos S.J., Hogg D., Marquez-Rodas I., Del Vecchio M., Lebbe C., Meyer N., Zhang Y., Huang Y., Mookerjee B., Long G.V. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600)-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial//Lancet Oncol. - 2017. - T. 18, N 7. - C. 863 - 873.

223. Long G.V., Hauschild A., Santinami M., Atkinson V., Mandala M., Chiarion-Sileni V., Larkin J., Nyakas M., Dutriaux C., Haydon A., Robert C., Mortier L., Schachter J., Schadendorf D., Lesimple T., Plummer R., Ji R., Zhang P., Mookerjee B., Legos J., Kefford R., Dummer R., Kirkwood J.M. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma//N Engl J Med. - 2017. - T. 377, N 19. - C. 1813 - 1823.

224. Long G.V., Trefzer U., Davies M.A., Kefford R.F., Ascierto P.A., Chapman P.B., Puzanov I., Hauschild A., Robert C., Algazi A., Mortier L., Tawbi H., Wilhelm T., Zimmer L., Switzky J., Swann S., Martin A.M., Guckert M., Goodman V., Streit M., Kirkwood J.M., Schadendorf D. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre,

open-label, phase 2 trial//Lancet Oncol. - 2012. - T. 13, N 11. - C. 1087 - 95.

225. Schreuer M., Jansen Y., Planken S., Chevolet I., Seremet T., Kruse V., Neyns B. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAF(V600)-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial//Lancet Oncol. - 2017. - T. 18, N 4. - C. 464 - 472.

226. Davidson G., Coassolo S., Kieny A., Ennen M., Pencreach E., Malouf G.G., Lipsker D., Davidson I. Dynamic Evolution of Clonal Composition and Neoantigen Landscape in Recurrent Metastatic Melanoma with a Rare Combination of Driver Mutations//J Invest Dermatol. - 2019. - T. 139, N 8. - C. 1769 - 1778 e2.

227. Gerami P., Li G., Pouryazdanparast P., Blondin B., Beilfuss B., Slenk C., Du J., Guitart J., Jewell S., Pestova K. A highly specific and discriminatory FISH assay for distinguishing between benign and malignant melanocytic neoplasms//Am J Surg Pathol. - 2012. - T. 36, N 6. - C. 808 - 17.

228. Shain A.H., Joseph N.M., Yu R., Benhamida J., Liu S., Prow T., Ruben B., North J., Pincus L., Yeh I., Judson R., Bastian B.C. Genomic and Transcriptomic Analysis Reveals Incremental Disruption of Key Signaling Pathways during Melanoma Evolution//Cancer Cell. - 2018. - T. 34, N 1. - C. 45 - 55 e4.

229. Takata M., Suzuki T., Ansai S., Kimura T., Shirasaki F., Hatta N., Saida T. Genome profiling of melanocytic tumors using multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA): Its usefulness as an adjunctive diagnostic tool for melanocytic tumors//J Dermatol Sci. - 2005. - T. 40, N 1. - C. 51 - 7.

230. Lee S., Barnhill R.L., Dummer R., Dalton J., Wu J., Pappo A., Bahrami A. TERT Promoter Mutations Are Predictive of Aggressive Clinical Behavior in Patients with Spitzoid Melanocytic Neoplasms//Sci Rep. - 2015. - T. 5. - C. 11200.

231. Serman N., Vranic S., Glibo M., Serman L., Bukvic Mokos Z. Genetic risk factors in melanoma etiopathogenesis and the role of genetic counseling: A concise review//Bosn J Basic Med Sci. - 2022. - T. 22, N 5. - C. 673 - 682.

232. Guo J., Qin S., Liang J., Lin T., Si L., Chen X., Chi Z., Cui C., Du N., Fan Y., Gu K., Li F., Li J., Li Y., Liang H., Liu J., Lu M., Lu A., Nan K., Niu X., Pan H., Ren G., Ren X., Shu Y., Song X., Tao M., Wang B., Wei W., Wu D., Wu L., Wu A., Xu X., Zhang J., Zhang X., Zhang Y., Zhu H., written on behalf of Chinese Society of Clinical Oncology Melanoma P. Chinese Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Melanoma (2015 Edition)//Chin Clin Oncol. - 2016. - T. 5, N 4. - C. 57.

233. Stage I melanoma of the skin: the problem of resection margins. W.H.O. Collaborating Centres for Evaluation of Methods of Diagnosis and Treatment of Melanoma//Eur J Cancer. - 1980. - T. 16, N 8. - C. 1079 - 85.

234. Shelley W., Kersey P., Quirt I., Pater J. Survey of surgical management of malignant melanoma in Canada: optimal margins of excision and lymph-node dissection//Can J Surg. - 1984. - T. 27, N 2. - C. 190 - 2.

235. Veronesi U., Cascinelli N., Adamus J., Balch C., Bandiera D., Barchuk A., Bufalino R., Craig P., De Marsillac J., Durand J.C., et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm//N Engl J Med. - 1988. - T. 318, N 18. - C. 1159 - 62.

236. Balch C.M., Urist M.M., Karakousis C.P., Smith T.J., Temple W.J., Drzewiecki K., Jewell W.R., Bartolucci A.A., Mihm M.C., Jr., Barnhill R., et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial//Ann Surg. - 1993. - T. 218, N 3. - C. 262 - 7; discussion 267 - 9.

237. Ringborg U., Andersson R., Eldh J., Glaumann B., Hafstrom L., Jacobsson S., Jonsson P.E.,

Johansson H., Krysander L., Lagerlof B. Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2.0 mm: randomized study by the Swedish Melanoma Study Group//Cancer. - 1996. - T. 77, N 9. - C. 1809 - 14.

238. Demidov L.V., Martynova E.V. [Retrospective evaluation of the safe reduction of surgical margins of resected stage-IIA cutaneous melanoma of the trunk and extremities]//Vopr Onkol. - 2002. - T. 48, N 1. - C. 68 - 73.

239. Khayat D., Rixe O., Martin G., Soubrane C., Banzet M., Bazex J.A., Lauret P., Verola O., Auclerc G., Harper P., Banzet P., French Group of Research on Malignant M. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick)//Cancer. - 2003. - T. 97, N 8. - C. 1941 - 6.

240. Lens M.B., Newton-Bishop J.A., Dawes M. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick)//Cancer. - 2004. - T. 100, N 2. - C. 433 - 4; author reply 434.

241. Thomas J.M., Newton-Bishop J., A'Hern R., Coombes G., Timmons M., Evans J., Cook M., Theaker J., Fallowfield M., O'Neill T., Ruka W., Bliss J.M., United Kingdom Melanoma Study G., British Association of Plastic S., Scottish Cancer Therapy N. Excision margins in high-risk malignant melanoma//N Engl J Med. - 2004. - T. 350, N 8. - C. 757 - 66.

242. Thompson J.F., Scolyer R.A., Uren R.F. Surgical management of primary cutaneous melanoma: excision margins and the role of sentinel lymph node examination//Surg Oncol Clin N Am. - 2006. - T. 15, N 2. - C. 301 - 18.

243. Gillgren P., Drzewiecki K.T., Niin M., Gullestad H.P., Hellborg H., Mansson-Brahme E., Ingvar C., Ringborg U. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial//Lancet. - 2011. - T. 378, N 9803. - C. 1635 - 42.

244. Mocellin S., Pasquali S., Nitti D. The impact of surgery on survival of patients with cutaneous melanoma: revisiting the role of primary tumor excision margins//Ann Surg. - 2011. - T. 253, N 2. - C. 238 - 43.

245. Duffy K.L., Truong A., Bowen G.M., Andtbacka R.H., Hyngstrom J., Bowles T., Grossmann K., Khong H., Hyde M., Florell S.R., Bowen A.R., Wada D., Grossman D. Adequacy of 5-mm surgical excision margins for non-lentiginous melanoma in situ//J Am Acad Dermatol. - 2014. - T. 71, N 4. - C. 835 - 8.

246. Koskivuo I., Giordano S., Verajankorva E., Vihinen P. One-cm Versus 2-cm Excision Margins for Patients With Intermediate Thickness Melanoma: A Matched-Pair Analysis//Dermatol Surg. - 2015. - T. 41, N 10. - C. 1130 - 6.

247. Faries M.B., Mozzillo N., Kashani-Sabet M., Thompson J.F., Kelley M.C., DeConti R.C., Lee J.E., Huth J.F., Wagner J., Dalgleish A., Pertschuk D., Nardo C., Stern S., Elashoff R., Gammon G., Morton D.L., Group M.-I.C.T. Long-Term Survival after Complete Surgical Resection and Adjuvant Immunotherapy for Distant Melanoma Metastases//Ann Surg Oncol. - 2017. - T. 24, N 13. - C. 3991 - 4000.

248. Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J., Mozzillo N., Nieweg O.E., Roses D.F., Hoekstra H.J., Karakousis C.P., Puleo C.A., Coventry B.J., Kashani-Sabet M., Smithers B.M., Paul E., Kraybill W.G., McKinnon J.G., Wang H.J., Elashoff R., Faries M.B., Group M. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma//N Engl J Med. - 2014. - T. 370, N 7. - C. 599 - 609.

249. Cohn-Cedermark G., Rutqvist L.E., Andersson R., Breivald M., Ingvar C., Johansson H., Jonsson P.E., Krysander L., Lindholm C., Ringborg U. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8 - 2.0 mm//Cancer. - 2000. - T. 89, N 7. - C. 1495 - 501.

250. Balch C.M., Soong S.J., Smith T., Ross M.I., Urist M.M., Karakousis C.P., Temple W.J., Mihm M.C., Barnhill R.L., Jewell W.R., Wanebo H.J., Desmond R., Investigators from the Intergroup Melanoma Surgical T. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1 - 4 mm melanomas//Ann Surg Oncol. - 2001. - T. 8, N 2. - C. 101 - 8.

251. Felton S., Taylor R.S., Srivastava D. Excision Margins for Melanoma In Situ on the Head and Neck//Dermatol Surg. - 2016. - T. 42, N 3. - C. 327 - 34.

252. Rawlani R., Rawlani V., Qureshi H.A., Kim J.Y., Wayne J.D. Reducing margins of wide local excision in head and neck melanoma for function and cosmesis: 5-year local recurrence-free survival//J Surg Oncol. - 2015. - T. 111, N 7. - C. 795 - 9.

253. Moehrle M., Metzger S., Schippert W., Garbe C., Rassner G., Breuninger H. "Functional" surgery in subungual melanoma//Dermatol Surg. - 2003. - T. 29, N 4. - C. 366 - 74.

254. Pockaj B.A., Jaroszewski D.E., DiCaudo D.J., Hentz J.G., Buchel E.W., Gray R.J., Markovic S.N., Bite U. Changing surgical therapy for melanoma of the external ear//Ann Surg Oncol. - 2003. - T. 10, N 6. - C. 689 - 96.

255. Christie D.R., Tiver K.V. Radiotherapy for melanotic freckles//Austral Radiol. - 1996. - T. 40. - C. 331 - 333.

256. Strom T., Caudell J.J., Han D., Zager J.S., Yu D., Cruse C.W., Marzban S.S., Messina J.L., Trotti A.M., Sondak V.K., Rao N.G. Radiotherapy influences local control in patients with desmoplastic melanoma//Cancer. - 2014. - T. 120, N 9. - C. 1369 - 78.

257. Chang D.T., Amdur R.J., Morris C.G., Mendenhall W.M. Adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma: comparing hypofractionation to conventional fractionation//Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2006. - T. 66, N 4. - C. 1051 - 5.

258. Sause W.T., Cooper J.S., Rush S., Ago C.T., Cosmatos D., Coughlin C.T., JanJan N., Lipsett J. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma//Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 1991. - T. 20, N 3. - C. 429 - 32.

259. Testori A., Soteldo J., Powell B., Sales F., Borgognoni L., Rutkowski P., Lejeune F., van Leeuwen P., Eggermont A. Surgical management of melanoma: an EORTC Melanoma Group survey//Ecancermedicalscience. - 2013. - T. 7. - C. 294.

260. Lens M.B., Dawes M., Goodacre T., Newton-Bishop J.A. Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials//Arch Surg. - 2002. - T. 137, N 4. - C. 458 - 61.

261. Foote M., Burmeister B., Dwyer P., Burmeister E., Lambie D., Allan C., Barbour A., Bayley G., Pullar A., Meakin J., Thomas J., Smithers M. An innovative approach for locally advanced stage III cutaneous melanoma: radiotherapy, followed by nodal dissection//Melanoma Res. - 2012. - T. 22, N 3. - C. 257 - 62.

262. Testori A., Rutkowski P., Marsden J., Bastholt L., Chiarion-Sileni V., Hauschild A., Eggermont A.M. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma//Ann Oncol. - 2009. - T. 20 Suppl 6, N Suppl 6. - C. vi22 - 9.

263. Phipps A.R., Godfrey A.M., Durrant K.R., Millard P.R. The effect of immediately preoperative adjuvant radiotherapy in the surgical treatment of primary cutaneous malignant melanoma//Br J Plast Surg. - 1992. - T. 45, N 1. - C. 30 - 3.

264. Swetter S.M., Johnson D., Albertini M.R., Barker C.A., Bateni S., Baumgartner J., Bhatia S.,

Bichakjian C., Boland G., Chandra S., Chmielowski B., DiMaio D., Dronca R., Fields R.C., Fleming M.D., Galan A., Guild S., Hyngstrom J., Karakousis G., Kendra K., Kiuru M., Lange J.R., Lanning R., Logan T., Olson D., Olszanski A.J., Ott P.A., Ross M.I., Rothermel L., Salama A.K., Sharma R., Skitzki J., Smith E., Tsai K., Wuthrick E., Xing Y., McMillian N., Espinosa S. NCCN Guidelines(R) Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2024//J Natl Compr Canc Netw. - 2024. - T. 22, N 5. - C. 290 - 298.

265. Yonick D.V., Ballo R.M., Kahn E., Dahiya M., Yao K., Godellas C., Shoup M., Aranha G.V. Predictors of positive sentinel lymph node in thin melanoma//Am J Surg. - 2011. - T. 201, N 3. - C. 324 - 7; discussion 327 - 8.

266. Cascinelli N., Belli F., Santinami M., Fait V., Testori A., Ruka W., Cavaliere R., Mozzillo N., Rossi C.R., MacKie R.M., Nieweg O., Pace M., Kirov K. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO Melanoma Program experience//Ann Surg Oncol. - 2000. - T. 7, N 6. - C. 469 - 74.

267. Stoffels I., Dissemond J., Poppel T., Schadendorf D., Klode J. Intraoperative Fluorescence Imaging for Sentinel Lymph Node Detection: Prospective Clinical Trial to Compare the Usefulness of Indocyanine Green vs Technetium Tc 99m for Identification of Sentinel Lymph Nodes//JAMA Surg. - 2015. - T. 150, N 7. - C. 617 - 23.

268. de Bree E., de Bree R. Implications of the MSLT-1 for sentinel lymph node biopsy in cutaneous head and neck melanoma//Oral Oncol. - 2015. - T. 51, N 7. - C. 629 - 33.

269. van Akkooi A.C., Eggermont A.M. Melanoma: MSLT-1--SNB is a biomarker, not a therapeutic intervention//Nat Rev Clin Oncol. - 2014. - T. 11, N 5. - C. 248 - 9.

270. Ross M.I., Gershenwald J.E. How should we view the results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-1 (MSLT-1)?//Ann Surg Oncol. - 2008. - T. 15, N 3. - C. 670 - 3.

271. Morton D.L. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy: community standard care or clinical investigation?//Cancer J Sci Am. - 1997. - T. 3, N 6. - C. 328 - 30.

272. Morton D.L., Cochran A.J., Thompson J.F., Elashoff R., Essner R., Glass E.C., Mozzillo N., Nieweg O.E., Roses D.F., Hoekstra H.J., Karakousis C.P., Reintgen D.S., Coventry B.J., Wang H.J., Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial G. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial//Ann Surg. - 2005. - T. 242, N 3. - C. 302 - 11; discussion 311 - 3.

273. Faries M.B., Thompson J.F., Cochran A.J., Andtbacka R.H., Mozzillo N., Zager J.S., Jahkola T., Bowles T.L., Testori A., Beitsch P.D., Hoekstra H.J., Moncrieff M., Ingvar C., Wouters M., Sabel M.S., Levine E.A., Agnese D., Henderson M., Dummer R., Rossi C.R., Neves R.I., Trocha S.D., Wright F., Byrd D.R., Matter M., Hsueh E., MacKenzie-Ross A., Johnson D.B., Terheyden P., Berger A.C., Huston T.L., Wayne J.D., Smithers B.M., Neuman H.B., Schneebaum S., Gershenwald J.E., Ariyan C.E., Desai D.C., Jacobs L., McMasters K.M., Gesierich A., Hersey P., Bines S.D., Kane J.M., Barth R.J., McKinnon G., Farma J.M., Schultz E., Vidal-Sicart S., Hoefer R.A., Lewis J.M., Scheri R., Kelley M.C., Nieweg O.E., Noyes R.D., Hoon D.S.B., Wang H.J., Elashoff D.A., Elashoff R.M. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma//N Engl J Med. - 2017. - T. 376, N 23. - C. 2211 - 2222.

274. McClain S.E., Shada A.L., Barry M., Patterson J.W., Slingluff C.L., Jr. Outcome of sentinel lymph node biopsy and prognostic implications of regression in thin malignant melanoma//Melanoma Res. - 2012. - T. 22, N 4. - C. 302 - 9.

275. Kirkland E.B., Zitelli J.A. Mitotic rate for thin melanomas: should a single mitotic figure warrant a sentinel lymph node biopsy?//Dermatol Surg. - 2014. - T. 40, N 9. - C. 937 - 45.

276. Cordeiro E., Gervais M.K., Shah P.S., Look Hong N.J., Wright F.C. Sentinel Lymph Node Biopsy in Thin Cutaneous Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis//Ann Surg Oncol. - 2016. - T. 23, N

13. - С. 4178 - 4188.

277. Wat H., Senthilselvan A., Salopek T.G. A retrospective, multicenter analysis of the predictive value of mitotic rate for sentinel lymph node (SLN) positivity in thin melanomas//J Am Acad Dermatol. - 2016. - Т. 74, N 1. - С. 94 - 101.

278. Isaksson K., Nielsen K., Mikiver R., Nieweg O.E., Scolyer R.A., Thompson J.F., Ingvar C. Sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanomas: Frequency and predictors of metastasis based on analysis of two large international cohorts//J Surg Oncol. - 2018. - Т. 118, N 4. - С. 599 - 605.

279. Wong S.L., Faries M.B., Kennedy E.B., Agarwala S.S., Akhurst T.J., Ariyan C., Balch C.M., Berman B.S., Cochran A., Delman K.A., Gorman M., Kirkwood J.M., Moncrieff M.D., Zager J.S., Lyman G.H. Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update//J Clin Oncol. - 2018. - Т. 36, N 4. - С. 399 - 413.

280. Branisteanu D.E., Cozmin M., Porumb-Andrese E., Branisteanu D., Toader M.P., Iosep D., Sinigur D., Branisteanu C.I., Branisteanu G., Porumb V., Pinzariu A.C., Baila S.L., Nicolescu A.C. Sentinel Lymph Node Biopsy in Cutaneous Melanoma, a Clinical Point of View//Medicina (Kaunas). - 2022. - Т. 58, N 11.

281. Shannon A.B., Sharon C.E., Straker R.J., 3rd, Carr M.J., Sinnamon A.J., Bogatch K., Thaler A., Kelly N., Vetto J.T., Fowler G., DePalo D., Sondak V.K., Miura J.T., Faries M.B., Bartlett E.K., Zager J.S., Karakousis G.C. Sentinel lymph node biopsy in patients with T1a cutaneous malignant melanoma: A multicenter cohort study//J Am Acad Dermatol. - 2023. - Т. 88, N 1. - С. 52 - 59.

282. Bostick P.J., Morton D.L., Turner R.R., Huynh K.T., Wang H.J., Elashoff R., Essner R., Hoon D.S. Prognostic significance of occult metastases detected by sentinel lymphadenectomy and reverse transcriptase-polymerase chain reaction in early-stage melanoma patients//J Clin Oncol. - 1999. - Т. 17, N 10. - С. 3238 - 44.

283. van der Velde-Zimmermann D., Schipper M.E., de Weger R.A., Hennipman A., Borel Rinkes I.H. Sentinel node biopsies in melanoma patients: a protocol for accurate, efficient, and cost-effective analysis by preselection for immunohistochemistry on the basis of Tyr-PCR//Ann Surg Oncol. - 2000. - Т. 7, N 1. - С. 51 - 4.

284. Eggermont A.M., Keilholz U., Testori A., Cook M., Lienard D., Ruiter D.J. The EORTC melanoma group translational research program on prognostic factors and ultrastaging in association with the adjuvant therapy trials in stage II and stage III melanoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer//Ann Surg Oncol. - 2001. - Т. 8, N 9 Suppl. - С. 38S - 40S.

285. Spanknebel K., Coit D.G., Bieligk S.C., Gonen M., Rosai J., Klimstra D.S. Characterization of micrometastatic disease in melanoma sentinel lymph nodes by enhanced pathology: recommendations for standardizing pathologic analysis//Am J Surg Pathol. - 2005. - Т. 29, N 3. - С. 305 - 17.

286. Laga A.C., Zhan Q., Weishaupt C., Ma J., Frank M.H., Murphy G.F. SOX2 and nestin expression in human melanoma: an immunohistochemical and experimental study//Exp Dermatol. - 2011. - Т. 20, N 4. - С. 339 - 45.

287. Lee J.J., Granter S.R., Laga A.C., Saavedra A.P., Zhan Q., Guo W., Xu S., Murphy G.F., Lian C.G. 5-Hydroxymethylcytosine expression in metastatic melanoma versus nodal nevus in sentinel lymph node biopsies//Mod Pathol. - 2015. - Т. 28, N 2. - С. 218 - 29.

288. Chen P.L., Chen W.S., Li J., Lind A.C., Lu D. Diagnostic utility of neural stem and progenitor cell markers nestin and SOX2 in distinguishing nodal melanocytic nevi from metastatic melanomas//Mod Pathol. - 2013. - Т. 26, N 1. - С. 44 - 53.

289. Satzger I., Volker B., Meier A., Schenck F., Kapp A., Gutzmer R. Prognostic significance of isolated HMB45 or Melan A positive cells in Melanoma sentinel lymph nodes//Am J Surg Pathol. - 2007. - T. 31, N 8. - C. 1175 - 80.

290. Scolyer R.A., Judge M.J., Evans A., Frishberg D.P., Prieto V.G., Thompson J.F., Trotter M.J., Walsh M.Y., Walsh N.M., Ellis D.W., International Collaboration on Cancer R. Data set for pathology reporting of cutaneous invasive melanoma: recommendations from the international collaboration on cancer reporting (ICCR)//Am J Surg Pathol. - 2013. - T. 37, N 12. - C. 1797 - 814.

291. Shidham V.B., Qi D., Rao R.N., Acker S.M., Chang C.C., Kampalath B., Dawson G., Machhi J.K., Komorowski R.A. Improved immunohistochemical evaluation of micrometastases in sentinel lymph nodes of cutaneous melanoma with 'MCW melanoma cocktail'--a mixture of monoclonal antibodies to MART-1, Melan-A, and tyrosinase//BMC Cancer. - 2003. - T. 3. - C. 15.

292. Murray C.A., Leong W.L., McCready D.R., Ghazarian D.M. Histopathological patterns of melanoma metastases in sentinel lymph nodes//J Clin Pathol. - 2004. - T. 57, N 1. - C. 64 - 7.

293. Vitoux D., Mourah S., Kerob D., Verola O., Basset-Seguin N., Baccard M., Schartz N., Ollivaud L., Archimbaud A., Servant J.M., Revol M., Toubert M.E., Podgorniak M.P., Plassa F., Porcher R., Lebbe C. Highly sensitive multivariable assay detection of melanocytic differentiation antigens and angiogenesis biomarkers in sentinel lymph nodes with melanoma micrometastases//Arch Dermatol. - 2009. - T. 145, N 10. - C. 1105 - 13.

294. Rimoldi D., Lemoine R., Kurt A.M., Salvi S., Berset M., Matter M., Roche B., Cerottini J.P., Guggisberg D., Krischer J., Braun R., Willi J.P., Antonescu C., Slosman D., Lejeune F.J., Lienard D., Groupe Melanome L. Detection of micrometastases in sentinel lymph nodes from melanoma patients: direct comparison of multimarker molecular and immunopathological methods//Melanoma Res. - 2003. - T. 13, N 5. - C. 511 - 20.

295. Baisden B.L., Askin F.B., Lange J.R., Westra W.H. HMB-45 immunohistochemical staining of sentinel lymph nodes: a specific method for enhancing detection of micrometastases in patients with melanoma//Am J Surg Pathol. - 2000. - T. 24, N 8. - C. 1140 - 6.

296. Lukowsky A., Bellmann B., Ringk A., Winter H., Audring H., Fenske S., Sterry W. Detection of melanoma micrometastases in the sentinel lymph node and in nonsentinel nodes by tyrosinase polymerase chain reaction//J Invest Dermatol. - 1999. - T. 113, N 4. - C. 554 - 9.

297. Vrotsos E., Alexis J. Can SOX-10 or KBA.62 Replace S100 Protein in Immunohistochemical Evaluation of Sentinel Lymph Nodes for Metastatic Melanoma?//Appl Immunohistochem Mol Morphol. - 2016. - T. 24, N 1. - C. 26 - 9.

298. Voit C.A., Oude Ophuis C.M., Ulrich J., van Akkooi A.C., Eggermont A.M. Ultrasound of the sentinel node in melanoma patients: echo-free island is a discriminatory morphologic feature for node positivity//Melanoma Res. - 2016. - T. 26, N 3. - C. 267 - 71.

299. Voit C.A., Gooskens S.L., Siegel P., Schaefer G., Schoengen A., Rowert J., van Akkooi A.C., Eggermont A.M. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology as an addendum to sentinel lymph node biopsy can perfect the staging strategy in melanoma patients//Eur J Cancer. - 2014. - T. 50, N 13. - C. 2280 - 8.

300. Voit C.A., van Akkooi A.C., Schafer-Hesterberg G., Schoengen A., Schmitz P.I., Sterry W., Eggermont A.M. Rotterdam Criteria for sentinel node (SN) tumor burden and the accuracy of ultrasound (US)-guided fine-needle aspiration cytology (FNAC): can US-guided FNAC replace SN staging in patients with melanoma?//J Clin Oncol. - 2009. - T. 27, N 30. - C. 4994 - 5000.

301. Voit C., Schoengen A., Schwurzer-Voit M., Weber L., Ulrich J., Sterry W., Proebstle T.M. The

role of ultrasound in detection and management of regional disease in melanoma patients//Semin Oncol. - 2002. - Т. 29, N 4. - С. 353 - 60.

302. АЛЛАХВЕРДЯН Г.С., ЧЕКАЛОВА М.А., КОКОСАДЗЕ Н.В. ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ МЕТАСТАЗОВ МЕЛАНОМЫ КОЖИ В РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ//ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ - 2013. - Т. 7, N 4-4. - С. 9 - 14.

303. Torabi S.J., Benchetrit L., Spock T., Cheraghlou S., Judson B.L. Clinically node-negative head and neck mucosal melanoma: An analysis of current treatment guidelines & outcomes//Oral Oncol. - 2019. - Т. 92. - С. 67 - 76.

304. Ramesh M., Nanda S., Misra B. Mucosal melanoma of the head-and-neck region: A single institutional clinical experience//South Asian J Cancer. - 2019. - Т. 8, N 1. - С. 26.

305. Prinzen T., Klein M., Hallermann C., Wermker K. Primary head and neck mucosal melanoma: Predictors of survival and a case series on sentinel node biopsy//J Craniomaxillofac Surg. - 2019.10.1016/j.jcms.2019.06.012.

306. Moya-Plana A., Mangin D., Dercle L., Taouachi R., Casiraghi O., Ammari S., Nguyen F., Temam S., Robert C., Gorphe P. Risk-based stratification in head and neck mucosal melanoma//Oral Oncol. - 2019. - Т. 97. - С. 44 - 49.

307. Yao J.J., Zhang F., Zhang G.S., Deng X.W., Zhang W.J., Lawrence W.R., Zou L., Zhang X.S., Lu L.X. Efficacy and safety of primary surgery with postoperative radiotherapy in head and neck mucosal melanoma: a single-arm Phase II study//Cancer Manag Res. - 2018. - Т. 10. - С. 6985 - 6996.

308. Comoglu S., Polat B., Celik M., Sahin B., Enver N., Keles M.N., Sari S.O. Prognostic factors in head and neck mucosal malignant melanoma//Auris Nasus Larynx. - 2018. - Т. 45, N 1. - С. 135 - 142.

309. Игнатова А.В., Мудунов А.М., Подвязников С.О. Особенности клинического течения меланомы слизистых оболочек головы и шеи. Обзор литературы//Опухоли головы и шеи. - 2015. - Т. 5, N 4. - С. 48 - 52.

310. Moreno M.A., Roberts D.B., Kupferman M.E., DeMonte F., El-Naggar A.K., Williams M., Rosenthal D.S., Hanna E.Y. Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M.D. Anderson Cancer Center//Cancer. - 2010. - Т. 116, N 9. - С. 2215 - 23.

311. Li W., Yu Y., Wang H., Yan A., Jiang X. Evaluation of the prognostic impact of postoperative adjuvant radiotherapy on head and neck mucosal melanoma: a meta-analysis//BMC Cancer. - 2015. - Т. 15. - С. 758.

312. Zhu W., Zou B., Wang S. Clinicopathological Features and Prognosis of Sinonasal Mucosal Malignant Melanoma: A Retrospective Study of 83 Cases in a Chinese Population//ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. - 2016. - Т. 78, N 2. - С. 94 - 104.

313. Benlyazid A., Thariat J., Temam S., Malard O., Florescu C., Choussy O., Makeieff M., Poissonnet G., Penel N., Righini C., Toussaint B., Lacau St Guily J., Vergez S., Filleron T. Postoperative radiotherapy in head and neck mucosal melanoma: a GETTEC study//Arch Otolaryngol Head Neck Surg. - 2010. - Т. 136, N 12. - С. 1219 - 25.

314. Owens J.M., Roberts D.B., Myers J.N. The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region//Arch Otolaryngol Head Neck Surg. - 2003. - Т. 129, N 8. - С. 864 - 8.

315. Meng X.J., Ao H.F., Huang W.T., Chen F., Sun X.C., Wang J.J., Liu Z.F., Han W.W., Fry A.N., Wang

D.H. Impact of different surgical and postoperative adjuvant treatment modalities on survival of sinonasal malignant melanoma//BMC Cancer. - 2014. - Т. 14. - С. 608.

316. Caspers C.J.I., Dronkers E.A.C., Monserez D., Wieringa M.H., Baatenburg de Jong R.J., Hardillo J.A.U. Adjuvant radiotherapy in sinonasal mucosal melanoma: A retrospective analysis//Clin Otolaryngol. - 2018. - Т. 43, N 2. - С. 617 - 623.

317. Wada H., Nemoto K., Ogawa Y., Hareyama M., Yoshida H., Takamura A., Ohmori K., Hamamoto Y., Sugita T., Saitoh M., Yamada S. A multi-institutional retrospective analysis of external radiotherapy for mucosal melanoma of the head and neck in Northern Japan//Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2004. - Т. 59, N 2. - С. 495 - 500.

318. Samstein R.M., Carvajal R.D., Postow M.A., Callahan M.K., Shoushtari A.N., Patel S.G., Lee N.Y., Barker C.A. Localized sinonasal mucosal melanoma: Outcomes and associations with stage, radiotherapy, and positron emission tomography response//Head Neck. - 2016. - Т. 38, N 9. - С. 1310 - 7.

319. Saigal K., Weed D.T., Reis I.M., Markoe A.M., Wolfson A.H., Nguyen-Sperry J. Mucosal melanomas of the head and neck: the role of postoperative radiation therapy//ISRN Oncol. - 2012. - Т. 2012. - С. 785131.

320. Plavc G., But-Hadzic J., Anicin A., Lanisnik B., Didanovic V., Strojan P. Mucosal melanoma of the head and neck: a population-based study from Slovenia, 1985 - 2013//Radiat Oncol. - 2016. - Т. 11, N 1. - С. 137.

321. Krengli M., Masini L., Kaanders J.H., Maingon P., Oei S.B., Zouhair A., Ozyar E., Roelandts M., Amichetti M., Bosset M., Mirimanoff R.O. Radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract: analysis of 74 cases. A Rare Cancer Network study//Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2006. - Т. 65, N 3. - С. 751 - 9.

322. Hu R., Yang B.B. Surgery alone versus post-operative radiotherapy for sinonasal malignant melanoma: a meta-analysis//J Laryngol Otol. - 2018. - Т. 132, N 12. - С. 1051 - 1060.

323. Amit M., Tam S., Abdelmeguid A.S., Roberts D.B., Raza S.M., Su S.Y., Kupferman M.E., DeMonte F., Hanna E.Y. Approaches to regional lymph node metastasis in patients with head and neck mucosal melanoma//Cancer. - 2018. - Т. 124, N 3. - С. 514 - 520.

324. Clark R.R., Shoaib T. Sentinel lymph node biopsy: a new perspective in head and neck mucosal melanoma?//Melanoma Res. - 2007. - Т. 17, N 1. - С. 59.

325. Francisco A.L., Furlan M.V., Peresi P.M., Nishimoto I.N., Lourenco S.V., Pinto C.A., Kowalski L.P., Ikeda M.K. Head and neck mucosal melanoma: clinicopathological analysis of 51 cases treated in a single cancer centre and review of the literature//Int J Oral Maxillofac Surg. - 2016. - Т. 45, N 2. - С. 135 - 40.

326. Green B., Elhamshary A., Gomez R., Rahimi S., Brennan P.A. An update on the current management of head and neck mucosal melanoma//J Oral Pathol Med. - 2017. - Т. 46, N 7. - С. 475 - 479.

327. Loree T.R., Mullins A.P., Spellman J., North J.H., Jr., Hicks W.L., Jr. Head and neck mucosal melanoma: a 32-year review//Ear Nose Throat J. - 1999. - Т. 78, N 5. - С. 372 - 5.

328. Lourenco S.V., Fernandes J.D., Hsieh R., Coutinho-Camillo C.M., Bologna S., Sangueza M., Nico M.M. Head and neck mucosal melanoma: a review//Am J Dermatopathol. - 2014. - Т. 36, N 7. - С. 578 - 87.

329. Luna-Ortiz K., Villavicencio-Valencia V., Martinez Said H. Comparative study of head and neck mucosal melanoma in 66 patients vs 226 patients with cutaneous melanoma: A survival analysis//Clin Otolaryngol. - 2018. - Т. 43, N 2. - С. 691 - 696.

330. Meleti M., Leemans C.R., de Bree R., Vescovi P., Sesenna E., van der Waal I. Head and neck mucosal melanoma: experience with 42 patients, with emphasis on the role of postoperative radiotherapy//Head Neck. - 2008. - T. 30, N 12. - C. 1543 - 51.

331. Kiran R.P., Rottoli M., Pokala N., Fazio V.W. Long-term outcomes after local excision and radical surgery for anal melanoma: data from a population database//Dis Colon Rectum. - 2010. - T. 53, N 4. - C. 402 - 8.

332. Iddings D.M., Fleisig A.J., Chen S.L., Faries M.B., Morton D.L. Practice patterns and outcomes for anorectal melanoma in the USA, reviewing three decades of treatment: is more extensive surgical resection beneficial in all patients?//Ann Surg Oncol. - 2010. - T. 17, N 1. - C. 40 - 4.

333. Yap L.B., Neary P. A comparison of wide local excision with abdominoperineal resection in anorectal melanoma//Melanoma Res. - 2004. - T. 14, N 2. - C. 147 - 50.

334. Yeung H.M., Gupta B., Kamat B. A Rare Case of Primary Anorectal Melanoma and a Review of the Current Landscape of Therapy//J Community Hosp Intern Med Perspect. - 2020. - T. 10, N 4. - C. 371 - 376.

335. Falch C., Mueller S., Kirschniak A., Braun M., Koenigsrainer A., Klumpp B. Anorectal malignant melanoma: curative abdominoperineal resection: patient selection with 18F-FDG-PET/CT//World J Surg Oncol. - 2016. - T. 14, N 1. - C. 185.

336. Yeh J.J., Shia J., Hwu W.J., Busam K.J., Paty P.B., Guillem J.G., Coit D.G., Wong W.D., Weiser M.R. The role of abdominoperineal resection as surgical therapy for anorectal melanoma//Annals of surgery. - 2006. - T. 244, N 6. - C. 1012.

337. Row D., Weiser M.R. Anorectal melanoma//Clinics in colon and rectal surgery. - 2009. - T. 22, N 2. - C. 120.

338. Matsuda A., Miyashita M., Matsumoto S., Takahashi G., Matsutani T., Yamada T., Kishi T., Uchida E. Abdominoperineal resection provides better local control but equivalent overall survival to local excision of anorectal malignant melanoma: a systematic review//Annals of surgery. - 2015. - T. 261, N 4. - C. 670 - 677.

339. Diller M.L., Martin B.M., Delman K.A. Lymph node dissection for stage III melanoma//Surg Oncol Clin N Am. - 2015. - T. 24, N 2. - C. 261 - 77.

340. Mozzillo N., Caraco C., Marone U., Di Monta G., Crispo A., Botti G., Montella M., Ascierto P.A. Superficial and deep lymph node dissection for stage III cutaneous melanoma: clinical outcome and prognostic factors//World J Surg Oncol. - 2013. - T. 11. - C. 36.

341. Galliot-Repkat C., Cailliod R., Trost O., Danino A., Collet E., Lambert D., Vabres P., Dalac S. The prognostic impact of the extent of lymph node dissection in patients with stage III melanoma//Eur J Surg Oncol. - 2006. - T. 32, N 7. - C. 790 - 4.

342. Hughes T.M., Thomas J.M. Combined inguinal and pelvic lymph node dissection for stage III melanoma//Br J Surg. - 1999. - T. 86, N 12. - C. 1493 - 8.

343. Shen P., Conforti A.M., Essner R., Cochran A.J., Turner R.R., Morton D.L. Is the node of Cloquet the sentinel node for the iliac/obturator node group?//Cancer J. - 2000. - T. 6, N 2. - C. 93 - 7.

344. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J., Thompson J.F., Atkins M.B., Byrd D.R., Buzaid A.C., Cochran A.J., Coit D.G., Ding S., Eggermont A.M., Flaherty K.T., Gimotty P.A., Kirkwood J.M., McMasters K.M., Mihm M.C., Jr., Morton D.L., Ross M.I., Sober A.J., Sondak V.K. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification//J Clin Oncol. - 2009. - T. 27, N 36. - C. 6199 - 206.

345. Kirkwood J.M., Manola J., Ibrahim J., Sondak V., Ernstoff M.S., Rao U. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma//Clin Cancer Res. - 2004. - T. 10, N 5. - C. 1670 - 7.

346. Petrella T. Systemic Adjuvant Therapy for Patients at High Risk for Recurrent Melanoma: Updated Guideline Recommendations 2009//Book Systemic Adjuvant Therapy for Patients at High Risk for Recurrent Melanoma: Updated Guideline Recommendations 2009/Editor, 2009.

347. Kirkwood J.M., Ibrahim J.G., Sondak V.K., Richards J., Flaherty L.E., Ernstoff M.S., Smith T.J., Rao U., Steele M., Blum R.H. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190//J Clin Oncol. - 2000. - T. 18, N 12. - C. 2444 - 58.

348. Kirkwood J.M., Ibrahim J.G., Sosman J.A., Sondak V.K., Agarwala S.S., Ernstoff M.S., Rao U. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801//J Clin Oncol. - 2001. - T. 19, N 9. - C. 2370 - 80.

349. Kirkwood J.M., Strawderman M.H., Ernstoff M.S., Smith T.J., Borden E.C., Blum R.H. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684//J Clin Oncol. - 1996. - T. 14, N 1. - C. 7 - 17.

350. Wheatley K., Ives N., Eggermont A., Kirkwood J., Cascinelli N., Markovic S.N., Hancock B., Lee S., Suciu S., on behalf of International Malignant Melanoma Collaborative Group. Interferon-{alpha} as adjuvant therapy for melanoma: An individual patient data meta-analysis of randomised trials//ASCO Meeting Abstracts. - 2007. - T. 25, N 18_suppl. - C. 8526.

351. Eggermont A.M.M., Blank C.U., Mandala M., Long G.V., Atkinson V., Dalle S., Haydon A., Lichinitser M., Khattak A., Carlino M.S., Sandhu S., Larkin J., Puig S., Ascierto P.A., Rutkowski P., Schadendorf D., Koornstra R., Hernandez-Aya L., Maio M., van den Eertwegh A.J.M., Grob J.J., Gutzmer R., Jamal R., Lorigan P., Ibrahim N., Marreaud S., van Akkooi A.C.J., Suciu S., Robert C. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma//N Engl J Med. - 2018. - T. 378, N 19. - C. 1789 - 1801.

352. Weber J., Mandala M., Del Vecchio M., Gogas H.J., Arance A.M., Cowey C.L., Dalle S., Schenker M., Chiarion-Sileni V., Marquez-Rodas I., Grob J.J., Butler M.O., Middleton M.R., Maio M., Atkinson V., Queirolo P., Gonzalez R., Kudchadkar R.R., Smylie M., Meyer N., Mortier L., Atkins M.B., Long G.V., Bhatia S., Lebbe C., Rutkowski P., Yokota K., Yamazaki N., Kim T.M., de Pril V., Sabater J., Qureshi A., Larkin J., Ascierto P.A., CheckMate C. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma//N Engl J Med. - 2017. - T. 377, N 19. - C. 1824 - 1835.

353. Burmeister B.H., Henderson M.A., Ainslie J., Fisher R., Di Iulio J., Smithers B.M., Hong A., Shannon K., Scolyer R.A., Carruthers S., Coventry B.J., Babington S., Duprat J., Hoekstra H.J., Thompson J.F. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial//Lancet Oncol. - 2012. - T. 13, N 6. - C. 589 - 97.

354. Henderson M.A., Burmeister B.H., Ainslie J., Fisher R., Di Iulio J., Smithers B.M., Hong A., Shannon K., Scolyer R.A., Carruthers S., Coventry B.J., Babington S., Duprat J., Hoekstra H.J., Thompson J.F. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial//Lancet Oncol. - 2015. - T. 16, N 9. - C. 1049 - 60.

355. Beadle B.M., Guadagnolo B.A., Ballo M.T., Lee J.E., Gershenwald J.E., Cormier J.N., Mansfield P.F., Ross M.I., Zagars G.K. Radiation therapy field extent for adjuvant treatment of axillary metastases from malignant melanoma//Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2009. - T. 73, N 5. - C. 1376 - 82.

356. Bibault J.E., Dewas S., Mirabel X., Mortier L., Penel N., Vanseymortier L., Lartigau E. Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma//Radiat Oncol. - 2011. - T. 6. - C. 12.

357. Adams G., Foote M., Brown S., Burmeister B. Adjuvant external beam radiotherapy after therapeutic groin lymphadenectomy for patients with melanoma: a dosimetric comparison of three-dimensional conformal and intensity-modulated radiotherapy techniques//Melanoma Res. - 2017. - T. 27, N 1. - C. 50 - 56.

358. Mattes M.D., Zhou Y., Berry S.L., Barker C.A. Dosimetric comparison of axilla and groin radiotherapy techniques for high-risk and locally advanced skin cancer//Radiat Oncol J. - 2016. - T. 34, N 2. - C. 145 - 55.

359. The TNM classification of malignant tumours 8th edition/. -: Wiley-Blackwell, 2009.

360. Eggermont A.M., Suciu S., Santinami M., Testori A., Kruit W.H., Marsden J., Punt C.J., Sales F., Gore M., Mackie R., Kusic Z., Dummer R., Hauschild A., Musat E., Spatz A., Keilholz U. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial//Lancet. - 2008. - T. 372, N 9633. - C. 117 - 26.

361. Mocellin S., Pasquali S., Rossi C.R., Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis//J Natl Cancer Inst. - 2010. - T. 102, N 7. - C. 493 - 501.

362. Ives N.J., Suciu S., Eggermont A.M.M., Kirkwood J., Lorigan P., Markovic S.N., Garbe C., Wheatley K., International Melanoma Meta-Analysis Collaborative G. Adjuvant interferon-alpha for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis//Eur J Cancer. - 2017. - T. 82. - C. 171 - 183.

363. Luke J.J., Rutkowski P., Queirolo P., Del Vecchio M., Mackiewicz J., Chiarion-Sileni V., de la Cruz Merino L., Khattak M.A., Schadendorf D., Long G.V., Ascierto P.A., Mandala M., De Galitiis F., Haydon A., Dummer R., Grob J.J., Robert C., Carlino M.S., Mohr P., Poklepovic A., Sondak V.K., Scolyer R.A., Kirkwood J.M., Chen K., Diede S.J., Ahsan S., Ibrahim N., Eggermont A.M.M., Investigators K.-. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial//Lancet. - 2022.10.1016/S0140-6736(22)00562-1.

364. Pehamberger H., Soyer H.P., Steiner A., Kofler R., Binder M., Mischer P., Pachinger W., Aubock J., Fritsch P., Kerl H., Wolff K. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group//J Clin Oncol. - 1998. - T. 16, N 4. - C. 1425 - 9.

365. Mocellin S., Lens M.B., Pasquali S., Pilati P., Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma//Cochrane Database Syst Rev. - 2013.10.1002/14651858.CD008955.pub2 N 6. - C. CD008955.

366. Karamfilov T., Wollina U., Hipler U.C., Graefe T., Schreiber G. Effects of adjuvant interferon-alpha low-dose therapy in melanoma patients on serum inhibin B//J Dermatol. - 2000. - T. 27, N 10. - C. 639 - 42.

367. Lala M., Li T.R., de Alwis D.P., Sinha V., Mayawala K., Yamamoto N., Siu L.L., Chartash E., Aboshady H., Jain L. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation//Eur J Cancer. - 2020. - T. 131. - C. 68 - 75.

368. Zhao X., Suryawanshi S., Hruska M., Feng Y., Wang X., Shen J., Vezina H.E., McHenry M.B., Waxman I.M., Achanta A., Bello A., Roy A., Agrawal S. Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors//Ann Oncol. - 2017. - T. 28, N 8. - C. 2002 - 2008.

369. Long G.V., Tykodi S.S., Schneider J.G., Garbe C., Gravis G., Rashford M., Agrawal S., Grigoryeva E., Bello A., Roy A., Rollin L., Zhao X. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer//Ann Oncol. - 2018. - Т. 29, N 11. - С. 2208 - 2213.

370. Luke J.J., Ascierto P.A., Carlino M.S., Gershenwald J.E., Grob J.J., Hauschild A., Kirkwood J.M., Long G.V., Mohr P., Robert C., Ross M., Scolyer R.A., Yoon C.H., Poklepovic A., Rutkowski P., Anderson J.R., Ahsan S., Ibrahim N., AM M.E. KEYNOTE-716: Phase III study of adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma//Future Oncol. - 2020. - Т. 16, N 3. - С. 4429 - 4438.

371. Kirkwood J.M., Del Vecchio M., Weber J., Hoeller C., Grob J.J., Mohr P., Loquai C., Dutriaux C., Chiarion-Sileni V., Mackiewicz J., Rutkowski P., Arenberger P., Quereux G., Meniawy T.M., Ascierto P.A., Menzies A.M., Durani P., Lobo M., Campigotto F., Gastman B., Long G.V. Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial//Nat Med. - 2023. - Т. 29, N 11. - С. 2835 - 2843.

372. Barth A., Morton D.L. The role of adjuvant therapy in melanoma management//Cancer. - 1995. - Т. 75, N 2 Suppl. - С. 726 - 34.

373. Chiarion-Sileni V., Del Bianco P., Romanini A., Guida M., Paccagnella A., Dalla Palma M., Naglieri E., Ridolfi R., Silvestri B., Michiara M., De Salvo G.L. Tolerability of intensified intravenous interferon alfa-2b versus the ECOG 1684 schedule as adjuvant therapy for stage III melanoma: a randomized phase III Italian Melanoma Inter-group trial (IMI - Mel.A.) [ISRCTN75125874]//BMC Cancer. - 2006. - Т. 6. - С. 44.

374. Gogas H., Bafaloukos D., Ioannovich J., Skarlos D., Polyzos A., Fountzilas G., Kalofonos H.P., Aravantinos G., Tsoutsos D., Panagiotou P., Frangia K., Petrakopoulou T., Pectasides D. Tolerability of adjuvant high-dose interferon alfa-2b: 1 month versus 1 year--a Hellenic Cooperative Oncology Group study//Anticancer Res. - 2004. - Т. 24, N 3b. - С. 1947 - 52.

375. Hauschild A., Gogas H., Tarhini A., Middleton M.R., Testori A., Dreno B., Kirkwood J.M. Practical guidelines for the management of interferon-alpha-2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma: expert opinion//Cancer. - 2008. - Т. 112, N 5. - С. 982 - 94.

376. Trotti A., Colevas A.D., Setser A., Rusch V., Jaques D., Budach V., Langer C., Murphy B., Cumberlin R., Coleman C.N., Rubin P. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment//Semin Radiat Oncol. - 2003. - Т. 13, N 3. - С. 176 - 81.

377. Mohr P., Hauschild A., Enk A., Trefzer U., Rass K., Grabbe S., Brockmeyer N.H., Koller J., Gogas H., Weichenthal M. Intermittent high-dose intravenous interferon alpha 2b (IFNa2b) for adjuvant treatment of stage III malignant melanoma: An interim analysis of a randomized phase III study (NCT00226408).//J Clin Oncol. - 2008. - Т. 26, N suppl.

378. Veronesi U., Adamus J., Aubert C., Bajetta E., Beretta G., Bonadonna G., Bufalino R., Cascinelli N., Cocconi G., Durand J., De Marsillac J., Ikonopisov R.L., Kiss B., Lejeune F., MacKie R., Madej G., Mulder H., Mechl Z., Milton G.W., Morabito A., Peter H., Priario J., Paul E., Rumke P., Sertoli R., Tomin R. A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma//N Engl J Med. - 1982. - Т. 307, N 15. - С. 913 - 6.

379. Balch C.M., Murray D., Presant C., Bartolucci A.A. Ineffectiveness of adjuvant chemotherapy using DTIC and cyclophosphamide in patients with resectable metastatic melanoma//Surgery. - 1984. - Т. 95, N 4. - С. 454 - 9.

380. Tranum B.L., Dixon D., Quagliana J., Neidhart J., Balcerzak S.P., Costanzi J.H., Fabian C.J., Neilan B., Maloney T., O'Bryan R.M., et al. Lack of benefit of adjunctive chemotherapy in stage I malignant melanoma: a Southwest Oncology Group Study//Cancer Treat Rep. - 1987. - Т. 71, N 6. - С. 643 - 4.

381. Saba H.I., Cruse C.W., Wells K.E., Klein C.J., Reintgen D.S. Adjuvant chemotherapy in malignant melanoma using dacarbazine, carmustine, cisplatin, and tamoxifen: a University of South Florida and H. Lee Moffitt Melanoma Center Study//Ann Plast Surg. - 1992. - T. 28, N 1. - C. 60 - 4.

382. Stables G.I., Doherty V.R., MacKie R.M. Nine years' experience of BELD combination chemotherapy (bleomycin, vindesine, CCNU and DTIC) for metastatic melanoma//Br J Dermatol. - 1992. - T. 127, N 5. - C. 505 - 8.

383. Karakousis C., Blumenson L. Adjuvant chemotherapy with a nitrosourea-based protocol in advanced malignant melanoma//Eur J Cancer. - 1993. - T. 29A, N 13. - C. 1831 - 5.

384. Pectasides D., Alevizakos N., Bafaloukos D., Tzonou A., Asimakopoulos G., Varthalitis I., Dimitriadis M., Athanassiou A. Adjuvant chemotherapy with dacarbazine, vindesine, and cisplatin in pathological stage II malignant melanoma//Am J Clin Oncol. - 1994. - T. 17, N 1. - C. 55 - 9.

385. Garbe C., Radny P., Linse R., Dummer R., Gutzmer R., Ulrich J., Stadler R., Weichenthal M., Eigentler T., Ellwanger U., Hauschild A. Adjuvant low-dose interferon {alpha}2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis//Ann Oncol. - 2008. - T. 19, N 6. - C. 1195 - 201.

386. Kleeberg U.R., Suciu S., Brocker E.B., Ruiter D.J., Chartier C., Lienard D., Marsden J., Schadendorf D., Eggermont A.M. Final results of the EORTC 18871/DKG 80 - 1 randomised phase III trial. rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness > 3 mm) or regional lymph node metastasis//Eur J Cancer. - 2004. - T. 40, N 3. - C. 390 - 402.

387. Marjanska A., Galazka P., Marjanski M., Wysocki M., Styczynski J. Efficacy and Toxicity of Pembrolizumab in Pediatric Metastatic Recurrent Melanoma//Anticancer Res. - 2019. - T. 39, N 7. - C. 3945 - 3947.

388. Luke J.J., Rutkowski P., Queirolo P., Del Vecchio M., Mackiewicz J., Chiarion-Sileni V., de la Cruz Merino L., Khattak M.A., Schadendorf D., Long G.V., Ascierto P.A., Mandala M., De Galitiis F., Haydon A., Dummer R., Grob J.J., Robert C., Carlino M.S., Mohr P., Poklepovic A., Sondak V.K., Scolyer R.A., Kirkwood J.M., Chen K., Diede S.J., Ahsan S., Ibrahim N., Eggermont A.M.M., Investigators K.-. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial//Lancet. - 2022. - T. 399, N 10336. - C. 1718 - 1729.

389. Navid F., Furman W.L., Fleming M., Rao B.N., Kovach S., Billups C.A., Cain A.M., Amonette R., Jenkins J.J., Pappo A.S. The feasibility of adjuvant interferon alpha-2b in children with high-risk melanoma//Cancer. - 2005. - T. 103, N 4. - C. 780 - 7.

390. Navid F., Herzog C.E., Sandoval J., Daryani V.M., Stewart C.F., Gattuso J., Mandrell B., Phipps S., Chemaitilly W., Sykes A., Davidoff A.M., Shulkin B.L., Bahrami A., Furman W.L., Mao S., Wu J., Schiff D., Rao B., Pappo A. Feasibility of Pegylated Interferon in Children and Young Adults With Resected High-Risk Melanoma//Pediatr Blood Cancer. - 2016. - T. 63, N 7. - C. 1207 - 13.

391. Kirkwood J.M., Manola J., Ibrahim J., Sondak V., Ernstoff M.S., Rao U., Eastern Cooperative Oncology G. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma//Clin Cancer Res. - 2004. - T. 10, N 5. - C. 1670 - 7.

392. Blank C.U., Rozeman E.A., Fanchi L.F., Sikorska K., van de Wiel B., Kvistborg P., Krijgsman O., van den Braber M., Philips D., Broeks A., van Thienen J.V., Mallo H.A., Adriaansz S., Ter Meulen S., Pronk L.M., Grijpink-Ongering L.G., Bruining A., Gittelman R.M., Warren S., van Tinteren H., Peeper D.S., Haanen J., van Akkooi A.C.J., Schumacher T.N. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma//Nat Med. - 2018. - T. 24, N 11. - C. 1655 - 1661.

393. Amaria R.N., Reddy S.M., Tawbi H.A., Davies M.A., Ross M.I., Glitza I.C., Cormier J.N., Lewis C., Hwu W.J., Hanna E., Diab A., Wong M.K., Royal R., Gross N., Weber R., Lai S.Y., Ehlers R., Blando J., Milton D.R., Woodman S., Kageyama R., Wells D.K., Hwu P., Patel S.P., Lucci A., Hessel A., Lee J.E., Gershenwald J., Simpson L., Burton E.M., Posada L., Haydu L., Wang L., Zhang S., Lazar A.J., Hudgens C.W., Gopalakrishnan V., Reuben A., Andrews M.C., Spencer C.N., Prieto V., Sharma P., Allison J., Tetzlaff M.T., Wargo J.A. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma//Nat Med. - 2018. - T. 24, N 11. - C. 1649 - 1654.

394. Rozeman E.A., Menzies A.M., van Akkooi A.C.J., Adhikari C., Bierman C., van de Wiel B.A., Scolyer R.A., Krijgsman O., Sikorska K., Eriksson H., Broeks A., van Thienen J.V., Guminski A.D., Acosta A.T., Ter Meulen S., Koenen A.M., Bosch L.J.W., Shannon K., Pronk L.M., Gonzalez M., Ch'ng S., Grijpink-Ongering L.G., Stretch J., Heijmink S., van Tinteren H., Haanen J., Nieweg O.E., Klop W.M.C., Zuur C.L., Saw R.P.M., van Houdt W.J., Peeper D.S., Spillane A.J., Hansson J., Schumacher T.N., Long G.V., Blank C.U. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial//Lancet Oncol. - 2019. - T. 20, N 7. - C. 948 - 960.

395. Topalian S.L., Taube J.M., Pardoll D.M. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy//Science. - 2020. - T. 367, N 6477.

396. Menzies A.M., Amaria R.N., Rozeman E.A., Huang A.C., Tetzlaff M.T., van de Wiel B.A., Lo S., Tarhini A.A., Burton E.M., Pennington T.E., Saw R.P.M., Xu X., Karakousis G.C., Ascierto P.A., Spillane A.J., van Akkooi A.C.J., Davies M.A., Mitchell T.C., Tawbi H.A., Scolyer R.A., Wargo J.A., Blank C.U., Long G.V. Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC)//Nat Med. - 2021. - T. 27, N 2. - C. 301 - 309.

397. Witt R.G., Erstad D.J., Wargo J.A. Neoadjuvant therapy for melanoma: rationale for neoadjuvant therapy and pivotal clinical trials//Ther Adv Med Oncol. - 2022. - T. 14. - C. 17588359221083052.

398. Blank C.U., Lucas M.W., Scolyer R.A., van de Wiel B.A., Menzies A.M., Lopez-Yurda M., Hoeijmakers L.L., Saw R.P.M., Lijnsvelt J.M., Maher N.G., Pulleman S.M., Gonzalez M., Torres Acosta A., van Houdt W.J., Lo S.N., Kuijpers A.M.J., Spillane A., Klop W.M.C., Pennington T.E., Zuur C.L., Shannon K.F., Seinstra B.A., Rawson R.V., Haanen J., Ch'ng S., Naipal K.A.T., Stretch J., van Thienen J.V., Rtshiladze M.A., Wilgenhof S., Kapoor R., Meerveld-Eggink A., Grijpink-Ongering L.G., van Akkooi A.C.J., Reijers I.L.M., Gyorki D.E., Grunhagen D.J., Speetjens F.M., Vliek S.B., Placzke J., Spain L., Stassen R.C., Amini-Adle M., Lebbe C., Faries M.B., Robert C., Ascierto P.A., van Rijn R., van den Berkmortel F., Piersma D., van der Westhuizen A., Vreugdenhil G., Aarts M.J.B., Stevense-den Boer M.A.M., Atkinson V., Khattak M., Andrews M.C., van den Eertwegh A.J.M., Boers-Sonderen M.J., Hospers G.A.P., Carlino M.S., de Groot J.B., Kapiteijn E., Suijkerbuijk K.P.M., Rutkowski P., Sandhu S., van der Veldt A.A.M., Long G.V. Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Resectable Stage III Melanoma//N Engl J Med. - 2024.10.1056/NEJMoa2402604.

399. Patel S., Othus M., Prieto V., Lowe M., Buchbinder E., Chen Y., Hyngstrom J., Lao C.D., Truong T.-G., Chandra S., Kendra K., Devoe C., Hedge A., Mangla A., Sharon E., Korde L., Moon J., Sondak V., Ribas A. Neoadjvuant versus adjuvant pembrolizumab for resected stage III - IV melanoma (SWOG S1801)//Annals of Oncology. - 2022. - T. 33. - C. S808 - S869.

400. Huang A.C., Orlowski R.J., Xu X., Mick R., George S.M., Yan P.K., Manne S., Kraya A.A., Wubbenhorst B., Dorfman L., D'Andrea K., Wenz B.M., Liu S., Chilukuri L., Kozlov A., Carberry M., Giles L., Kier M.W., Quagliarello F., McGettigan S., Kreider K., Annamalai L., Zhao Q., Mogg R., Xu W., Blumenschein W.M., Yearley J.H., Linette G.P., Amaravadi R.K., Schuchter L.M., Herati R.S., Bengsch B., Nathanson K.L., Farwell M.D., Karakousis G.C., Wherry E.J., Mitchell T.C. A single dose of neoadjuvant PD-1 blockade predicts clinical outcomes in resectable melanoma//Nat Med. - 2019. - T. 25, N 3. - C. 454 - 461.

401. Tetzlaff M.T., Adhikari C., Lo S., Rawson R.V., Amaria R.N., Menzies A.M., Wilmott J.S., Ferguson P.M., Ross M.I., Spillane A.J., Vu K.A., Ma J., Ning J., Haydu L.E., Saw R.P.M., Wargo J.A., Tawbi H.A., Gershenwald J.E., Long G.V., Davies M.A., Scolyer R.A. Histopathological features of complete pathological response predict recurrence-free survival following neoadjuvant targeted therapy for metastatic melanoma//Ann Oncol. - 2020. - T. 31, N 11. - C. 1569 - 1579.

402. Tetzlaff M.T., Messina J.L., Stein J.E., Xu X., Amaria R.N., Blank C.U., van de Wiel B.A., Ferguson P.M., Rawson R.V., Ross M.I., Spillane A.J., Gershenwald J.E., Saw R.P.M., van Akkooi A.C.J., van Houdt W.J., Mitchell T.C., Menzies A.M., Long G.V., Wargo J.A., Davies M.A., Prieto V.G., Taube J.M., Scolyer R.A. Pathological assessment of resection specimens after neoadjuvant therapy for metastatic melanoma//Ann Oncol. - 2018. - T. 29, N 8. - C. 1861 - 1868.

403. Blank C.U., Reijers I.L.M., Saw R.P.M., Versluis J.M., Pennington T., Kapiteijn E., Veldt A.A.M.V.D., Suijkerbuijk K., Hospers G., Houdt W.J.v., Klop W.M.C., Sikorska K., Hage J.A.V.D., Grunhagen D.J., Colebatch A.J., Spillane A.J., Wiel B.A.v.d., Menzies A.M., Akkooi A.C.J.V., Long G.V. Survival data of PRADO: A phase 2 study of personalized response-driven surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab (IPI) and nivolumab (NIVO) in resectable stage III melanoma//Journal of Clinical Oncology. - 2022. - T. 40, N 16_suppl. - C. 9501 - 9501.

404. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., Horton J., Davis T.E., McFadden E.T., Carbone P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group//Am J Clin Oncol. - 1982. - T. 5, N 6. - C. 649 - 55.

405. Simmons C., McMillan D.C., Tuck S., Graham C., McKeown A., Bennett M., O'Neill C., Wilcock A., Usborne C., Fearon K.C., Fallon M., Laird B.J., Group I.S. "How Long Have I Got?" - A Prospective Cohort Study Comparing Validated Prognostic Factors for Use in Patients with Advanced Cancer//Oncologist. - 2019.10.1634/theoncologist.2018-0474.

406. Tse A., Verkhivker G.M. Exploring Molecular Mechanisms of Paradoxical Activation in the BRAF Kinase Dimers: Atomistic Simulations of Conformational Dynamics and Modeling of Allosteric Communication Networks and Signaling Pathways//PLoS One. - 2016. - T. 11, N 11. - C. e0166583.

407. Zhang C., Spevak W., Zhang Y., Burton E.A., Ma Y., Habets G., Zhang J., Lin J., Ewing T., Matusow B., Tsang G., Marimuthu A., Cho H., Wu G., Wang W., Fong D., Nguyen H., Shi S., Womack P., Nespi M., Shellooe R., Carias H., Powell B., Light E., Sanftner L., Walters J., Tsai J., West B.L., Visor G., Rezaei H., Lin P.S., Nolop K., Ibrahim P.N., Hirth P., Bollag G. RAF inhibitors that evade paradoxical MAPK pathway activation//Nature. - 2015. - T. 526, N 7574. - C. 583 - 586.

408. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Rutkowski P., Grob J., Cowey C.L., Lao C.D., Schadendorf D., Ferrucci P.F., Smylie M., Dummer R., Hill A., Haanen J., Maio M., McArthur G., Walker D., Rollin L., Horak C., Hodi F.S., Wolchok J.D. Overall Survival Results From a Phase III Trial of Nivolumab Combined With Ipilimumab in Treatment-naïve Patients With Advanced Melanoma (CheckMate 067)//AACR Annual Meeting - Walter E. Washington Convention Center, Washington, D.C., USA, 2017. -.

409. Long G.V., Atkinson V., Lo S., Sandhu S., Guminski A.D., Brown M.P., Wilmott J.S., Edwards J., Gonzalez M., Scolyer R.A., Menzies A.M., McArthur G.A. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study//Lancet Oncol. - 2018. - T. 19, N 5. - C. 672 - 681.

410. Postow M.A., Chesney J., Pavlick A.C., Robert C., Grossmann K., McDermott D., Linette G.P., Meyer N., Giguere J.K., Agarwala S.S., Shaheen M., Ernstoff M.S., Minor D., Salama A.K., Taylor M., Ott P.A., Rollin L.M., Horak C., Gagnier P., Wolchok J.D., Hodi F.S. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma//N Engl J Med. - 2015. - T. 372, N 21. - C. 2006 - 17.

411. Tawbi H.A., Forsyth P.A., Algazi A., Hamid O., Hodi F.S., Moschos S.J., Khushalani N.I., Lewis K.,

Lao C.D., Postow M.A., Atkins M.B., Ernstoff M.S., Reardon D.A., Puzanov I., Kudchadkar R.R., Thomas R.P., Tarhini A., Pavlick A.C., Jiang J., Avila A., Demelo S., Margolin K. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain//N Engl J Med. - 2018. - T. 379, N 8. - C. 722 - 730.

412. Ascierto P.A., Mandala M., Ferrucci P.F., Guidoboni M., Rutkowski P., Ferraresi V., Arance A., Guida M., Maiello E., Gogas H., Richtig E., Fierro M.T., Lebbe C., Helgadottir H., Queirolo P., Spagnolo F., Tucci M., Del Vecchio M., Gonzales Cao M., Minisini A.M., De Placido S., Sanmamed M.F., Mallardo D., Curvietto M., Melero I., Palmieri G., Grimaldi A.M., Giannarelli D., Dummer R., Chiarion Sileni V. Sequencing of Ipilimumab Plus Nivolumab and Encorafenib Plus Binimetinib for Untreated BRAF-Mutated Metastatic Melanoma (SECOMBIT): A Randomized, Three-Arm, Open-Label Phase II Trial//J Clin Oncol. - 2023. - T. 41, N 2. - C. 212 - 221.

413. Atkins M.B., Lee S.J., Chmielowski B., Ribas A., Tarhini A.A., Truong T.-G., Davar D., O'Rourke M.A., Curti B.D., Brell J.M., Kendra K.L., Ikeguchi A., Wolchok J.D., Kirkwood J.M. DREAMseq (Doublet, Randomized Evaluation in Advanced Melanoma Sequencing): A phase III trial-ECOG-ACRIN EA6134//Journal of Clinical Oncology. - 2021. - T. 39, N 36_suppl. - C. 356154 - 356154.

414. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D., Schadendorf D., Dummer R., Smylie M., Rutkowski P., Ferrucci P.F., Hill A., Wagstaff J., Carlino M.S., Haanen J.B., Maio M., Marquez-Rodas I., McArthur G.A., Ascierto P.A., Long G.V., Callahan M.K., Postow M.A., Grossmann K., Sznol M., Dreno B., Bastholt L., Yang A., Rollin L.M., Horak C., Hodi F.S., Wolchok J.D. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma//N Engl J Med. - 2015. - T. 373, N 1. - C. 23 - 34.

415. Weber J.S., D'Angelo S.P., Minor D., Hodi F.S., Gutzmer R., Neyns B., Hoeller C., Khushalani N.I., Miller W.H., Jr., Lao C.D., Linette G.P., Thomas L., Lorigan P., Grossmann K.F., Hassel J.C., Maio M., Sznol M., Ascierto P.A., Mohr P., Chmielowski B., Bryce A., Svane I.M., Grob J.J., Krackhardt A.M., Horak C., Lambert A., Yang A.S., Larkin J. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial//Lancet Oncol. - 2015. - T. 16, N 4. - C. 375 - 84.

416. Robert C., Schachter J., Long G.V., Arance A., Grob J.J., Mortier L., Daud A., Carlino M.S., McNeil C., Lotem M., Larkin J., Lorigan P., Neyns B., Blank C.U., Hamid O., Mateus C., Shapira-Frommer R., Kosh M., Zhou H., Ibrahim N., Ebbinghaus S., Ribas A., investigators K.-. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma//N Engl J Med. - 2015. - T. 372, N 26. - C. 2521 - 32.

417. Robert C., Ribas A., Wolchok J.D., Hodi F.S., Hamid O., Kefford R., Weber J.S., Joshua A.M., Hwu W.J., Gangadhar T.C., Patnaik A., Dronca R., Zarour H., Joseph R.W., Boasberg P., Chmielowski B., Mateus C., Postow M.A., Gergich K., Elassaiss-Schaap J., Li X.N., Iannone R., Ebbinghaus S.W., Kang S.P., Daud A. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial//Lancet. - 2014. - T. 384, N 9948. - C. 1109 - 17.

418. Ribas A., Hamid O., Daud A., Hodi F.S., Wolchok J.D., Kefford R., Joshua A.M., Patnaik A., Hwu W.J., Weber J.S., Gangadhar T.C., Hersey P., Dronca R., Joseph R.W., Zarour H., Chmielowski B., Lawrence D.P., Algazi A., Rizvi N.A., Hoffner B., Mateus C., Gergich K., Lindia J.A., Giannotti M., Li X.N., Ebbinghaus S., Kang S.P., Robert C. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma//JAMA. - 2016. - T. 315, N 15. - C. 1600 - 9.

419. Liu M., Yang X., Liu J., Zhao B., Cai W., Li Y., Hu D. Efficacy and safety of BRAF inhibition alone versus combined BRAF and MEK inhibition in melanoma: a meta-analysis of randomized controlled trials//Oncotarget. - 2017. - T. 8, N 19. - C. 32258 - 32269.

420. Hao C., Tian J., Liu H., Li F., Niu H., Zhu B. Efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-1 combined with anti-CTLA-4 immunotherapy to advanced melanoma: A systematic review and

meta-analysis of randomized controlled trials//Medicine (Baltimore). - 2017. - T. 96, N 26. - C. e7325.

421. Gogas H., Dummer R., Ascierto P.A., Arance A., Mandala M., Liszkay G., Garbe C., Schadendorf D., Krajsova I., Gutzmer R., Sileni V.C., Dutriaux C., Yamazaki N., Loquai C., Queirolo P., Jan de Willem G., Sellier A.T., Suissa J., Murris J., Gollerkeri A., Robert C., Flaherty K.T. Quality of life in patients with BRAF-mutant melanoma receiving the combination encorafenib plus binimetinib: Results from a multicentre, open-label, randomised, phase III study (COLUMBUS)//Eur J Cancer. - 2021. - T. 152. - C. 116 - 128.

422. Dummer R., Ascierto P.A., Gogas H.J., Arance A., Mandala M., Liszkay G., Garbe C., Schadendorf D., Krajsova I., Gutzmer R., Chiarion Sileni V., Dutriaux C., de Groot J.W.B., Yamazaki N., Loquai C., Moutouh-de Parseval L.A., Pickard M.D., Sandor V., Robert C., Flaherty K.T. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial//Lancet Oncol. - 2018. - T. 19, N 10. - C. 1315 - 1327.

423. Ascierto P.A., Stroyakovskiy D., Gogas H., Robert C., Lewis K., Protsenko S., Pereira R.P., Eigentler T., Rutkowski P., Demidov L., Zhukova N., Schachter J., Yan Y., Caro I., Hertig C., Xue C., Kusters L., McArthur G.A., Gutzmer R. Overall survival with first-line atezolizumab in combination with vemurafenib and cobimetinib in BRAF(V600) mutation-positive advanced melanoma (IMspire150): second interim analysis of a multicentre, randomised, phase 3 study//Lancet Oncol. - 2023. - T. 24, N 1. - C. 33 - 44.

424. Ascierto P.A., Dreno B., Larkin J., Ribas A., Liszkay G., Maio M., Mandala M., Demidov L., Stroyakovskiy D., Thomas L., de la Cruz-Merino L., Atkinson V., Dutriaux C., Garbe C., Hsu J., Jones S., Li H., McKenna E., Voulgari A., McArthur G.A. 5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study//Clin Cancer Res. - 2021. - T. 27, N 19. - C. 5225 - 5235.

425. Robert C., Grob J.J., Stroyakovskiy D., Karaszewska B., Hauschild A., Levchenko E., Chiarion Sileni V., Schachter J., Garbe C., Bondarenko I., Gogas H., Mandala M., Haanen J., Lebbe C., Mackiewicz A., Rutkowski P., Nathan P.D., Ribas A., Davies M.A., Flaherty K.T., Burgess P., Tan M., Gasal E., Voi M., Schadendorf D., Long G.V. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma//N Engl J Med. - 2019. - T. 381, N 7. - C. 626 - 636.

426. Dummer R., Long G.V., Robert C., Tawbi H.A., Flaherty K.T., Ascierto P.A., Nathan P.D., Rutkowski P., Leonov O., Dutriaux C., Mandala M., Lorigan P., Ferrucci P.F., Grob J.J., Meyer N., Gogas H., Stroyakovskiy D., Arance A., Brase J.C., Green S., Haas T., Masood A., Gasal E., Ribas A., Schadendorf D. Randomized Phase III Trial Evaluating Spartalizumab Plus Dabrafenib and Trametinib for BRAF V600-Mutant Unresectable or Metastatic Melanoma//J Clin Oncol. - 2022. - T. 40, N 13. - C. 1428 - 1438.

427. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., Haanen J.B., Ascierto P., Larkin J., Dummer R., Garbe C., Testori A., Maio M., Hogg D., Lorigan P., Lebbe C., Jouary T., Schadendorf D., Ribas A., O'Day S.J., Sosman J.A., Kirkwood J.M., Eggermont A.M., Dreno B., Nolop K., Li J., Nelson B., Hou J., Lee R.J., Flaherty K.T., McArthur G.A., Group B.-S. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation//N Engl J Med. - 2011. - T. 364, N 26. - C. 2507 - 16.

428. Long G.V., Flaherty K.T., Stroyakovskiy D., Gogas H., Levchenko E., de Braud F., Larkin J., Garbe C., Jouary T., Hauschild A., Chiarion-Sileni V., Lebbe C., Mandala M., Millward M., Arance A., Bondarenko I., Haanen J., Hansson J., Utikal J., Ferraresi V., Mohr P., Probachai V., Schadendorf D., Nathan P., Robert C., Ribas A., Davies M.A., Lane S.R., Legos J.J., Mookerjee B., Grob J.J. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study//Ann Oncol. - 2017. - T. 28, N 7. - C. 1631 - 1639.

429. Sanlorenzo M., Choudhry A., Vujic I., Posch C., Chong K., Johnston K., Meier M., Osella-Abate

S., Quaglino P., Daud A., Algazi A., Rappersberger K., Ortiz-Urda S. Comparative profile of cutaneous adverse events: BRAF/MEK inhibitor combination therapy versus BRAF monotherapy in melanoma//J Am Acad Dermatol. - 2014. - T. 71, N 6. - C. 1102 - 1109 e1.

430. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)//Eur J Cancer. - 2009. - T. 45, N 2. - C. 228 - 47.

431. Miller A.B., Hoogstraten B., Staquet M., Winkler A. Reporting results of cancer treatment//Cancer. - 1981. - T. 47, N 1. - C. 207 - 14.

432. Larkin J., Lao C.D., Urba W.J., McDermott D.F., Horak C., Jiang J., Wolchok J.D. Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients With BRAF V600 Mutant and BRAF Wild-Type Advanced Melanoma: A Pooled Analysis of 4 Clinical Trials//JAMA Oncol. - 2015. - T. 1, N 4. - C. 433 - 40.

433. Kreft S., Gesierich A., Eigentler T., Franklin C., Valpione S., Ugurel S., Utikal J., Haferkamp S., Blank C., Larkin J., Garbe C., Schadendorf D., Lorigan P., Schilling B. Efficacy of PD-1-based immunotherapy after radiologic progression on targeted therapy in stage IV melanoma//Eur J Cancer. - 2019. - T. 116. - C. 207 - 215.

434. Administration U.S.F.a.D. Modification of the Dosage Regimen for Nivolumab. - 2016. - URL: http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm520871.htm.

435. Fogt S., Shustova M., Demidov L.V., Moiseyenko V., Tjulandin S., Semiglazova T., Protsenko S., Odintsova S., Zukov R., Lazarev S., Makarova Y., Nechaeva M., Sakaeva D., Andreev A., Tarasova A., Fadeeva N., Gavrilova O., Ivanov R. Phase II trial (BCD-100-2/MIRACULUM) of the novel PD-1 inhibitor (BCD-100) in patients with advanced melanoma//Journal of Clinical Oncology. - 2019. - T. 37, N 15_suppl. - C. 9549 - 9549.

436. Tjulandin S., Fedyanin M., Demidov L., Moiseyenko V., Protsenko S., Odintsova S., Semiglazova T.Y., Zukov R., Lazarev S., Andreev A., Nechaeva M., Makarova J., Fadeeva N., Tarasova A., Kozlova O., Shustova M., Garipov A., Ivanov R. FINAL RESULTS OF PHASE II TRIAL (MIRACULUM) OF THE NOVEL PD-1 INHIBITOR PROLGOLIMAB IN PATIENTS WITH ADVANCED MELANOMA//Annals of Oncology. - 2019. - T. 30. - C. xi33 - xi47.

437. Lebbe C., Meyer N., Mortier L., Marquez-Rodas I., Robert C., Rutkowski P., Menzies A.M., Eigentler T., Ascierto P.A., Smylie M., Schadendorf D., Ajaz M., Svane I.M., Gonzalez R., Rollin L., Lord-Bessen J., Saci A., Grigoryeva E., Pigozzo J. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial//J Clin Oncol. - 2019. - T. 37, N 11. - C. 867 - 875.

438. Olson D.J., Eroglu Z., Brockstein B., Poklepovic A.S., Bajaj M., Babu S., Hallmeyer S., Velasco M., Lutzky J., Higgs E., Bao R., Carll T.C., Labadie B., Krausz T., Zha Y., Karrison T., Sondak V.K., Gajewski T.F., Khushalani N.I., Luke J.J. Pembrolizumab Plus Ipilimumab Following Anti-PD-1/L1 Failure in Melanoma//J Clin Oncol. - 2021. - T. 39, N 24. - C. 2647 - 2655.

439. Yang H., Higgins B., Kolinsky K., Packman K., Go Z., Iyer R., Kolis S., Zhao S., Lee R., Grippo J.F., Schostack K., Simcox M.E., Heimbrook D., Bollag G., Su F. RG7204 (PLX4032), a selective BRAFV600E inhibitor, displays potent antitumor activity in preclinical melanoma models//Cancer Res. - 2010. - T. 70, N 13. - C. 5518 - 27.

440. Johnson D.B., Menzies A.M., Zimmer L., Eroglu Z., Ye F., Zhao S., Rizos H., Sucker A., Scolyer R.A., Gutzmer R., Gogas H., Kefford R.F., Thompson J.F., Becker J.C., Berking C., Egberts F., Loquai C., Goldinger S.M., Pupo G.M., Hugo W., Kong X., Garraway L.A., Sosman J.A., Ribas A., Lo R.S., Long G.V., Schadendorf D. Acquired BRAF inhibitor resistance: A multicenter meta-analysis of the spectrum and

frequencies, clinical behaviour, and phenotypic associations of resistance mechanisms//Eur J Cancer. - 2015. - Т. 51, N 18. - С. 2792 - 9.

441. Network N.C.C. Melanoma: Cutaneous (Version 2.2025). - 2025. - URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf (дата обращения: 30.04.2025).

442. Zimmer L., Apuri S., Eroglu Z., Kottschade L.A., Forschner A., Gutzmer R., Schlaak M., Heinzerling L., Krackhardt A.M., Loquai C., Markovic S.N., Joseph R.W., Markey K., Utikal J.S., Weishaupt C., Goldinger S.M., Sondak V.K., Zager J.S., Schadendorf D., Khushalani N.I. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma//Eur J Cancer. - 2017. - Т. 75. - С. 47 - 55.

443. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., Weber R.W., Sosman J.A., Haanen J.B., Gonzalez R., Robert C., Schadendorf D., Hassel J.C., Akerley W., van den Eertwegh A.J., Lutzky J., Lorigan P., Vaubel J.M., Linette G.P., Hogg D., Ottensmeier C.H., Lebbe C., Peschel C., Quirt I., Clark J.I., Wolchok J.D., Weber J.S., Tian J., Yellin M.J., Nichol G.M., Hoos A., Urba W.J. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma//N Engl J Med. - 2010. - Т. 363, N 8. - С. 711 - 23.

444. Robert C., Thomas L., Bondarenko I., O'Day S., Weber J., Garbe C., Lebbe C., Baurain J.F., Testori A., Grob J.J., Davidson N., Richards J., Maio M., Hauschild A., Miller W.H., Jr., Gascon P., Lotem M., Harmankaya K., Ibrahim R., Francis S., Chen T.T., Humphrey R., Hoos A., Wolchok J.D. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma//N Engl J Med. - 2011. - Т. 364, N 26. - С. 2517 - 26.

445. Самойленко И.В., Харкевич Г.Ю., Демидов Л.В. ПРИМЕНЕНИЕ БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ CTLA4 В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ//РОССИЙСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ - 2015. - Т. 21, N 1. - С. 4 - 9.

446. Li J., Gu J. Efficacy and safety of ipilimumab for treating advanced melanoma: A systematic review and meta-analysis//J Clin Pharm Ther. - 2019. - Т. 44, N 3. - С. 420 - 429.

447. Zhang S., Liang F., Li W., Wang Q. Risk of treatment-related mortality in cancer patients treated with ipilimumab: A systematic review and meta-analysis//Eur J Cancer. - 2017. - Т. 83. - С. 71 - 79.

448. Robert C., Ribas A., Schachter J., Arance A., Grob J.J., Mortier L., Daud A., Carlino M.S., McNeil C.M., Lotem M., Larkin J.M.G., Lorigan P., Neyns B., Blank C.U., Petrella T.M., Hamid O., Su S.C., Krepler C., Ibrahim N., Long G.V. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study//Lancet Oncol. - 2019. - Т. 20, N 9. - С. 1239 - 1251.

449. Da Silva I.P., Ahmed T., Lo S., Reijers I.L.M., Weppler A., Warner A.B., Patrinely J.R., Serra-Bellver P., Lebbe C., Mangana J., Nguyen K., Zimmer L., Ascierto P.A., Stout D., Lyle M., Klein O., Gerard C.L., Blank C.U., Menzies A.M., Long G.V. Ipilimumab (IPI) alone or in combination with anti-PD-1 (IPI + PD1) in patients (pts) with metastatic melanoma (MM) resistant to PD1 monotherapy.//J Clin Oncol. - 2020. - Т. 38.

450. Yi J.H., Yi S.Y., Lee H.R., Lee S.I., Lim D.H., Kim J.H., Park K.W., Lee J. Dacarbazine-based chemotherapy as first-line treatment in noncutaneous metastatic melanoma: multicenter, retrospective analysis in Asia//Melanoma Res. - 2011. - Т. 21, N 3. - С. 223 - 7.

451. Serrone L., Zeuli M., Sega F.M., Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview//J Exp Clin Cancer Res. - 2000. - Т. 19, N 1. - С. 21 - 34.

452. Hill G.J., 2nd, Krementz E.T., Hill H.Z. Dimethyl triazeno imidazole carboxamide and combination therapy for melanoma. IV. Late results after complete response to chemotherapy (Central

Oncology Group protocols 7130, 7131, and 7131A)//Cancer. - 1984. - T. 53, N 6. - C. 1299 - 305.

453. Middleton M.R., Grob J.J., Aaronson N., Fierlbeck G., Tilgen W., Seiter S., Gore M., Aamdal S., Cebon J., Coates A., Dreno B., Henz M., Schadendorf D., Kapp A., Weiss J., Fraass U., Statkevich P., Muller M., Thatcher N. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma//J Clin Oncol. - 2000. - T. 18, N 1. - C. 158 - 66.

454. МАНЗЮК Л., БОРОДКИНА А., АРТАМОНОВА Е., НАДЕЖДИНА Т., ТОКАРЕВА З., ХАЛЯСТОВ И. Опыт применения лекарственных комбинаций на основе аранозы при лечении диссеминированной меланомы кожи//Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. - 2000. - Т. 11, N 2. - С. 4.

455. Hauschild A., Agarwala S.S., Trefzer U., Hogg D., Robert C., Hersey P., Eggermont A., Grabbe S., Gonzalez R., Gille J., Peschel C., Schadendorf D., Garbe C., O'Day S., Daud A., White J.M., Xia C., Patel K., Kirkwood J.M., Keilholz U. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma//J Clin Oncol. - 2009. - T. 27, N 17. - C. 2823 - 30.

456. Samoylenko I., Kharkevich G., Petenko N.N., Orlova K., Sinelnikov I., Utyashev I., Vikhrova A., Markina I., Demidov L. Paclitaxel and carboplatin chemotherapy in patients with metaststic melanoma refractory to BRAF/MEK inhibitors//J Clin Oncol. - 2016. - T. 34. - C. No 15_suppl (May 20 Supplement), 2016: 9552.

457. Ives N.J., Stowe R.L., Lorigan P., Wheatley K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients//J Clin Oncol. - 2007. - T. 25, N 34. - C. 5426 - 34.

458. Atkins M.B., Hsu J., Lee S., Cohen G.I., Flaherty L.E., Sosman J.A., Sondak V.K., Kirkwood J.M., Eastern Cooperative Oncology G. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group//J Clin Oncol. - 2008. - T. 26, N 35. - C. 5748 - 54.

459. Carbone P.P., Costello W. Eastern Cooperative Oncology Group studies with DTIC (NSC-45388)//Cancer Treat Rep. - 1976. - T. 60, N 2. - C. 193 - 8.

460. Nashan D., Muller M.L., Grabbe S., Wustlich S., Enk A. Systemic therapy of disseminated malignant melanoma: an evidence-based overview of the state-of-the-art in daily routine//J Eur Acad Dermatol Venereol. - 2007. - T. 21, N 10. - C. 1305 - 18.

461. Diez B.D., Statkevich P., Zhu Y., Abutarif M.A., Xuan F., Kantesaria B., Cutler D., Cantillon M., Schwarz M., Pallotta M.G., Ottaviano F.H. Evaluation of the exposure equivalence of oral versus intravenous temozolomide//Cancer Chemother Pharmacol. - 2010. - T. 65, N 4. - C. 727 - 34.

462. Larkin J.M., Hughes S.A., Beirne D.A., Patel P.M., Gibbens I.M., Bate S.C., Thomas K., Eisen T.G., Gore M.E. A phase I/II study of lomustine and temozolomide in patients with cerebral metastases from malignant melanoma//Br J Cancer. - 2007. - T. 96, N 1. - C. 44 - 8.

463. Ahmann D.L., Hahn R.G., Bisel H.F. A Comparative Study of 1-(2-Chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (NSC 79037) and Imidazole Carboxamide (NSC 45388) with Vincristine (NSC 67574) in the Palliation of Disseminated Malignant Melanoma//Cancer Research. - 1972. - T. 32, N 11. - C. 2432 - 2434.

464. Hill G.J., 2nd, Ruess R., Berris R., Philpott G.W., Parkin P. Chemotherapy of malignant melanoma with dimethyl traizeno imidazole carboxamide (DITC) and nitrosourea derivatives (BCNU, CCNU)//Ann Surg. - 1974. - T. 180, N 2. - C. 167 - 74.

465. Eton O., Legha S.S., Bedikian A.Y., Lee J.J., Buzaid A.C., Hodges C., Ring S.E., Papadopoulos N.E., Plager C., East M.J., Zhan F., Benjamin R.S. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial//J Clin Oncol. - 2002. - T. 20, N 8. - C. 2045 - 52.

466. Samoylenko I.V., Zabotina T.N., Mikhaylova I.N., Chkadua G.Z., Korotkova O.V., Baryshnikov K., Demidov L.V. 1138P - Chemotherpay and Dendritic Cell Vaccine in Patient with Metastatic Melanoma: Phase II Prospective Randomized Trial//Annals of Oncology. - 2012. - T. 23. - C. ix371.

467. Flaherty K.T., Lee S.J., Zhao F., Schuchter L.M., Flaherty L., Kefford R., Atkins M.B., Leming P., Kirkwood J.M. Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel With or Without Sorafenib in Metastatic Melanoma//Journal of Clinical Oncology. - 2013. - T. 31, N 3. - C. 373 - 379.

468. Larkin J., Minor D., D'Angelo S., Neyns B., Smylie M., Miller W.H., Jr., Gutzmer R., Linette G., Chmielowski B., Lao C.D., Lorigan P., Grossmann K., Hassel J.C., Sznol M., Daud A., Sosman J., Khushalani N., Schadendorf D., Hoeller C., Walker D., Kong G., Horak C., Weber J. Overall Survival in Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial//J Clin Oncol. - 2017.10.1200/JCO.2016.71.8023. - C. JCO2016718023.

469. Gurney H. How to calculate the dose of chemotherapy//Br J Cancer. - 2002. - T. 86, N 8. - C. 1297 - 302.

470. de Jongh F.E., Verweij J., Loos W.J., de Wit R., de Jonge M.J., Planting A.S., Nooter K., Stoter G., Sparreboom A. Body-surface area-based dosing does not increase accuracy of predicting cisplatin exposure//J Clin Oncol. - 2001. - T. 19, N 17. - C. 3733 - 9.

471. Johnson D.B., Pectasides E., Feld E., Ye F., Zhao S., Johnpulle R., Merritt R., McDermott D.F., Puzanov I., Lawrence D., Sosman J.A., Buchbinder E., Sullivan R.J. Sequencing Treatment in BRAFV600 Mutant Melanoma: Anti-PD-1 Before and After BRAF Inhibition//J Immunother. - 2017. - T. 40, N 1. - C. 31 - 35.

472. Самойленко И.В., Демидов Л.В. Опыт применения комбинации дабрафениба и траметиниба у больных метастатической меланомой кожи в условиях реальной клинической практики в России//Фарматека. - 2017. - Т. 8, N 341. - С. 12.

473. Orlova K.V., Ledin E.V., Zhukova N.V., Orlova R.V., Karabina E.V., Volkonskiy M.V., Stroyakovskiy D.L., Yurchenkov A.N., Protsenko S.A., Novik A.V., Vorotilina L.V., Moiseenko F.V., Chang V.L., Kazmin A.I., Tkachenko S.A., Gamaunov S.V., Naskhletashvili D.R., Samoylenko I.V., Vikhrova A.S., Utyashev I.A., Kharkevich G.Y., Petenko N.N., Shubina I.Z., Demidov L.V. Real-World Experience with Targeted Therapy in BRAF Mutant Advanced Melanoma Patients: Results from a Multicenter Retrospective Observational Study Advanced Melanoma in Russia (Experience) (ADMIRE)//Cancers (Basel). - 2021. - T. 13, N 11.

474. Arance A.M., Cruz-Merino L.d.l., Petrella T.M., Jamal R., Ny L., Carneiro A., Berrocal A., Marquez-Rodas I., Spreafico A., Atkinson V., Svedman F.C., Mant A., Smith A.D., Chen K., Diede S.J., Krepler C., Long G.V. Lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) for patients (pts) with advanced melanoma and confirmed progression on a PD-1 or PD-L1 inhibitor: Updated findings of LEAP-004//Journal of Clinical Oncology. - 2021. - T. 39, N 15_suppl. - C. 9504 - 9504.

475. Ziogas D.C., Lyrarakis G., Liontos M., Anastasopoulou A., Bouros S., Gkoufa A., Diamantopoulos P., Gogas H. Immunotherapy after progression to double immunotherapy: Pembrolizumab and Lenvatinib versus conventional chemotherapy for patients with metastatic melanoma after failure of PD-1/CTLA-4 inhibition//Annals of Oncology. - 2024. - T. 35. - C. S712 - S748.

476. Rousset P., Nardin C., Maubec E., Heidelberger V., Picard A., Troin L., Gerard E., Kramkimel N.,

Steff-Naud M., Quéreux G., Gaudy-Marqueste C., Lesage C., Mignard C., Jeudy G., Jouary T., Saint-Jean M., Baroudjian B., Archier E., Mortier L., Lebbe C., Montaudié H. Real-world outcomes of combined lenvatinib and anti-PD-1 in advanced melanoma: the Lenvamel study, a multicenter retrospective study of the French Group of Skin Cancers (Groupe de Cancérologie Cutanée)//The Oncologist. - 2024. - T. 29, N 10. - C. e1364 - e1372.

477. Valpione S., Carlino M.S., Mangana J., Mooradian M.J., McArthur G., Schadendorf D., Hauschild A., Menzies A.M., Arance A., Ascierto P.A., Di Giacomo A., de Rosa F., Larkin J., Park J.J., Goldinger S.M., Sullivan R.J., Xu W., Livingstone E., Weichenthal M., Rai R., Gaba L., Long G.V., Lorigan P. Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study//Eur J Cancer. - 2018. - T. 91. - C. 116 - 124.

478. Grimaldi A.M., Simeone E., Palla M., Festino L., Caraco C., Mozzillo N., Petrillo A., Muto P., Ascierto P.A. Vemurafenib beyond progression in a patient with metastatic melanoma: a case report//Anticancer Drugs. - 2015. - T. 26, N 4. - C. 464 - 8.

479. Long G.V., Weber J.S., Larkin J., Atkinson V., Grob J.J., Schadendorf D., Dummer R., Robert C., Marquez-Rodas I., McNeil C., Schmidt H., Briscoe K., Baurain J.F., Hodi F.S., Wolchok J.D. Nivolumab for Patients With Advanced Melanoma Treated Beyond Progression: Analysis of 2 Phase 3 Clinical Trials//JAMA Oncol. - 2017. - T. 3, N 11. - C. 1511 - 1519.

480. Beaver J.A., Hazarika M., Mulkey F., Mushti S., Chen H., He K., Sridhara R., Goldberg K.B., Chuk M.K., Chi D.C., Chang J., Barone A., Balasubramaniam S., Blumenthal G.M., Keegan P., Pazdur R., Theoret M.R. Patients with melanoma treated with an anti-PD-1 antibody beyond RECIST progression: a US Food and Drug Administration pooled analysis//Lancet Oncol. - 2018. - T. 19, N 2. - C. 229 - 239.

481. Hassel J.C., Buder-Bakhaya K., Bender C., Zimmer L., Weide B., Loquai C., Ugurel S., Slynko A., Gutzmer R., German Dermatooncology G. Progression patterns under BRAF inhibitor treatment and treatment beyond progression in patients with metastatic melanoma//Cancer Med. - 2018. - T. 7, N 1. - C. 95 - 104.

482. Zeng H., Judson-Torres R.L., Shain A.H. The Evolution of Melanoma - Moving beyond Binary Models of Genetic Progression//J Invest Dermatol. - 2020. - T. 140, N 2. - C. 291 - 297.

483. Serra F., Faverio C., Lasagna A., Barruscotti S., Dominioni T., Benazzo M., Pedrazzoli P., Chiellino S. Treatment beyond progression and locoregional approaches in selected patients with BRAF-mutated metastatic melanoma//Drugs Context. - 2021. - T. 10.

484. Czarnecka A.M., Sobczuk P., Rogala P., Switaj T., Placzke J., Kozak K., Mariuk-Jarema A., Spalek M., Dudzisz-Sledz M., Teterycz P., Borkowska A., Rutkowski P. Efficacy of immunotherapy beyond RECIST progression in advanced melanoma: a real-world evidence//Cancer Immunol Immunother. - 2022. - T. 71, N 8. - C. 1949 - 1958.

485. Rahnea-Nita R.A., Rebegea L.F., Toma R.V., Mocanu H., Soare I., Mihailov R., Nechifor A., Guliciuc M., Constantin G.B., Rahnea-Nita G. Immunotherapy Combined with Radiation in Malignant Melanoma without BRAF Mutations Brain Metastases-Favorable Response after Immunotherapy Continued beyond Progression//J Pers Med. - 2024. - T. 14, N 1.

486. Ferrucci P.F., Di Giacomo A.M., Del Vecchio M., Atkinson V., Schmidt H., Schachter J., Queirolo P., Long G.V., Stephens R., Svane I.M., Lotem M., Abu-Amna M., Gasal E., Ghori R., Diede S.J., Croydon E.S., Ribas A., Ascierto P.A., team K.-i. KEYNOTE-022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in BRAF-mutant melanoma//J Immunother Cancer. - 2020. - T. 8, N 2.

487. Hamid O., Robert C., Daud A., Hodi F.S., Hwu W.J., Kefford R., Wolchok J.D., Hersey P., Joseph R.W., Weber J.S., Dronca R., Gangadhar T.C., Patnaik A., Zarour H., Joshua A.M., Gergich K., Elassaiss-Schaap J., Algazi A., Mateus C., Boasberg P., Tumeh P.C., Chmielowski B., Ebbinghaus S.W., Li X.N., Kang S.P., Ribas A. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma//N Engl J Med. - 2013. - T. 369, N 2. - C. 134 - 44.

488. Ugurel S., Hildenbrand R., Zimpfer A., La Rosee P., Paschka P., Sucker A., Keikavoussi P., Becker J.C., Rittgen W., Hochhaus A., Schadendorf D. Lack of clinical efficacy of imatinib in metastatic melanoma//Br J Cancer. - 2005. - T. 92, N 8. - C. 1398 - 405.

489. Wyman K., Atkins M.B., Prieto V., Eton O., McDermott D.F., Hubbard F., Byrnes C., Sanders K., Sosman J.A. Multicenter Phase II trial of high-dose imatinib mesylate in metastatic melanoma: significant toxicity with no clinical efficacy//Cancer. - 2006. - T. 106, N 9. - C. 2005 - 11.

490. D'Angelo S.P., Larkin J., Sosman J.A., Lebbe C., Brady B., Neyns B., Schmidt H., Hassel J.C., Hodi F.S., Lorigan P., Savage K.J., Miller W.H., Jr., Mohr P., Marquez-Rodas I., Charles J., Kaatz M., Sznol M., Weber J.S., Shoushtari A.N., Ruisi M., Jiang J., Wolchok J.D. Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis//J Clin Oncol. - 2017. - T. 35, N 2. - C. 226 - 235.

491. Shoushtari A.N., Munhoz R.R., Kuk D., Ott P.A., Johnson D.B., Tsai K.K., Rapisuwon S., Eroglu Z., Sullivan R.J., Luke J.J., Gangadhar T.C., Salama A.K., Clark V., Burias C., Puzanov I., Atkins M.B., Algazi A.P., Ribas A., Wolchok J.D., Postow M.A. The efficacy of anti-PD-1 agents in acral and mucosal melanoma//Cancer. - 2016. - T. 122, N 21. - C. 3354 - 3362.

492. Weichenthal M., Ugurel S., Leiter U.M., Satzger I., Kähler K.C., Welzel J., Pföhler C., Feldmann-Böddeker I., Meier F.E., Terheyden P., Haferkamp S., Herbst R., Ulrich J., Utikal J., Kreuter A., Gutzmer R., Schadendorf D., Mohr P. Salvage therapy after failure from anti-PD-1 single agent treatment: A Study by the German ADOReg melanoma registry//Journal of Clinical Oncology. - 2019. - T. 37, N 15_suppl. - C. 9505 - 9505.

493. Weber J.S., Gibney G., Sullivan R.J., Sosman J.A., Slingluff C.L., Jr., Lawrence D.P., Logan T.F., Schuchter L.M., Nair S., Fecher L., Buchbinder E.I., Berghorn E., Ruisi M., Kong G., Jiang J., Horak C., Hodi F.S. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial//Lancet Oncol. - 2016. - T. 17, N 7. - C. 943 - 55.

494. Reschke R., Ziemer M. Rechallenge with checkpoint inhibitors in metastatic melanoma//J Dtsch Dermatol Ges. - 2020. - T. 18, N 5. - C. 429 - 436.

495. Wolchok J.D., Hoos A., O'Day S., Weber J.S., Hamid O., Lebbe C., Maio M., Binder M., Bohnsack O., Nichol G., Humphrey R., Hodi F.S. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria//Clin Cancer Res. - 2009. - T. 15, N 23. - C. 7412 - 20.

496. Nishino M., Giobbie-Hurder A., Gargano M., Suda M., Ramaiya N.H., Hodi F.S. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements//Clin Cancer Res. - 2013. - T. 19, N 14. - C. 3936 - 43.

497. Seymour L., Bogaerts J., Perrone A., Ford R., Schwartz L.H., Mandrekar S., Lin N.U., Litiere S., Dancey J., Chen A., Hodi F.S., Therasse P., Hoekstra O.S., Shankar L.K., Wolchok J.D., Ballinger M., Caramella C., de Vries E.G.E., group R. w. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics//Lancet Oncol. - 2017. - T. 18, N 3. - C. e143 - e152.

498. Martinez S.R., Young S.E. A rational surgical approach to the treatment of distant melanoma metastases//Cancer Treat Rev. - 2008. - T. 34, N 7. - C. 614 - 20.

499. Sosman J.A., Moon J., Tuthill R.J., Warneke J.A., Vetto J.T., Redman B.G., Liu P.Y., Unger J.M., Flaherty L.E., Sondak V.K. A phase 2 trial of complete resection for stage IV melanoma: results of Southwest Oncology Group Clinical Trial S9430//Cancer. - 2011. - T. 117, N 20. - C. 4740 - 06.

500. Howard J.H., Thompson J.F., Mozzillo N., Nieweg O.E., Hoekstra H.J., Roses D.F., Sondak V.K., Reintgen D.S., Kashani-Sabet M., Karakousis C.P., Coventry B.J., Kraybill W.G., Smithers B.M., Elashoff R., Stern S.L., Cochran A.J., Faries M.B., Morton D.L. Metastasectomy for distant metastatic melanoma: analysis of data from the first Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I)//Ann Surg Oncol. - 2012. - T. 19, N 8. - C. 2547 - 55.

501. Blankenstein S.E., Aarts M.J.B., van den Berkmortel F., Boers-Sonderen M., van den Eertwegh A.J.M., Franken M.G., de Groot J.W., Haanen J.B.A.G., Hospers G., Kapiteijn E., Piersma D., Van Rijn R., Suijkerbuijk K., ten Tije A.J., Van Der Veldt A.A.M., Vreugdenhil G., Wouters M.W.J.M., van Akkooi A.C.J. Surgery for unresectable stage IIIC and IV melanoma in the era of new systemic therapy//J Clin Oncol - 2020. - T. 38.

502. Leung A.M., Hari D.M., Morton D.L. Surgery for distant melanoma metastasis//Cancer J. - 2012. - T. 18, N 2. - C. 176 - 84.

503. Creech O., Jr., Ryan R.F., Krementz E.T. Treatment of melanoma by isolation-perfusion technique//J Am Med Assoc. - 1959. - T. 169, N 4. - C. 339 - 43.

504. Thompson J.F., Lai D.T., Ingvar C., Kam P.C. Maximizing efficacy and minimizing toxicity in isolated limb perfusion for melanoma//Melanoma Res. - 1994. - T. 4 Suppl 1. - C. 45 - 50.

505. Moreno-Ramirez D., de la Cruz-Merino L., Ferrandiz L., Villegas-Portero R., Nieto-Garcia A. Isolated limb perfusion for malignant melanoma: systematic review on effectiveness and safety//Oncologist. - 2010. - T. 15, N 4. - C. 416 - 27.

506. Cornett W.R., McCall L.M., Petersen R.P., Ross M.I., Briele H.A., Noyes R.D., Sussman J.J., Kraybill W.G., Kane J.M., 3rd, Alexander H.R., Lee J.E., Mansfield P.F., Pingpank J.F., Winchester D.J., White R.L., Jr., Chadaram V., Herndon J.E., 2nd, Fraker D.L., Tyler D.S., American College of Surgeons Oncology Group Trial Z. Randomized multicenter trial of hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan alone compared with melphalan plus tumor necrosis factor: American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0020//J Clin Oncol. - 2006. - T. 24, N 25. - C. 4196 - 201.

507. Hyde M.A., Hadley M.L., Tristani-Firouzi P., Goldgar D., Bowen G.M. A randomized trial of the off-label use of imiquimod, 5%, cream with vs without tazarotene, 0.1%, gel for the treatment of lentigo maligna, followed by conservative staged excisions//Arch Dermatol. - 2012. - T. 148, N 5. - C. 592 - 6.

508. Cotter M.A., McKenna J.K., Bowen G.M. Treatment of lentigo maligna with imiquimod before staged excision//Dermatol Surg. - 2008. - T. 34, N 2. - C. 147 - 51.

509. Naylor M.F., Crowson N., Kuwahara R., Teague K., Garcia C., Mackinnis C., Haque R., Odom C., Jankey C., Cornelison R.L. Treatment of lentigo maligna with topical imiquimod//Br J Dermatol. - 2003. - T. 149 Suppl 66. - C. 66 - 70.

510. Youland R.S., Blanchard M.L., Dronca R., Kottschade L., Markovic S.N., Olivier K.R., Park S.S. Role of radiotherapy in extracranial metastatic malignant melanoma in the modern era//Clin Transl Radiat Oncol. - 2017. - T. 6. - C. 25 - 30.

511. Seegenschmiedt M.H., Keilholz L., Altendorf-Hofmann A., Urban A., Schell H., Hohenberger W., Sauer R. Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience//Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 1999. - T. 44, N 3. - C. 607 - 18.

512. McQuay H.J., Collins S.L., Carroll D., Moore R.A. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases//Cochrane Database Syst Rev. - 2000.10.1002/14651858.CD001793 N 2. - C. CD001793.

513. Liew D.N., Kano H., Kondziolka D., Mathieu D., Niranjan A., Flickinger J.C., Kirkwood J.M., Tarhini A., Moschos S., Lunsford L.D. Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastases. Clinical article//J Neurosurg. - 2011. - T. 114, N 3. - C. 769 - 79.

514. Atkins M.B., Sosman J.A., Agarwala S., Logan T., Clark J.I., Ernstoff M.S., Lawson D., Dutcher J.P., Weiss G., Curti B., Margolin K.A. Temozolomide, thalidomide, and whole brain radiation therapy for patients with brain metastasis from metastatic melanoma: a phase II Cytokine Working Group study//Cancer. - 2008. - T. 113, N 8. - C. 2139 - 45.

515. Sperduto P.W., Mesko S., Li J., Cagney D., Aizer A., Lin N.U., Nesbit E., Kruser T.J., Chan J., Braunstein S., Lee J., Kirkpatrick J.P., Breen W., Brown P.D., Shi D., Shih H.A., Soliman H., Sahgal A., Shanley R., Sperduto W.A., Lou E., Everett A., Boggs D.H., Masucci L., Roberge D., Remick J., Plichta K., Buatti J.M., Jain S., Gaspar L.E., Wu C.-C., Wang T.J.C., Bryant J., Chuong M., An Y., Chiang V., Nakano T., Aoyama H., Mehta M.P. Survival in Patients With Brain Metastases: Summary Report on the Updated Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment and Definition of the Eligibility Quotient//Journal of Clinical Oncology. - 2020. - T. 38, N 32. - C. 3773 - 3784.

516. Komori T., Otsuka A., Kusuba N., Taniguchi K., Endo Y., Honda T., Kabashima K. Rapid regression of metastatic brain tumours in a melanoma patient after dabrafenib/trametinib therapy//Eur J Dermatol. - 2017. - T. 27, N 5. - C. 548 - 549.

517. Samoylenko I.V., Kolontareva Y.M., Kogay E.V., Zhukova N.V., Utyashev I.A., Ivannikov M.E., Menshikov K.V., Zinkevich M.V., Orlova K.V., Vakhabova Y.V., Volkonsky M.V., Beliaeva N.A., Butkov, II, Karabina E.V., Moskovkina T.L., Moshkova K.A., Plishkina O.V., Sychev V.D., Cheplukhova O.S., Chernova V.V., Yurchenkov A.N., Babina K.G., Savelov N.A., Demidov L.V. Triple combination of vemurafenib, cobimetinib, and atezolizumab in real clinical practice in the Russian Federation: results of the A1 cohort of the ISABELLA study//Front Oncol. - 2024. - T. 14. - C. 1395378.

518. Dummer R., Queirolo P., Gerard Duhard P., Hu Y., Wang D., de Azevedo S.J., Robert C., Ascierto P.A., Chiarion-Sileni V., Pronzato P., Spagnolo F., Mujika Eizmendi K., Liszkay G., de la Cruz Merino L., Tawbi H. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib in patients with melanoma with CNS metastases (TRICOTEL): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study//Lancet Oncol. - 2023. - T. 24, N 12. - C. e461 - e471.

519. Zhuang H., Shi S., Yuan Z., Chang J.Y. Bevacizumab treatment for radiation brain necrosis: mechanism, efficacy and issues//Mol Cancer. - 2019. - T. 18, N 1. - C. 21.

520. Khan M., Zhao Z., Arooj S., Liao G. Bevacizumab for radiation necrosis following radiotherapy of brain metastatic disease: a systematic review & meta-analysis//BMC Cancer. - 2021. - T. 21, N 1. - C. 167.

521. Boothe D., Young R., Yamada Y., Prager A., Chan T., Beal K. Bevacizumab as a treatment for radiation necrosis of brain metastases post stereotactic radiosurgery//Neuro Oncol. - 2013. - T. 15, N 9. - C. 1257 - 63.

522. Lopetegui-Lia N., Dima D., Osantowski B., Davis R., Song J.M., McNamara M.J., Suh J.H., Chao S.T., Funchain P., Kennedy L.B. Bevacizumab for radiation necrosis of the brain or steroid-refractory edema in patients with melanoma receiving immune checkpoint inhibitors//Journal of Clinical Oncology. - 2022. - T. 40, N 16_suppl. - C. e14008 - e14008.

523. Jessurun C.A.C., Hulsbergen A.F.C., de Wit A.E., Tewarie I.A., Snijders T.J., Verhoeff J.J.C., Phillips J.G., Reardon D.A., Mekary R.A., Broekman M.L.D. The combined use of steroids and immune checkpoint inhibitors in brain metastasis patients: a systematic review and meta-analysis//Neuro Oncol. -

2021. - Т. 23, N 8. - С. 1261 - 1272.

524. Weiss S.A., Djureinovic D., Wei W., Tran T., Austin M., Markowitz J., Eroglu Z., Khushalani N.I., Hegde U., Cohen J., Sznol M., Anderson G., Johnson B., Piteo C., Mahajan A., Adeniran A., Jilaveanu L., Goldberg S., Chiang V., Forsyth P., Kluger H.M. Phase II Trial of Pembrolizumab in Combination With Bevacizumab for Untreated Melanoma Brain Metastases//J Clin Oncol. - 2025.10.1200/JCO-24-02219. - С. JCO2402219.

525. Kroeze S.G., Fritz C., Hoyer M., Lo S.S., Ricardi U., Sahgal A., Stahel R., Stupp R., Guckenberger M. Toxicity of concurrent stereotactic radiotherapy and targeted therapy or immunotherapy: A systematic review//Cancer Treat Rev. - 2017. - Т. 53. - С. 25 - 37.

526. Anker C.J., Ribas A., Grossmann A.H., Chen X., Narra K.K., Akerley W., Andtbacka R.H., Noyes R.D., Shrieve D.C., Grossmann K.F. Severe liver and skin toxicity after radiation and vemurafenib in metastatic melanoma//J Clin Oncol. - 2013. - Т. 31, N 17. - С. e283 - 7.

527. Anker C.J., Grossmann K.F., Atkins M.B., Suneja G., Tarhini A.A., Kirkwood J.M. Avoiding Severe Toxicity From Combined BRAF Inhibitor and Radiation Treatment: Consensus Guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)//Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2016. - Т. 95, N 2. - С. 632 - 46.

528. Bang A., Wilhite T.J., Pike L.R.G., Cagney D.N., Aizer A.A., Taylor A., Spektor A., Krishnan M., Ott P.A., Balboni T.A., Hodi F.S., Schoenfeld J.D. Multicenter Evaluation of the Tolerability of Combined Treatment With PD-1 and CTLA-4 Immune Checkpoint Inhibitors and Palliative Radiation Therapy//Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2017. - Т. 98, N 2. - С. 344 - 351.

529. Trapani S., Manicone M., Sikokis A., D'Abbiero N., Salaroli F., Ceccon G., Buti S. Effectiveness and safety of "real" concurrent stereotactic radiotherapy and immunotherapy in metastatic solid tumors: a systematic review//Crit Rev Oncol Hematol. - 2019. - Т. 142. - С. 9 - 15.

530. Tsui J.M., Mihalcioiu C., Cury F.L. Abscopal Effect in a Stage IV Melanoma Patient who Progressed on Pembrolizumab//Cureus. - 2018. - Т. 10, N 2. - С. e2238.

531. Bei D., Osawa M., Uemura S., Ohno T., Gobburu J., Roy A., Hasegawa M. Benefit-risk assessment of nivolumab 240 mg flat dose relative to 3 mg/kg Q2W regimen in Japanese patients with advanced cancers//Cancer Sci. - 2020. - Т. 111, N 2. - С. 528 - 535.

532. Bianconi C., Gandini G., Zanotti G., Dall'Ara M., Sterzi E., Barbazza R., Marini P. 3PC-020 Nivolumab weight-based dosing vs flat dose economic analysis//European Journal of Hospital Pharmacy. - 2019. - Т. 26, N Suppl 1. - С. A45 - A46.

533. Schadendorf D., Hassel J.C., Fluck M., Eigentler T., Loquai C., Berneburg M., Gutzmer R., Meier F., Mohr P., Hauschild A., Becker J.C., Menzer C., Kiecker F., Dippel E., Simon J.-C., Conrad B., Garbe C., Korner S., Livingstone E., Zimmer L. Adjuvant immunotherapy with nivolumab (NIVO) alone or in combination with ipilimumab (IPI) versus placebo in stage IV melanoma patients with no evidence of disease (NED): A randomized, double-blind phase II trial (IMMUNED), LBA67//Ann Oncol - 2019. - Т. 30, N suppl.5. - С. 903 - 904.

534. Livingstone E., Zimmer L., Hassel J.C., Fluck M., Eigentler T.K., Loquai C., Haferkamp S., Gutzmer R., Meier F., Mohr P., Hauschild A., Schilling B., Menzer C., Kiecker F., Dippel E., Roesch A., Ziemer M., Conrad B., Korner S., Windemuth-Kieselbach C., Schwarz L., Garbe C., Becker J.C., Schadendorf D., Dermatologic Cooperative Oncology G. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): final results of a randomised, double-blind, phase 2 trial//Lancet. - 2022. - Т. 400, N 10358. - С. 1117 - 1129.

535. Geoerger B., Bergeron C., Gore L., Sender L., Dunkel I.J., Herzog C., Brochez L., Cruz O., Nysom

K., Berghorn E., Simsek B., Shen J., Pappo A. Phase II study of ipilimumab in adolescents with unresectable stage III or IV malignant melanoma//Eur J Cancer. - 2017. - Т. 86. - С. 358 - 363.

536. Geoerger B., Kang H.J., Yalon-Oren M., Marshall L.V., Vezina C., Pappo A., Laetsch T.W., Petrilli A.S., Ebinger M., Toporski J., Glade-Bender J., Nicholls W., Fox E., DuBois S.G., Macy M.E., Cohn S.L., Pathiraja K., Diede S.J., Ebbinghaus S., Pinto N. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1 - 2 trial//Lancet Oncol. - 2020. - Т. 21, N 1. - С. 121 - 133.

537. Merchant M.S., Wright M., Baird K., Wexler L.H., Rodriguez-Galindo C., Bernstein D., Delbrook C., Lodish M., Bishop R., Wolchok J.D., Streicher H., Mackall C.L. Phase I Clinical Trial of Ipilimumab in Pediatric Patients with Advanced Solid Tumors//Clin Cancer Res. - 2016. - Т. 22, N 6. - С. 1364 - 70.

538. Weyand A.C., Mody R.J., Rabah R.M., Opipari V.P. PD-1 inhibition in congenital pigment synthesizing metastatic melanoma//Pediatr Blood Cancer. - 2018. - Т. 65, N 1.

539. Buyukkapu Bay S., Kebudi R., Zulfikar B. Cutaneous adverse event associated with vemurafenib in a 3-year-old pediatric patient with BRAF mutation-positive metastatic melanoma and factor X deficiency//Melanoma Res. - 2019. - Т. 29, N 1. - С. 99 - 101.

540. Bay S.B., Gorgun O., Kebudi R. Children with malignant melanoma: a single center experience from Turkey//Turk Pediatri Ars. - 2020. - Т. 55, N 1. - С. 39 - 45.

541. Boddie A.W., Jr., Cangir A. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy with dacarbazine in high-risk childhood melanoma//Cancer. - 1987. - Т. 60, N 8. - С. 1720 - 3.

542. Toll S.A., Tran H.N., Cotter J., Judkins A.R., Tamrazi B., Biegel J.A., Dhall G., Robison N.J., Waters K., Patel P., Cooper R., Margol A.S. Sustained response of three pediatric BRAF(V600E) mutated high-grade gliomas to combined BRAF and MEK inhibitor therapy//Oncotarget. - 2019. - Т. 10, N 4. - С. 551 - 557.

543. Kieran M.W., Geoerger B., Dunkel I.J., Broniscer A., Hargrave D., Hingorani P., Aerts I., Bertozzi A.I., Cohen K.J., Hummel T.R., Shen V., Bouffet E., Pratilas C.A., Pearson A.D.J., Tseng L., Nebot N., Green S., Russo M.W., Whitlock J.A.A Phase I and Pharmacokinetic Study of Oral Dabrafenib in Children and Adolescent Patients with Recurrent or Refractory BRAF V600 Mutation-Positive Solid Tumors//Clin Cancer Res. - 2019. - Т. 25, N 24. - С. 7294 - 7302.

544. Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. - 2023. - URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/400_2 (дата обращения: 27.01.2025).

545. Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Королева И.А., Румянцев А.А., Семиглазова Т.Ю., Трякин А.А., Кутукова С.И., Овчинникова Е.Г., Новикова О.Ю., А.Л.К. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных//Злокачественные опухоли. - 2021. - Т. 11, N 3s2-2. - С. 25 - 38.

546. Багрова С.Г., Копп М.В., Кутукова С.И., Манзюк Л.В., Семиглазова Т.Ю. Использование остеомодифицирующих агентов (ома) для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях.//Злокачественные опухоли. - 2020. - Т. 10, N 3s2-2. - С. 35 - 44.

547. Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М., Жукова Н.В., Новик А.В., Носов Д.А., Петенко Н.Н., Семенова А.И., Чубенко В.А., Харкевич Г.Ю., Юдин Д.И. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями//Злокачественные опухоли. - 2020. - Т. 10, N 3s2-2. - С. 168 - 199.

548. Сакаева Д.Д., Борисов К.Е., Булавина И.С., Когония Л.М., Курмуков И.А., Орлова Р.В., Шабаева М.М. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении.//Злокачественные опухоли. - 2021. - Т. 11, N 3s2-2. - С. 55 - 63.

549. Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией//Злокачественные опухоли. - 2021. - Т. 11, N 3s2-2. - С. 64 - 77.

550. Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., Овчинников А.Г., Орлова Р.В., Полтавская М.Г. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии//Злокачественные опухоли. - 2021. - Т. 11, N 3s2-2. - С. 78 - 98.

551. Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., Горбунова В.А., Круглова Л.С., Манзюк Л.В., Орлова Е.В., Орлова Р.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию//Злокачественные опухоли. - 2020. - Т. 10, N 3s2-2. - С. 88 - 101.

552. Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., Лейдерман И.Н., Потапов А.Л., Хотеев А.Ж. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных//Злокачественные опухоли. - 2021. - Т. 11, N 3s2-2. - С. 114 - 122.

553. Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданян А.В., Громова Е.Г., Долгушин Б.И., Елизарова А.Л., Сакаева Д.Д., Сельчук В.Ю., Трякин А.А., Черкасов В.А. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных//Злокачественные опухоли. - 2021. - Т. 11, N 3s2-2. - С. 145 - 155.

554. Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А. Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов//Злокачественные опухоли. - 2021. - Т. 11, N 3s2-2. - С. 132 - 144.

555. Буйденок Ю.В. Рекомендации по лечению последствий экстравазации противоопухолевых препаратов//Злокачественные опухоли. - 2020. - Т. 10, N 3s2-2. - С. 141 - 147.

556. Millen A.E., Tucker M.A., Hartge P., Halpern A., Elder D.E., Guerry D.t., Holly E.A., Sagebiel R.W., Potischman N. Diet and melanoma in a case-control study//Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. - 2004. - Т. 13, N 6. - С. 1042 - 51.

557. Silver J.K., Baima J. Cancer prehabilitation: an opportunity to decrease treatment-related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and psychological health outcomes//Am J Phys Med Rehabil. - 2013. - Т. 92, N 8. - С. 715 - 27.

558. Nilsson H., Angeras U., Bock D., Borjesson M., Onerup A., Fagevik Olsen M., Gellerstedt M., Haglind E., Angenete E. Is preoperative physical activity related to post-surgery recovery? A cohort study of patients with breast cancer//BMJ Open. - 2016. - Т. 6, N 1. - С. e007997.

559. Siegel G.W., Biermann J.S., Chugh R., Jacobson J.A., Lucas D., Feng M., Chang A.C., Smith S.R., Wong S.L., Hasen J. The multidisciplinary management of bone and soft tissue sarcoma: an essential organizational framework//J Multidiscip Healthc. - 2015. - Т. 8. - С. 109 - 15.

560. Shehadeh A., El Dahleh M., Salem A., Sarhan Y., Sultan I., Henshaw R.M., Aboulafia A.J. Standardization of rehabilitation after limb salvage surgery for sarcomas improves patients' outcome//Hematol Oncol Stem Cell Ther. - 2013. - Т. 6, N 3-4. - С. 105 - 11.

561. Cox C.L., Montgomery M., Oeffinger K.C., Leisenring W., Zeltzer L., Whitton J.A., Mertens A.C.,

Hudson M.M., Robison L.L. Promoting physical activity in childhood cancer survivors: results from the Childhood Cancer Survivor Study//Cancer. - 2009. - T. 115, N 3. - C. 642 - 54.

562. Field T. Massage therapy research review//Complement Ther Clin Pract. - 2016. - T. 24. - C. 19 - 31.

563. Tantawy S.A., Abdelbasset W.K., Nambi G., Kamel D.M. Comparative Study Between the Effects of Kinesio Taping and Pressure Garment on Secondary Upper Extremity Lymphedema and Quality of Life Following Mastectomy: A Randomized Controlled Trial//Integr Cancer Ther. - 2019. - T. 18. - C. 1534735419847276.

564. Fallon M., Giusti R., Aielli F., Hoskin P., Rolke R., Sharma M., Ripamonti C.I., Committee E.G. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines//Ann Oncol. - 2018. - T. 29, N Suppl 4. - C. iv166 - iv191.

565. Oren R., Zagury A.l., Katzir O., Kollender Y., Meller I. Musculoskeletal Cancer Surgery/Malawer. - Dordrecht: Springer, 2013. - C. 583 - 593.

566. Committee. N.M.A. Topic: The Diagnosis and Treatment of Lymphedema. Position Statement of the National Lymphedema Network.//Book Topic: The Diagnosis and Treatment of Lymphedema. Position Statement of the National Lymphedema Network./Editor, 2011. - C. 1 - 19.

567. Baxter G.D., Liu L., Petrich S., Gisselman A.S., Chapple C., Anders J.J., Tumilty S. Low level laser therapy (Photobiomodulation therapy) for breast cancer-related lymphedema: a systematic review//BMC Cancer. - 2017. - T. 17, N 1. - C. 833.

568. Segal R., Zwaal C., Green E., Tomasone J.R., Loblaw A., Petrella T., Exercise for People with Cancer Guideline Development G. Exercise for people with cancer: a systematic review//Curr Oncol. - 2017. - T. 24, N 4. - C. e290 - e315.

569. Boyd C., Crawford C., Paat C.F., Price A., Xenakis L., Zhang W., Evidence for Massage Therapy Working G. The Impact of Massage Therapy on Function in Pain Populations-A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Part II, Cancer Pain Populations//Pain Med. - 2016. - T. 17, N 8. - C. 1553 - 1568.

570. Stout N.L., Baima J., Swisher A.K., Winters-Stone K.M., Welsh J. A Systematic Review of Exercise Systematic Reviews in the Cancer Literature (2005 - 2017)//PM R. - 2017. - T. 9, N 9S2. - C. S347 - S384.

571. Hu M., Lin W. Effects of exercise training on red blood cell production: implications for anemia//Acta Haematol. - 2012. - T. 127, N 3. - C. 156 - 64.

572. Bland K.A., Zadravec K., Landry T., Weller S., Meyers L., Campbell K.L. Impact of exercise on chemotherapy completion rate: A systematic review of the evidence and recommendations for future exercise oncology research//Crit Rev Oncol Hematol. - 2019. - T. 136. - C. 79 - 85.

573. Mustian K.M., Alfano C.M., Heckler C., Kleckner A.S., Kleckner I.R., Leach C.R., Mohr D., Palesh O.G., Peppone L.J., Piper B.F., Scarpato J., Smith T., Sprod L.K., Miller S.M. Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue: A Meta-analysis//JAMA Oncol. - 2017. - T. 3, N 7. - C. 961 - 968.

574. Kinkead B., Schettler P.J., Larson E.R., Carroll D., Sharenko M., Nettles J., Edwards S.A., Miller A.H., Torres M.A., Dunlop B.W., Rakofsky J.J., Rapaport M.H. Massage therapy decreases cancer-related fatigue: Results from a randomized early phase trial//Cancer. - 2018. - T. 124, N 3. - C. 546 - 554.

575. Streckmann F., Zopf E.M., Lehmann H.C., May K., Rizza J., Zimmer P., Gollhofer A., Bloch W.,

Baumann F.T. Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review//Sports Med. - 2014. - T. 44, N 9. - C. 1289 - 304.

576. Kleckner I.R., Kamen C., Gewandter J.S., Mohile N.A., Heckler C.E., Culakova E., Fung C., Janelsins M.C., Asare M., Lin P.J., Reddy P.S., Giguere J., Berenberg J., Kesler S.R., Mustian K.M. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial//Support Care Cancer. - 2018. - T. 26, N 4. - C. 1019 - 1028.

577. Rick O., von Hehn U., Mikus E., Dertinger H., Geiger G. Magnetic field therapy in patients with cytostatics-induced polyneuropathy: A prospective randomized placebo-controlled phase-III study//Bioelectromagnetics. - 2017. - T. 38, N 2. - C. 85 - 94.

578. Kilinc M., Livanelioglu A., Yildirim S.A., Tan E. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with peripheral and central neuropathic pain//J Rehabil Med. - 2014. - T. 46, N 5. - C. 454 - 60.

579. Oberoi S., Zamperlini-Netto G., Beyene J., Treister N.S., Sung L. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis//PLoS One. - 2014. - T. 9, N 9. - C. e107418.

580. Ross M., Fischer-Cartlidge E. Scalp Cooling: A Literature Review of Efficacy, Safety, and Tolerability for Chemotherapy-Induced Alopecia//Clin J Oncol Nurs. - 2017. - T. 21, N 2. - C. 226 - 233.

581. Kessels E., Husson O., van der Feltz-Cornelis C.M. The effect of exercise on cancer-related fatigue in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis//Neuropsychiatr Dis Treat. - 2018. - T. 14. - C. 479 - 494.

582. Rief H., Omlor G., Akbar M., Welzel T., Bruckner T., Rieken S., Haefner M.F., Schlampp I., Gioules A., Habermehl D., von Nettelbladt F., Debus J. Feasibility of isometric spinal muscle training in patients with bone metastases under radiation therapy - first results of a randomized pilot trial//BMC Cancer. - 2014. - T. 14. - C. 67.

583. Bensadoun R.J., Nair R.G. Low-Level Laser Therapy in the Management of Mucositis and Dermatitis Induced by Cancer Therapy//Photomed Laser Surg. - 2015. - T. 33, N 10. - C. 487 - 91.

584. Temoshok L. Biopsychosocial studies on cutaneous malignant melanoma: psychosocial factors associated with prognostic indicators, progression, psychophysiology and tumor-host response//Soc Sci Med. - 1985. - T. 20, N 8. - C. 833 - 40.

585. Dirksen S.R. Perceived well-being in malignant melanoma survivors//Oncol Nurs Forum. - 1989. - T. 16, N 3. - C. 353 - 8.

586. Lichtenthal W.G., Cruess D.G., Schuchter L.M., Ming M.E. Psychosocial factors related to the correspondence of recipient and provider perceptions of social support among patients diagnosed with or at risk for malignant melanoma//J Health Psychol. - 2003. - T. 8, N 6. - C. 705 - 19.

587. Sollner W., Zschocke I., Zingg-Schir M., Stein B., Rumpold G., Fritsch P., Augustin M. Interactive patterns of social support and individual coping strategies in melanoma patients and their correlations with adjustment to illness//Psychosomatics. - 1999. - T. 40, N 3. - C. 239 - 50.

588. Devine D., Parker P.A., Fouladi R.T., Cohen L. The association between social support, intrusive thoughts, avoidance, and adjustment following an experimental cancer treatment//Psychooncology. - 2003. - T. 12, N 5. - C. 453 - 62.

589. Folkman S., Lazarus R.S., Gruen R.J., DeLongis A. Appraisal, coping, health status, and psychological symptoms//J Pers Soc Psychol. - 1986. - T. 50, N 3. - C. 571 - 9.

590. Онкопсихология для врачей-онкологов и медицинских психологов. Руководство/. - СПб: Любавич, 2017. - 352 с.

591. Fawzy F.I., Cousins N., Fawzy N.W., Kemeny M.E., Elashoff R., Morton D. A structured psychiatric intervention for cancer patients. I. Changes over time in methods of coping and affective disturbance//Arch Gen Psychiatry. - 1990. - T. 47, N 8. - C. 720 - 5.

592. Holland J.C., Passik S., Kash K.M., Russak S.M., Gronert M.K., Sison A., Lederberg M., Fox B., Baider L. The role of religious and spiritual beliefs in coping with malignant melanoma//Psychooncology. - 1999. - T. 8, N 1. - C. 14 - 26.

593. Baider L., Perry S., Sison A., Holland J., Uziely B., DeNour A.K. The role of psychological variables in a group of melanoma patients. An Israeli sample//Psychosomatics. - 1997. - T. 38, N 1. - C. 45 - 53.

594. Lehto U.S., Ojanen M., Kellokumpu-Lehtinen P. Predictors of quality of life in newly diagnosed melanoma and breast cancer patients//Ann Oncol. - 2005. - T. 16, N 5. - C. 805 - 16.

595. Fawzy F.I., Fawzy N.W., Hyun C.S., Elashoff R., Guthrie D., Fahey J.L., Morton D.L. Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later//Arch Gen Psychiatry. - 1993. - T. 50, N 9. - C. 681 - 9.

596. Fawzy F.I., Kemeny M.E., Fawzy N.W., Elashoff R., Morton D., Cousins N., Fahey J.L. A structured psychiatric intervention for cancer patients. II. Changes over time in immunological measures//Arch Gen Psychiatry. - 1990. - T. 47, N 8. - C. 729 - 35.

597. Fawzy F.I., Canada A.L., Fawzy N.W. Malignant melanoma: effects of a brief, structured psychiatric intervention on survival and recurrence at 10-year follow-up//Arch Gen Psychiatry. - 2003. - T. 60, N 1. - C. 100 - 3.

598. Boesen E.H., Boesen S.H., Frederiksen K., Ross L., Dahlstrom K., Schmidt G., Naested J., Krag C., Johansen C. Survival after a psychoeducational intervention for patients with cutaneous malignant melanoma: a replication study//J Clin Oncol. - 2007. - T. 25, N 36. - C. 5698 - 703.

599. Boesen E.H., Ross L., Frederiksen K., Thomsen B.L., Dahlstrom K., Schmidt G., Naested J., Krag C., Johansen C. Psychoeducational intervention for patients with cutaneous malignant melanoma: a replication study//J Clin Oncol. - 2005. - T. 23, N 6. - C. 1270 - 7.

600. McLoone J., Menzies S., Meiser B., Mann G.J., Kasparian N.A. Psycho-educational interventions for melanoma survivors: a systematic review//Psychooncology. - 2013. - T. 22, N 7. - C. 1444 - 56.

601. Sample A., He Y.Y. Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma//Photodermatol Photoimmunol Photomed. - 2018. - T. 34, N 1. - C. 13 - 24.

602. Craig S., Earnshaw C.H., Viros A. Ultraviolet light and melanoma//J Pathol. - 2018. - T. 244, N 5. - C. 578 - 585.

603. Runger T.M. Mechanisms of Melanoma Promotion by Ultraviolet Radiation//J Invest Dermatol. - 2016. - T. 136, N 9. - C. 1751 - 1752.

604. Green A.C., Williams G.M., Logan V., Strutton G.M. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up//J Clin Oncol. - 2011. - T. 29, N 3. - C. 257 - 63.

605. Ghiasvand R., Weiderpass E., Green A.C., Lund E., Veierod M.B. Sunscreen Use and Subsequent Melanoma Risk: A Population-Based Cohort Study//J Clin Oncol. - 2016. - T. 34, N 33. - C.

3976 - 3983.

606. Dessinioti C., Geller A.C., Stergiopoulou A., Swetter S.M., Baltas E., Mayer J.E., Johnson T.M., Talaganis J., Trakatelli M., Tsoutsos D., Tsouroufl is G., Stratigos A.J. Association of Skin Examination Behaviors and Thinner Nodular vs Superficial Spreading Melanoma at Diagnosis//JAMA Dermatol. - 2018. - T. 154, N 5. - C. 544 - 553.

607. Kasparian N.A., Branstrom R., Chang Y.M., Affleck P., Aspinwall L.G., Tibben A., Azizi E., Baron-Epel O., Battistuzzi L., Bruno W., Chan M., Cuellar F., Debniak T., Pjanova D., Ertmanski S., Figl A., Gonzalez M., Hayward N.K., Hocevar M., Kanetsky P.A., Leachman S., Bergman W., Heisele O., Palmer J., Peric B., Puig S., Schadendorf D., Gruis N.A., Newton-Bishop J., Brandberg Y., Melanoma Genetics C. Skin examination behavior: the role of melanoma history, skin type, psychosocial factors, and region of residence in determining clinical and self-conducted skin examination//Arch Dermatol. - 2012. - T. 148, N 10. - C. 1142 - 51.

608. Titus L.J., Clough-Gorr K., Mackenzie T.A., Perry A., Spencer S.K., Weiss J., Abrahams-Gessel S., Ernstoff M.S. Recent skin self-examination and doctor visits in relation to melanoma risk and tumour depth//Br J Dermatol. - 2013. - T. 168, N 3. - C. 571 - 6.

609. Pflugfelder A., Kochs C., Blum A., Capellaro M., Czeschik C., Dettenborn T., Dill D., Dippel E., Eigentler T., Feyer P., Follmann M., Frerich B., Ganten M.K., Gartner J., Gutzmer R., Hassel J., Hauschild A., Hohenberger P., Hubner J., Kaatz M., Kleeberg U.R., Kolbl O., Kortmann R.D., Krause-Bergmann A., Kurschat P., Leiter U., Link H., Loquai C., Loser C., Mackensen A., Meier F., Mohr P., Mohrle M., Nashan D., Reske S., Rose C., Sander C., Satzger I., Schiller M., Schlemmer H.P., Strittmatter G., Sunderkotter C., Swoboda L., Trefzer U., Voltz R., Vordermark D., Weichenthal M., Werner A., Wesselmann S., Weyergraf A.J., Wick W., Garbe C., Schadendorf D., German Dermatological S., DermatologicCooperative Oncology G. Malignant melanoma S3-guideline "diagnosis, therapy and follow-up of melanoma"//J Dtsch Dermatol Ges. - 2013. - T. 11 Suppl 6. - C. 1 - 116, 1 - 126.

610. DeRose E.R., Pleet A., Wang W., Seery V.J., Lee M.Y., Renzi S., Sullivan R.J., Atkins M.B. Utility of 3-year torso computed tomography and head imaging in asymptomatic patients with high-risk melanoma//Melanoma Res. - 2011. - T. 21, N 4. - C. 364 - 9.

611. Maeda T., Sato K., Minami H., Taguchi H., Yoshikawa K. PCR-RFLP analysis as an aid to genetic counseling of families of Japanese patients with group A xeroderma pigmentosum//J Invest Dermatol. - 1997. - T. 109, N 3. - C. 306 - 9.

612. Tomatir A.G., Sorkun H.C., Demirhan H., Akdag B. Genetics and genetic counseling: practices and opinions of primary care physicians in Turkey//Genet Med. - 2007. - T. 9, N 2. - C. 130 - 5.

613. Bloom A.D. Genetic counseling in pediatric dermatology//Mod Probl Paediatr. - 1975. - T. 17. - C. 1 - 5.

614. Soura E., Eliades P.J., Shannon K., Stratigos A.J., Tsao H. Hereditary melanoma: Update on syndromes and management: Genetics of familial atypical multiple mole melanoma syndrome//J Am Acad Dermatol. - 2016. - T. 74, N 3. - C. 395 - 407; quiz 408 - 10.

615. Borroni R.G., Manganoni A.M., Grassi S., Grasso M., Diegoli M., Giorgianni C., Favalli V., Pavoni L., Cespa M., Arbustini E. Genetic counselling and high-penetrance susceptibility gene analysis reveal the novel CDKN2A p.D84V (c.251A>T) mutation in melanoma-prone families from Italy//Melanoma Res. - 2017. - T. 27, N 2. - C. 97 - 103.

616. Belysheva T.S., Vishnevskaya Y.V., Nasedkina T.V., Emelyanova M.A., Abramov I.S., Orlova K.V., Lubchenko L.N., Utyashev I.A., Doroshenko M.B., Demidov L.V., Aliev M.D. Melanoma arising in a Giant congenital melanocytic nevus: two case reports//Diagn Pathol. - 2019. - T. 14, N 1. - C. 21.

617. Kinsler V.A., Thomas A.C., Ishida M., Bulstrode N.W., Loughlin S., Hing S., Chalker J., McKenzie K., Abu-Amero S., Slater O., Chanudet E., Palmer R., Morrogh D., Stanier P., Healy E., Sebire N.J., Moore G.E. Multiple congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanosis are caused by postzygotic mutations in codon 61 of NRAS//J Invest Dermatol. - 2013. - T. 133, N 9. - C. 2229 - 36.

618. Schneider J. The teaspoon rule of applying sunscreen//Arch Dermatol. - 2002. - T. 138, N 6. - C. 838 - 9.

619. Karnofsky D.A., Burchenal J.H. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer//Evaluation of chemotherapeutic agents/MacLeod C. - New York: Columbia University Press, 1949. - C. 191 - 205.

620. Гомболевский В. Методические рекомендации по применению критериев ответа солидных опухолей на химиотерапевтическое лечение (RECIST 1.1)//Методические рекомендации N 46. - г. Москва: "Научно-практический центр медицинской радиологии" департамента здравоохранения города Москвы 2018.

621. Sperduto P.W., Jiang W., Brown P.D., Braunstein S., Sneed P., Wattson D.A., Shih H.A., Bangdiwala A., Shanley R., Lockney N.A., Beal K., Lou E., Amatruda T., Sperduto W.A., Kirkpatrick J.P., Yeh N., Gaspar L.E., Molitoris J.K., Masucci L., Roberge D., Yu J., Chiang V., Mehta M. Estimating Survival in Melanoma Patients With Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Melanoma Using Molecular Markers (Melanoma-molGPA)//Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2017. - T. 99, N 4. - C. 812 - 816.

622. Sperduto P.W. Erratum to: Sperduto PW, Jiang W, Brown PD, Braunstein S, Sneed P, Wattson DA, Shih HA, Bangdiwala A, Shanley R, Lockney NA, Beal K, Lou E, Amatruda T, Sperduto WA, Kirkpatrick JP, Yeh N, Gaspar LE, Molitoris JK, Masucci L, Roberge D, Yu J, Chiang V, Mehta M. Estimating survival in melanoma patients with brain metastases: an update of the graded prognostic assessment for melanoma using molecular markers (Melanoma-molGPA). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017; 99: 812 - 816//Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2024. - T. 120, N 4. - C. 1197.

Приложение А1

СОСТАВ
РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО РАЗРАБОТКЕ И ПЕРЕСМОТРУ
КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Модератор рабочей группы:

1. Самойленко И.В., к.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей кожи отдела лекарственного лечения ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России; член правления Ассоциации специалистов по проблемам меланомы.

Рабочая группа

2. Банов С.М., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения радиологии и радиохирургии ФГАУ "НМИЦ Нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко" Минздрава России.

3. Белышева Т.С., д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России.

4. Демидов Л.В., д.м.н., профессор, заведующий отделением опухолей кожи отдела лекарственного лечения ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России, председатель правления Ассоциации специалистов по проблемам меланомы.

5. Зарецкий А.Р., заведующий лабораторией молекулярной онкогенетики ФГБУ "НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова" Минздрава России, руководитель онкологического направления Ассоциации специалистов в области молекулярной медицины, лабораторной и клинической генетики им. проф. Е.И. Шварца.

6. Зиновьев Г.В., к.м.н. заведующий отделением опухолей кожи, костей и мягких тканей ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России.

7. Новик А.В., д.м.н., старший научный сотрудник научного отдела онкоиммунологии ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России, член правления Ассоциации специалистов по проблемам меланомы.

8. Орлова К.В., к.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей кожи отдела лекарственного лечения ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России; член правления Ассоциации специалистов по проблемам меланомы.

9. Строяковский Д.Л., к.м.н., заведующий отделением химиотерапии Московской городской онкологической больницы N 62, член правления Российского общества клинической онкологии.

10. Трофимова О.П., д.м.н., ведущий научный сотрудник радиологического отделения отдела радиационной онкологии ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России.

11. Феденко А.А., д.м.н., руководитель отдела лекарственного лечения опухолей "Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена" - филиала ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России.

12. Харкевич Г.Ю., к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей кожи отдела лекарственного лечения ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России; член правления Ассоциации специалистов по проблемам меланомы.

13. Юрченков А.Н., к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии Московской городской онкологической больницы N 62.

Блок по меланоме слизистых оболочек:

1. Алиева С.Б., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения радиологического ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России.

2. Алымов Ю.В., к.м.н., врач-онколог, отделение хирургическое N 11 опухолей головы и шеи ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России, исполнительный директор Общероссийской общественной организации "Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи".

3. Гордеев С.С., д.м.н., доцент кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии Тюменского Государственного Медицинского Университета, заведующий отделом планирования и координации научных исследований ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России, исполнительный директор Российского общества специалистов по колоректальному раку.

Блок по ранней диагностике:

1. Гаранина О.Е., к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2. Кубанов А.А., д.м.н., профессор, академик РАН, президент ООО "РОДВК", директор ФГБУ "ГНЦДК" Минздрава России.

3. Дубенский В.В., к.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с курсом дерматовенерологии и косметологии ФДПО, интернатуры и ординатуры ФГБОУ ВО "Тверской ГМУ" Минздрава России.

4. Мордовцева В.В., д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии ФГБОУ ВО "МГУПП".

5. Шливко И.Л., д.м.н., заведующая кафедрой кожных и венерических болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Блок по медицинской реабилитации:

1. Семиглазова Т.Ю., д.м.н., ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО "СЗГМУ им. И.И. Мечникова" Минздрава России.

2. Филоненко Е.В., д.м.н., профессор, заведующая центром лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена - филиала ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, врач-онколог.

Блок по организации медицинской помощи:

1. Варфоломеева С.Р., д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России, директор НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина", исполнительный директор Национального общества детских гематологов и онкологов.

2. Иванов С.А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиала ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, главный внештатный специалист-онколог ЦФО Минздрава России.

3. Фоменко Ю.А., к.м.н., заместитель генерального директора по клинико-экспертной работе ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России.

4. Хайлова Ж.В., к.м.н. заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиала ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России.

5. Геворкян Т.Г., заместитель директора по реализации федеральных проектов ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России.

6. Комаров Ю.И., к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России.

Блок по сопроводительной терапии

1. Гладков О.А., профессор, д.м.н., директор медицинского центра ООО "ЭВИМЕД".

2. Карасева В.В., д.м.н., доцент, профессор, кафедра онкологии ИНОПР ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Конфликта интересов нет.

Приложение А2

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-онкологи;

- врачи-хирурги;

- врачи-радиологи;

- врачи-генетики;

- врачи-дерматовенерологи;

- врачи-патологоанатомы;

- врачи-терапевты;

- врачи-терапевты участковые;

- врачи общей практики (семейные врачи);

- студенты медицинских вузов, ординаторы и аспиранты.

- врачи-детские онкологи;

- врачи-детские хирурги;

- врачи-педиатры;

Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа

2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные контролируемые исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных контролируемых исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования "случай-контроль"
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровень убедительности рекомендаций	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или

	удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию - не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, при наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

Приложение А3

СПРАВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, ВКЛЮЧАЯ СООТВЕТСТВИЕ ПОКАЗАНИЙ К ПРИМЕНЕНИЮ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ, СПОСОБОВ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Минздрава России от 19.02.2021 N 116н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях".

2. Приказ Минздрава России от 04.06.2020 N 548н "Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями".

3. Приказ Минздрава России от 27.04.2021 N 404н "Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения".

4. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 N 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи".

5. Приказ Минздрава России от 11.03.2021 N 194н "Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при меланоме кожи и слизистых оболочек".

6. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 N 2406-р "Об

утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи".

7. Приказ Минздрава России от 28.02.2019 N 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации" (зарегистрировано в Минюсте России 08.05.2019 N 54588).

8. Методические рекомендации по проведению оценки научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации, ФГБУ "Центр экспертизы и контроля качества" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019 г.

9. Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте http://grls.rosminzdrav.ru.

10. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг"

Таблица А3-1. Термины, описывающие процедуры в клинической рекомендации и возможные (наиболее близкие) термины из действующей номенклатуры медицинских услуг.

Термин, встречающийся в клинической рекомендации	Виды и подвиды медицинских услуг, наиболее подходящих под термин клинической рекомендации (на основании номенклатуры медицинских услуг, утвержденной приказом от 13 октября 2017 г. N 804н МЗ РФ)
Дерматоскопия	A03.01.001 Осмотр кожи под увеличением (дерматоскопия) A03.01.001.001 Конфокальная отражательная микроскопия кожи
Цифровая дермоскопическая визуализация	A03.01.001 Осмотр кожи под увеличением (дерматоскопия) A03.01.001.001 Конфокальная отражательная микроскопия кожи
Прижизненное патолого-анатомическое исследование биопсийного материала	A10.30.001 Макроскопическое исследование удаленного операционного материала A08.01.001 Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала кожи; A08.01.001.002 Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала кожи с применением иммуногистохимических методов
Цитологического исследования опухолевого материала	A08.01.002 Цитологическое исследование микропрепарата кожи

УЗИ регионарных лимфоузлов	A04.06.002 Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)
Компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастом пораженной анатомической области	A06.08.007.004 Компьютерная томография придаточных пазух носа с внутривенным болюсным контрастированием A06.08.009.002 Компьютерная томография шеи с внутривенным болюсным контрастированием A06.09.005.002 Компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием A06.30.005.002 Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием A06.20.002.003 Компьютерная томография органов малого таза у женщин с контрастированием A06.21.003.003 Компьютерная томография органов таза у мужчин с контрастированием A06.23.004.002 Компьютерная томография мягких тканей головы контрастированием A06.23.004.006 Компьютерная томография головного мозга с внутривенным контрастированием A06.12.050 Компьютерно-томографическая ангиография одной анатомической области
Магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным контрастом пораженной анатомической области	A05.01.002 Магнитно-резонансная томография мягких тканей A05.01.002.001 Магнитно-резонансная томография мягких тканей с контрастированием A05.03.004 Магнитно-резонансная томография лицевого отдела черепа A05.03.004.001 Магнитно-резонансная томография лицевого отдела черепа с внутривенным контрастированием
Цитологическое исследование соскоба или мазков отпечатков	A11.01.016 Получение мазка-отпечатка с поверхности кожи A11.01.009 Соскоб кожи A11.01.001 Биопсия кожи A11.01.005 Биопсия узелков, тофусов
Инцизионная (панч) биопсия на всю толщину кожи	A11.01.001 Биопсия кожи A11.30.013 Биопсия опухолей, опухолеподобных образований мягких тканей A11.30.014 Трепанбиопсия опухолей наружных локализаций, лимфатических узлов под визуальным контролем

Плоскостная резекция (новообразования кожи)	A11.01.001 Биопсия кожи
Биопсия метастаза под контролем УЗИ/КТ	A11.06.001.001 Пункция лимфатического узла под контролем ультразвукового исследования A11.06.002.001 Биопсия лимфатического узла под контролем ультразвукового исследования A11.30.024.001 Пункция мягких тканей под контролем ультразвукового исследования A04.30.009 Ультразвуковая навигация для проведения малоинвазивной манипуляции A11.03.001.002 Трепанбиопсия костей позвоночника под контролем компьютерной томографии A11.03.001.003 Трепанбиопсия костей таза под контролем компьютерной томографии A11.09.003.002 Пункция плевральной полости под контролем ультразвукового исследования A11.14.001.001 Биопсия печени под контролем ультразвукового исследования A11.15.001.001 Биопсия поджелудочной железы пункционная под контролем ультразвукового исследования
Лазерная хирургия с помощью CO2 лазера	A22.01.003 Лазерная деструкция ткани кожи A22.30.013 Лазерная хирургия при новообразованиях мягких тканей
Кожная пластика век	A16.26.111 Пластика века (блефаропластика) без и с пересадкой тканей A16.26.111.001 Пластика верхних век без пересадки тканей чрескожным доступом A16.26.111.002 Пластика верхних век без пересадки тканей трансконъюнктивальным доступом A16.26.111.003 Пластика нижних век чрескожным подресничным доступом с формированием кожного лоскута A16.26.111.004 Пластика нижних век чрескожным подресничным доступом с кожно-мышечным лоскутом A16.26.111.005 Пластика нижних век чрескожным подресничным доступом с миопексией A16.26.111.006 Пластика нижних век чрескожным подресничным доступом с каптопексией A16.26.111.007 Пластика нижних век чрескожным подресничным доступом с перемещением части жирового тела орбиты в "слезную борозду" A16.26.111.008 Пластика нижних век трансконъюктивальным доступом

	A16.26.111.009 Бипланарная пластика нижних век A16.26.111.010 Ориентальная пластика век
Фотодинамическая терапия	A22.01.007 Фотодинамическая терапия при заболеваниях кожи, подкожно-жировой клетчатки, придатков кожи A22.01.007.001 Фотодинамическая терапия при новообразованиях кожи, подкожной клетчатки, придатков кожи интраоперационная A22.30.020 Фотодинамическая терапия злокачественного новообразования
Медико-генетическое консультирование	B01.006.001 Прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный B01.006.002 Прием (осмотр, консультация) врача-генетика повторный A01.30.013 Сбор анамнеза и жалоб при генетическом консультировании A01.30.014 Визуальное исследование при генетическом консультировании A01.30.015 Составление родословной
Реконструктивно-пластические хирургические методы	A16.01.005.005 Широкое иссечение новообразования кожи с реконструктивно-пластическим компонентом A16.30.032.002 Иссечение новообразований мягких тканей с реконструктивно-пластическим компонентом A16.30.075 Реконструктивно-пластические операции с перемещением комплексов тканей (кожа, мышцы, сухожилия) A16.30.058 Пластика мягких тканей A16.01.010 Аутодермопластика A16.01.010.001 Кожная пластика для закрытия раны с использованием метода дерматензии A16.01.010.002 Пластика раны местными тканями A16.01.010.004 Перекрестная кожная пластика A16.01.010.005 Свободная кожная пластика дерматомным перфорированным лоскутом A16.09.032.005 Реконструктивно-пластические операции на грудной стенке и диафрагме при опухолях грудной стенки (мягких тканей, ребер, грудины, ключицы) A16.23.048.001 Удаление черепно-лицевого новообразования микрохирургическое с пластикой дефекта основания черепа ауто- или искусственными имплантами A16.23.048.002 Удаление черепно-лицевого новообразования микрохирургическое с применением эндоскопической техники и пластикой дефекта основания черепа ауто-

	или искусственными имплантами A16.23.049.001 Резекция черепно-лицевого комплекса с микрохирургической пластикой ауто- или искусственными имплантами A16.23.049.002 Резекция черепно-лицевого комплекса с реконструктивно-пластическим компонентом A16.23.049.003 Резекция черепно-лицевого комплекса с микрохирургической пластикой A16.23.049.004 Резекция черепно-лицевого комплекса с микрохирургической пластикой с использованием видеоэндоскопических технологий A16.23.050 Реконструктивные операции при черепно-лицевых новообразованиях A16.23.050.001 Микрохирургическая пластика черепно-лицевого комплекса с микрохирургической пластикой ауто- или искусственными имплантами
Эксцизия (или ре-эксцизия, или удаление, или повторное удаление или иссечение, или повторное иссечение) опухоли кожи с интраоперационным морфологическим контролем всех краев резекции	A16.01.005.005 Широкое иссечение новообразования кожи с реконструктивно-пластическим компонентом + A08.30.017 Срочное интраоперационное патолого-анатомическое исследование
Криодеструкция опухолей кожи (или криохирургия при опухолях кожи)	A24.01.004 Криодеструкция кожи
Близкофокусная рентгенотерапия	A06.01.007 Рентгенотерапия при новообразованиях кожи A06.01.007.001 Рентгенотерапия при новообразованиях кожи близкофокусная
Гамма-терапия	A07.01.004 Дистанционная гамма-терапия при новообразованиях кожи
Электронная терапия	A07.30.025.001 Дистанционная лучевая терапия при поражении мягких тканей на медицинских ускорителях электронов
Брахитерапия	A07.30.014 Внутритканевая лучевая терапия A07.30.028 Установка эндостата (эндостатов) при проведении внутритканевой лучевой терапии A07.30.007 Аппликационная лучевая терапия с изготовлением и применением индивидуальных аппликаторов. 3D - 4D планирование
Дистанционная лучевая терапия электронным или фотонным пучком	A07.30.025 Дистанционная лучевая терапия при поражении мягких тканей

Гипофракционированная лучевая терапия	A07.30.025 Дистанционная лучевая терапия при поражении мягких тканей
Регионарная лимфаденэктомия, полная регионарная лимфаденэктомия или лимфаденэктомия	A16.06.006 Лимфаденэктомия шейная A16.06.006.001 Лимфаденэктомия подмышечная A16.06.006.002 Лимфаденэктомия шейная расширенная A16.06.006.003 Лимфаденэктомия шейная расширенная с ангиопластикой A16.06.006.004 Лимфаденэктомия шейная расширенная с реконструктивно-пластическим компонентом A16.06.006.003 Лимфаденэктомия шейная расширенная с ангиопластикой A16.06.006.004 Лимфаденэктомия шейная расширенная с реконструктивно-пластическим компонентом A16.06.016.003 Лимфаденэктомия подвздошно-пахово-бедренная (операция Дюкена) A16.06.016.004 Лимфаденэктомия подвздошно-пахово-бедренная (операция Дюкена) двухсторонняя A16.06.014 Лимфаденэктомия паховая A16.06.014.001 Лимфаденэктомия паховая двухсторонняя A16.06.014.002 Лимфаденэктомия пахово-бедренная A16.06.014.003 Лимфаденэктомия пахово-бедренная двухсторонняя A16.06.015 Лимфаденэктомия бедренная A16.06.016 Лимфаденэктомия подвздошная A16.06.016.001 Лимфаденэктомия подвздошная односторонняя A16.06.016.002 Лимфаденэктомия подвздошная двухсторонняя
Массаж	A21.01.001 Общий массаж медицинский A21.01.009 Массаж нижней конечности медицинский
Пневмокомпрессия	A15.12.002.001 Прерывистая пневмокомпрессия нижних конечностей A17.30.009 Баровоздействие - прессотерапия конечностей, пневмокомпрессия B05.027.001 Услуги по медицинской реабилитации пациента, перенесшего операцию по поводу онкологического заболевания B05.027.002 Услуги по медицинской реабилитации пациента, перенесшего химиотерапию

	B05.027.003 Услуги по медицинской реабилитации пациента, перенесшего лучевую терапию
Кинезиологическое тейпирование, электротерапия, лазеротерапия, низкоинтенсивная лазеротерапия, магнитотерапия	B05.027.001 Услуги по медицинской реабилитации пациента, перенесшего операцию по поводу онкологического B05.027.002 Услуги по медицинской реабилитации пациента, перенесшего химиотерапию B05.027.003 Услуги по медицинской реабилитации пациента, перенесшего лучевую терапию заболевания
Чрескожная электростимуляция	A17.24.010 Многофункциональная электростимуляция мышц A17.30.006 Чрескожная короткоимпульсная электростимуляция (ЧЭНС)

Приложение Б

АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА

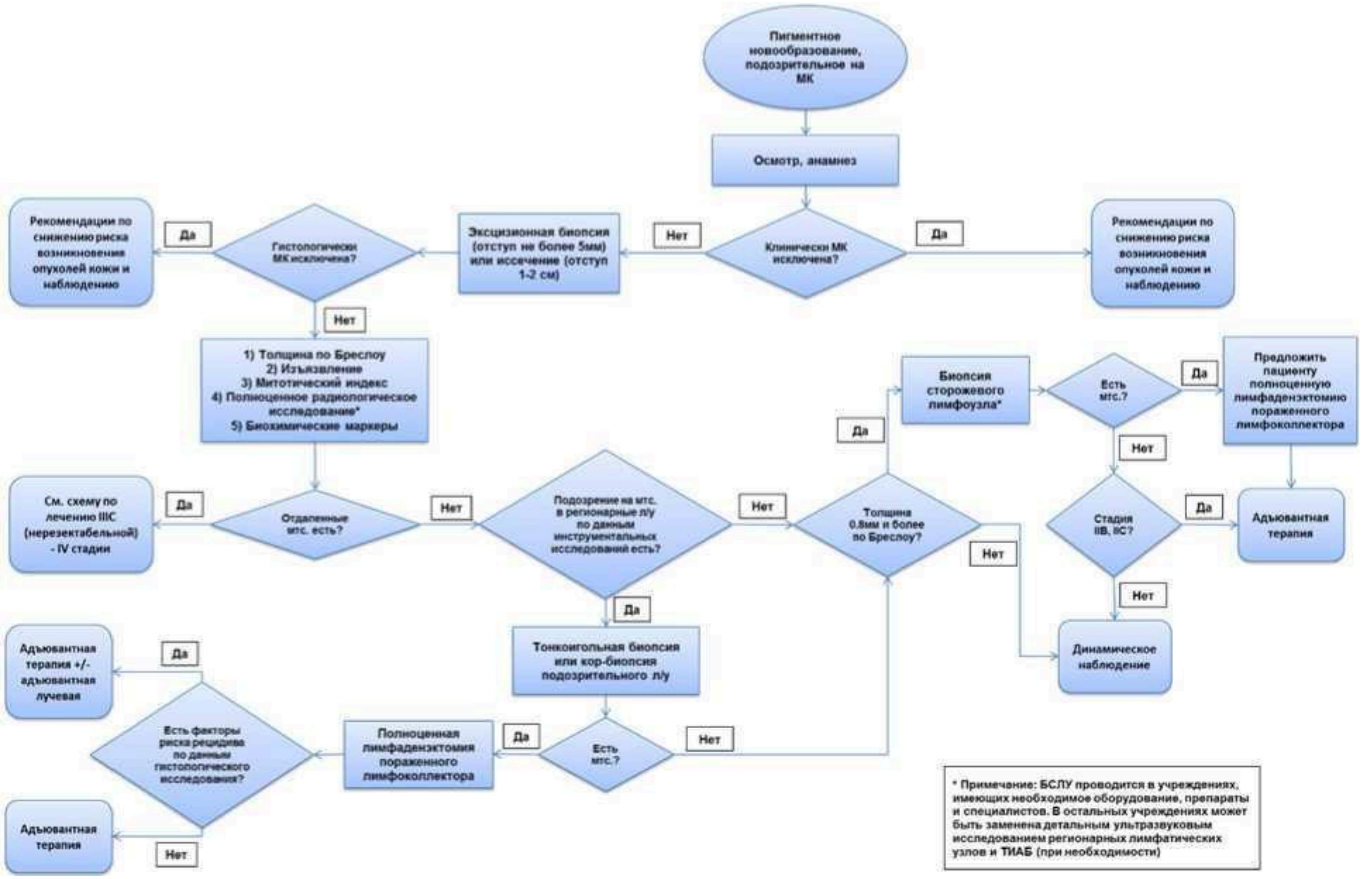

Пигментное новообразование, подозрительное на МК
Осмотр, анамнез
Клинически МК исключена?
Да
Рекомендации по снижению риска возникновения опухолей кожи и наблюдению
Нет
Эксцизионная биопсия (отступ не более 5мм) или иссечение (отступ 1-2 см)
Гистологически МК исключена?
Да
Рекомендации по снижению риска возникновения опухолей кожи и наблюдению
Нет
1) Толщина по Бреслоу
2) Изъязвление
3) Митотический индекс
4) Полноценное радиологическое исследование*
5) Биохимические маркеры
Отдаленные мтс. есть?
Да
См. схему по лечению IIIC (нерезектабельной) - IV стадии
Нет
Подозрение на мтс. в регионарные л/у по данным инструментальных исследований есть?
Нет
Толщина 0.8мм и более по Бреслоу?
Да
Биопсия сторожевого лимфоузла*
Есть мтс.?
Да
Предложить пациенту полноценную лимфаденэктомию пораженного лимфоколлектора
Нет
Стадия IIB, IIC?
Да
Адъювантная терапия
Нет
Динамическое наблюдение
Нет
Да
Тонкоигольная биопсия или кор-биопсия подозрительного л/у
Есть мтс.?
Да
Полноценная лимфаденэктомия пораженного лимфоколлектора
Нет
Есть факторы риска рецидива по данным гистологического исследования?
Да
Адъювантная терапия +/- адъювантная лучевая
Нет
Адъювантная терапия
* Примечание: БСЛУ проводится в учреждениях, имеющих необходимое оборудование, препараты и специалистов. В остальных учреждениях может быть заменена детальным ультразвуковым исследованием регионарных лимфатических узлов и ТИАБ (при необходимости)

Рис. 1. Схема диагностики и лечения пациентов с меланомой кожи с локальными (0 - III) стадиями заболевания.

Первая линия терапии метастатической меланомы кожи (стадия IIIC (нерезектабельная) - M1d)
Схема 1

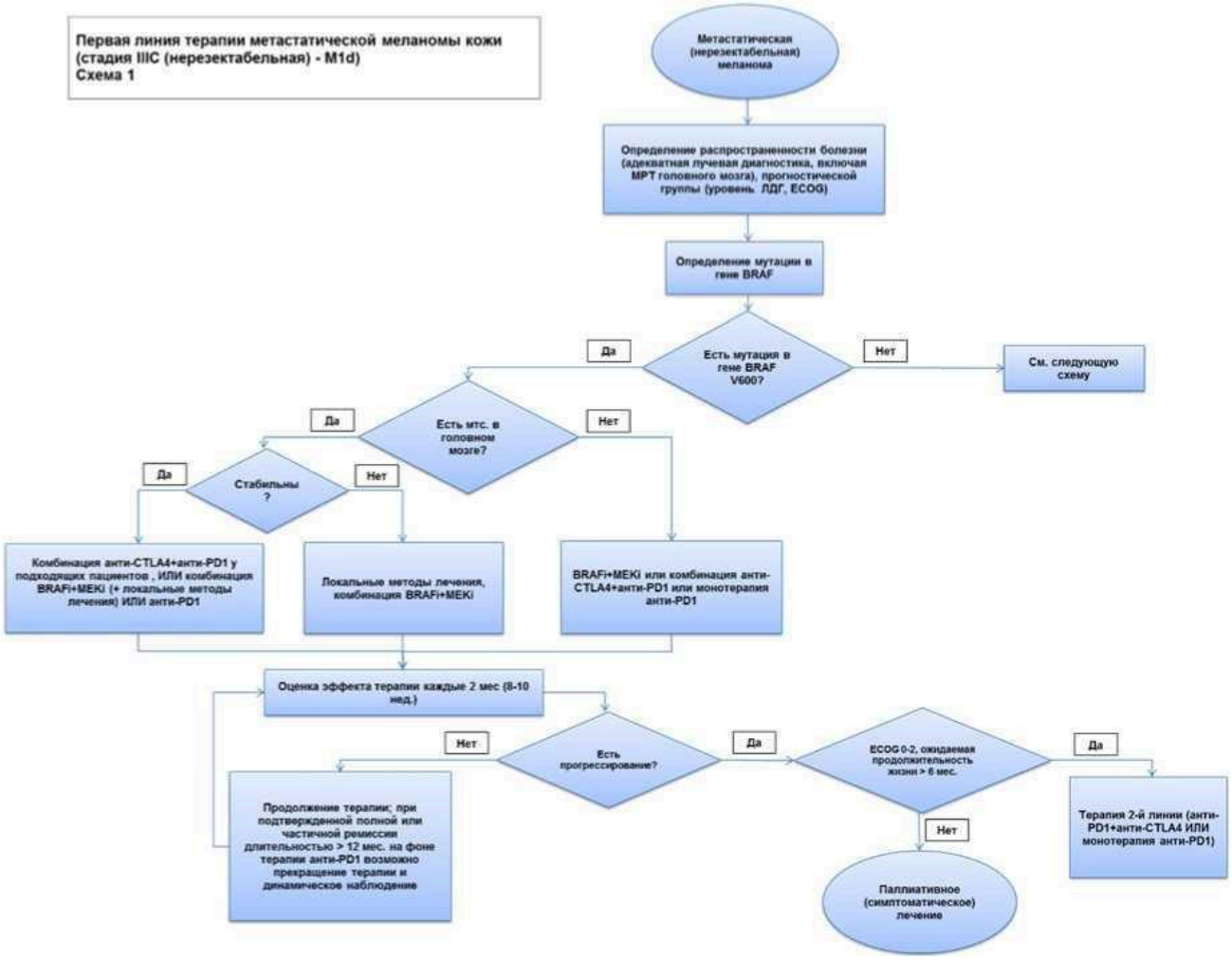


Рис. 2. Схема диагностики и лечения пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой кожи и мутацией в гене BRAF.

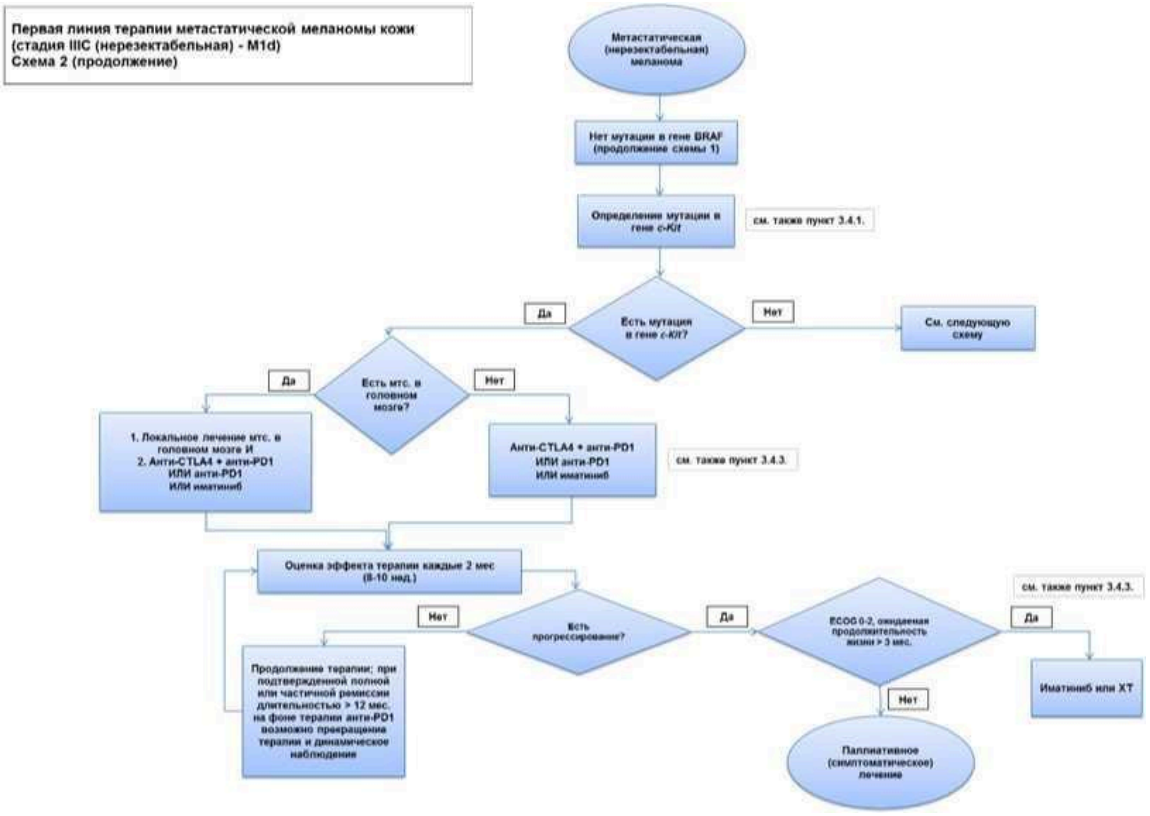


Рис. 3. Схема диагностики и лечения пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой кожи и мутацией в гене KIT.

Первая линия терапии метастатической меланомы кожи (стадия IIIC (нерезектабельная) - M1d)
Схема 3 (окончание)

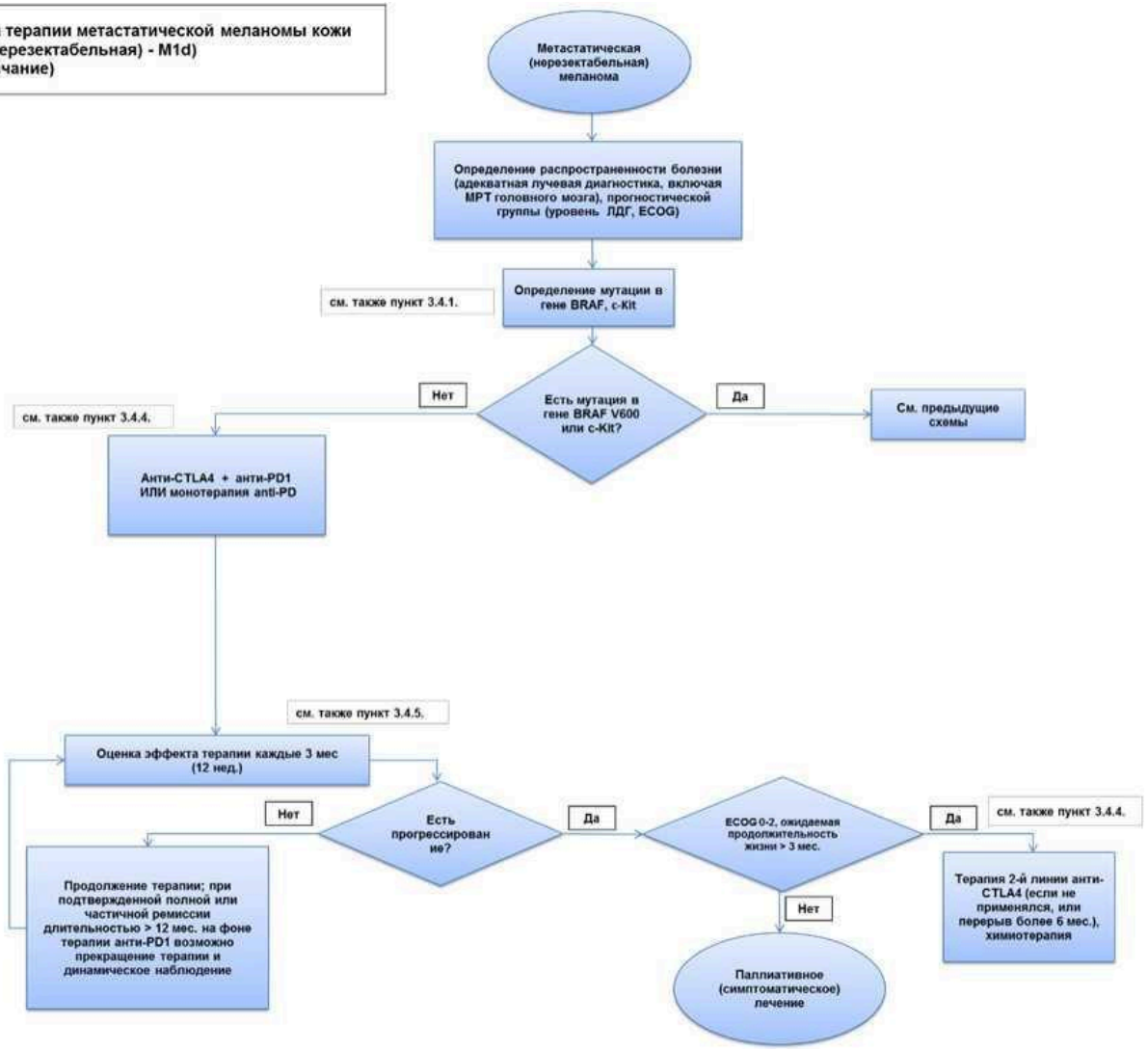


Рис. 4. Схема диагностики и лечения пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой кожи без мутаций в генах BRAF и KIT.

Приложение В

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Рекомендации по самостоятельному осмотру кожи и первичной профилактике меланомы

Главный фактор риска развития меланомы и других опухолей кожи - ультрафиолетовое повреждение, которое возникает в результате естественных причин (солнечные ожоги) или искусственных причин (особые условия труда или посещение соляриев).

Различные типы кожи по-разному реагируют на одинаковую дозу ультрафиолетового излучения, при этом у одних людей (со светлой кожей, так называемого I фототипа) даже минимальные дозы ультрафиолета всегда вызывают солнечные ожоги (начальная степень - гиперемия кожи), в то время как у других вред солнечного ультрафиолета минимален (у лиц со смуглой или темной кожей). Большая часть населения России имеет I - III (т.е. "светлые") фототипы кожи и потому весьма чувствительна к солнечным ожогам.

Предотвращение солнечного ожога кожи является ключевым фактором первичной профилактики. Особенно серьезный вклад в повышение риска возникновения меланомы вносят солнечные ожоги в детском и подростковом возрасте. Общие рекомендации сводятся к следующим несложным правилам.

1. Используйте данные мобильного приложения, прогноза погоды об уровне УФ-индекса (УФ-индекс - это показатель, характеризующий уровень ультрафиолетового излучения). При УФ-индексе более 2 необходима защита от солнца (см. таблицу).

Меры защиты в зависимости от УФ-индекса

УФ-индекс	Меры защиты
0 - 2	Защита не нужна. Пребывание вне помещения не представляет опасности
3 - 7	Необходима защита. В полуденные часы оставайтесь в тени. Носите одежду с длинными рукавами и шляпу. Пользуйтесь солнцезащитным кремом
8	Необходима усиленная защита. Полуденные часы пережидайте внутри помещения. Вне помещения оставайтесь в тени. Обязательно носите одежду с длинными рукавами, шляпу, пользуйтесь солнцезащитным кремом

2. Использование солнцезащитного крема широкого спектра действия (предотвращающего воздействие ультрафиолета как типа A, так и типа B), сила которого (для ультрафиолетовых лучей типа B - SPF (Sun Protecting Factor), для ультрафиолетовых лучей типа A - PPD (Persistent Pigment Darkening)) адекватна для вашего фототипа кожи (т.е.

лицам с более светлой кожей требуется крем с большим SPF или PPD). В целом лицам с I или II фототипом кожи рекомендуют использовать кремы с SPF 30 - 50+ и максимальным PPD 42.

3. Солнцезащитные средства необходимо сочетать с другими способами защиты от солнца: носить одежду, очки, не пропускающие ультрафиолетовое излучение, головные уборы с широкими полями (подсчитано, что для того чтобы тень от шляпы закрыла лицо и шею, ее поля должны быть не менее 10 см) и находиться в тени.

4. Детям рекомендуется дополнительно носить специальную одежду с защитой от ультрафиолетового излучения.

5. Не пользуйтесь оборудованием и лампами для искусственного загара.

Правила применения солнцезащитных препаратов:

- солнцезащитные средства следует наносить за 30 мин до выхода на улицу на все участки кожи, которые подвергаются солнечному облучению;

- повторное нанесение нужно осуществлять каждые 2 ч, а также сразу после купания и после избыточного потения;

- фотопротекция, соответствующая указанной на маркировке солнцезащитного средства, проявляется при нанесении его на кожу в количестве 2 мг/см2, применение в меньшем объеме резко снижает степень защиты кожи от ультрафиолетового излучения. Для понимания количества солнцезащитного средства, необходимого для заявленной маркировкой защиты кожи, т.е. 2 мг/см2, разработано "правило чайной ложки" [618]:

- рука: 1/2 чайной ложки средства;

- голова и шея: 1/2 чайной ложки;

- нога: 1 чайная ложка;

- грудь: 1 чайная ложка;

- спина: 1 чайная ложка;

- при невозможности одномоментно нанести необходимый объем солнцезащитного средства необходимо раннее повторное (через 15 до 30 мин) использование крема;

- солнцезащитные кремы должны храниться при температуре ниже +30 °C, не использоваться после истечения срока годности.

Осмотр кожи:

Рекомендуется периодически (не реже 1 раза в 3 - 6 мес) самостоятельно осматривать полностью свои кожные покровы с использованием как панорамного, так и ручного зеркала. Алгоритм осмотра схематически представлен на рис. 5;

При осмотре следует уделять особое внимание пигментным пятнам размерами 4 - 5 мм и более с асимметрией формы или окраски, неровным (фестончатым) краем, неравномерной окраской (различные оттенки коричневого). Если вы отмечаете пигментные пятна, к которым подходят хотя бы 2 из указанных характеристик, обратитесь к врачу-дерматовенерологу или врачу-онкологу. Совсем не обязательно, что данная родинка окажется злокачественной, но дальнейшую оценку ее состояния следует поручить врачу. Особое внимание следует уделить образованиям на коже, у которых какие-либо

характеристики меняются с течением времени (например, увеличивается площадь пигментного пятна, или "родинка" становится толще, или, напротив, часть "родинки" начинает бледнеть и исчезать) - такие образования также потребуют проверки у врача, специализирующегося на ранней диагностике опухолей кожи.

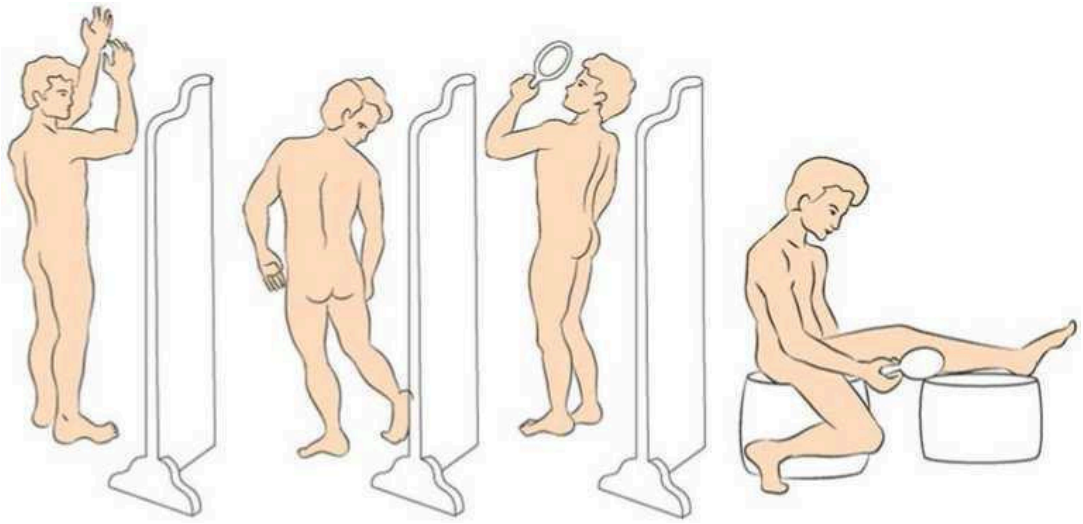


Рис. 5. Алгоритм осмотра кожи.

Рекомендации при осложнениях химиотерапии

При осложнениях химиотерапии необходимо связаться с врачом-онкологом (химиотерапевтом).

1. При повышении температуры тела до +38 °С и выше начать прием антибиотиков в соответствии с назначением врача-онколога.

2. При стоматите:

- диета - механическое, термическое щажение;

- часто (каждый час) полоскать полость рта отварами ромашки, коры дуба, шалфея, смазывать десна облепиховым (персиковым) маслом;

- обрабатывать полость рта по рекомендации врача-онколога.

3. При диарее:

- диета - исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку. Можно употреблять нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар. Обильное питье;

- принимать лекарственные препараты в соответствии с назначением врача-онколога

4. При тошноте принимать лекарственные препараты в соответствии с назначением врача-онколога.

Информация для пациента, получающего терапию моноклональными антителами - блокаторами CTLA4 и/или PD1.

Своевременное взаимодействие с вашим лечащим врачом и медицинской сестрой по поводу состояния вашего здоровья является важной составляющей помощи медицинской команде в защите вас в процессе лечения настолько безопасно, насколько это возможно.

Очень важно, чтобы любые симптомы (побочные явления), связанные с лечением блокаторами CTLA4 и/или PD1, были выявлены и излечены в самом начале их проявлений, это поможет предотвратить их переход в более тяжелые степени.

Блокаторы CTLA4 и/или МКА-блокаторы PD1 разработаны, чтобы помочь иммунной системе вашего организма бороться с опухолевым процессом. Наиболее частые побочные эффекты, с которыми Вы можете столкнуться в процессе лечения, являются результатом высокой активности иммунной системы. Такие побочные эффекты называются связанными с иммунной системой и отличаются от побочных эффектов, которые вы можете наблюдать при других видах лечения злокачественных опухолей.

Побочные явления, которые могут появиться у вас, обычно возникают в первые 12 нед. лечения, но могут появиться и позже.

Очень важно, чтобы вы информировали вашего лечащего врача о любых симптомах, которые появились у вас во время лечения блокаторами CTLA4 и/или PD1. Распознавание побочных эффектов на ранних стадиях дает возможность вашему лечащему врачу сразу же начать соответствующую терапию и предотвратить переход побочных явлений в более тяжелые степени.

Если после лечения блокаторами CTLA4 и/или МКА-блокаторами PD1 у вас возникли симптомы из указанных ниже, пожалуйста, сообщите об этом вашему лечащему врачу незамедлительно.

Возможные побочные явления после терапии блокаторами CTLA4 и/или PD1:

- увеличение числа актов дефекации до 2 и более в день или любая диарея в ночное время, любой стул со слизью и кровью;

- боль в животе или чувство озноба, а также боль, требующая медицинского вмешательства;

- красные болезненные глаза или желтоватая окраска белков глаз, затуманенный взгляд, воспаление или припухлость глаз;

- желтая окраска или покраснение кожи, зудящая сыпь, чувствительность кожи на солнце;

- вновь возникший кашель или одышка;

- усталость или сонливость;

- затрудненная концентрация внимания или спутанность сознания;

- головная боль, боль в теле или в месте опухоли;

- лихорадка (повышение температура тела до +38 °С);

- внезапное снижение или увеличение массы тела;

- вновь появившаяся эректильная дисфункция или потеря интереса к интимной жизни.

Пожалуйста, уделите особое внимание любым изменениям в актах дефекации. Записываете количество актов каждый день. Если у вас диарея, попробуйте ее описать, используя один из нижеприведенных терминов, и определите уровень срочности в вашем конкретном случае:

- стул неплотный;

- водянистый;

- болезненный;

- кровянистый;

- слизистый.

Диарея не всегда может проявляться в виде жидкого стула. Увеличение числа актов дефекации в день даже при твердом стуле потенциально может указывать на проблему.

Важно: побочные эффекты могут возникнуть в период от 1 нед. до нескольких месяцев от начала лечения блокаторами CTLA4 и/или PD1. Если у вас возник любой из вышеназванных симптомов, незамедлительно сообщите об этом вашему лечащему врачу или медицинской сестре.

Приложение Г1 - ГN

ШКАЛЫ ОЦЕНКИ, ВОПРОСНИКИ И ДРУГИЕ ОЦЕНОЧНЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА, ПРИВЕДЕННЫЕ В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Приложение Г1

ШКАЛА ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА ПО ВЕРСИИ ВОЗ/ECOG [404]

Название на русском языке: Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG

Оригинальное название: The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status (ECOG/WHO PS)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982, 5(6): 649 - 655

Тип: шкала оценки

Назначение: описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностях (ходьба, работа и т.д.).

Содержание:

Балл	Описание
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90 - 100% по шкале Карновского)
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70 - 80% по шкале Карновского)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно - в вертикальном положении (50 - 60% по шкале Карновского)
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования (30 - 40% по шкале Карновского)
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10 - 20% по шкале Карновского)
5	Пациент мертв

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале

Приложение Г2

ШКАЛА КАРНОВСКОГО [619]

Название на русском языке: Шкала Карновского

Оригинальное название (если есть): KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Karnofsky DA, Burchenal JH: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Evaluation of chemotherapeutic agents. edn. Edited by MacLeod C. New York: Columbia University Press; 1949: 191 - 205

Тип: шкала оценки

Назначение: описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностях (ходьба, работа и т.д.).

Содержание (шаблон):

Шкала Карновского
100 - Состояние нормальное, жалоб нет 90 - Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания

80 - Нормальная активность с усилием, незначительные симптомы или признаки заболевания 70 - Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе
60 - Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей 50 - Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании
40 - Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской 30 - Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть непосредственно не угрожает
20 - Тяжелый больной. Необходимы госпитализация и активное лечение 10 - Умирающий
0 - Смерть

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале

Приложение Г3

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ОТВЕТА ОПУХОЛИ НА ЛЕЧЕНИЕ (RECIST 1.1)

Название на русском языке: Критерии оценки ответа опухоли на химиотерапевтическое лечение (RECIST 1.1)

Оригинальное название (если есть): Response evaluation criteria in solid tumors 1.1

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Оригинальная публикация: Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M et al: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009, 45(2): 228 - 247

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка ответа на химиотерапевтическое лечение

Содержание, ключ и шаблон на русском языке представлены в методических рекомендациях N 46 ГБУЗ "Научно-практический центр медицинской радиологии" департамента здравоохранения города Москвы [620].

Содержание:

1. Область применения: Хотя настоящее руководство может быть применимо при проведении исследований злокачественных опухолей головного мозга, для данной нозологической категории также опубликованы отдельные критерии оценки ответа на лечение. Настоящий документ не предназначен для использования в исследованиях, касающихся злокачественных лимфом, поскольку для оценки ответа при лимфомах существуют международные руководства, опубликованные отдельно.

2. Следует также отметить, что в повседневной клинической практике онкологи нередко осуществляют мониторинг злокачественного процесса у пациентов посредством серии визуализирующих исследований и принимают решения о продолжении терапии на основании как объективных данных, так и клинической симптоматики. Руководство RECIST не предполагается в качестве обязательного инструмента для поддержки таких решений, за исключением случаев, когда лечащий врач сочтет его применение целесообразным.

3. Оценка измеримости опухолевого процесса до начала лекарственного лечения.

3.1. Определения

Исходно (до начала терапии) опухолевые очаги и/или лимфатические узлы классифицируются как измеряемые либо неизмеряемые по следующим критериям:

3.1.1. Измеряемые поражения

Опухолевые очаги: подлежат точному измерению по крайней мере в одном измерении (необходимо фиксировать наибольший диаметр в плоскости измерения), при этом минимальный размер должен составлять:

- 10 мм по данным КТ (при толщине среза не более 5 мм);

- 10 мм при измерении штангенциркулем во время клинического осмотра (если точное измерение невозможно - очаг считается неизмеряемым);

- 20 мм по рентгенограмме органов грудной клетки.

Метастатически измененные лимфатические узлы: признаются патологически увеличенными и измеряемыми, если их короткая ось составляет 15 мм и более (по данным КТ при толщине среза не более 5 мм). До лечения и в дальнейшем следует измерять и отслеживать только короткую ось узла.

3.1.2. Неизмеряемые поражения

К таковым относятся:

- Очаги с наибольшим диаметром менее 10 мм;

- Лимфатические узлы с короткой осью от 10 до < 15 мм;

- Очаги, объективно не поддающиеся измерению, в том числе:

- лептоменингеальный карциноматоз;

- асцит;

- плевральный или перикардиальный выпот;

- воспалительный рак молочной железы;

- лимфангит легких или кожи;

- абдоминальные массы или гепато-/спленомегалия, выявленные при физикальном осмотре, но не поддающиеся воспроизводимому визуализирующему измерению.

3.1.3. Особые соображения по измеримости очагов

3.1.3.1. Костные поражения:

Остеосцинтиграфия, ПЭТ или обычные рентгеновские снимки не считаются адекватными методами визуализации для измерения костных поражений. Однако они могут быть использованы для подтверждения наличия или исчезновения костных очагов.

Литические или смешанные литико-склеротические поражения, обладающие измеряемыми мягкотканными компонентами, которые могут быть оценены с помощью КТ или МРТ, могут считаться измеряемыми, если соответствуют критериям измеримости, изложенным выше.

Бластические костные поражения считаются неизмеряемыми.

3.1.3.2. Кистозные поражения:

Очаги, соответствующие признакам простых кист, по данным визуализации, не должны расцениваться как злокачественные и, соответственно, не подлежат классификации как измеряемые или неизмеряемые.

Так называемые "кистозные поражения", предполагаемые как кистозные метастазы, могут рассматриваться как измеряемые, если соответствуют установленным критериям. Однако при наличии других (некистозных) поражений предпочтение следует отдавать последним при выборе целевых очагов.

3.1.3.3. Поражения после локального лечения:

Опухолевые очаги, расположенные в ранее облученных зонах или в областях, подвергшихся иному локорегионарному воздействию, обычно не считаются измеряемыми, если только не продемонстрировано достоверное прогрессирование в данных очагах.

3.2. Спецификации по методам измерений

3.2.1. Измерение очагов

Все измерения должны фиксироваться в метрических единицах, предпочтительно с использованием штангенциркуля при клинической оценке.

Первичное обследование должно проводиться максимально приближенно к началу терапии, но не позднее, чем за 4 недели до старта лечения.

3.2.2. Метод оценки

Следует использовать один и тот же метод визуализации и одинаковую технику на всех этапах - как на исходном, так и при последующих контролях.

Оценка с применением визуализирующих методов предпочтительна, если только очаг не может быть визуализирован, но доступен для объективной клинической оценки.

- Клинически определяемые очаги: рассматриваются как измеряемые только в случае, если они поверхностны и имеют диаметр >= 10 мм при измерении штангенциркулем (например, кожные узлы). Рекомендуется фотодокументация с цветной фотографией и линейкой для определения размеров. Если очаг доступен как для клинической оценки, так и для визуализации, предпочтение следует отдавать визуализирующей методике, поскольку она более объективна и позволяет провести последующий аудит.

- Рентгенография органов грудной клетки: предпочтение следует отдавать

компьютерной томографии (КТ) перед рентгенографией, особенно в случаях, когда прогрессирование заболевания является важной конечной точкой. КТ обладает большей чувствительностью в выявлении новых очагов. Однако очаги, визуализируемые на рентгенограмме грудной клетки, могут считаться измеряемыми, если они четко определяются и окружены аэрированным легким.

- КТ и МРТ: КТ на текущий момент считается наиболее предпочтительным и воспроизводимым методом измерения очагов, выбранных для оценки ответа. Настоящее руководство определяет измеримость очагов на КТ, исходя из предположения, что толщина среза составляет не более 5 мм. В случаях, когда используется КТ срезом более 5 мм, минимальный размер измеряемого очага должен быть в два раза больше толщины среза. МРТ также допустима в отдельных ситуациях, особенно для обследования определенных областей тела.

- Ультразвуковое исследование (УЗИ): УЗИ не является надежным методом измерения размеров опухолевых очагов и не должно использоваться в качестве основного метода оценки. Ультразвуковые исследования невоспроизводимы в полном объеме при повторных оценках и зависят от оператора, что делает затруднительным получение сопоставимых данных при разных временных точках. При выявлении новых очагов на УЗИ во время исследования рекомендуется подтверждение данных КТ или МРТ. При наличии противопоказаний к КТ (например, опасения по поводу облучения) может рассматриваться МРТ как альтернатива.

- Эндоскопия, лапароскопия: Использование этих методов не рекомендуется для объективной оценки опухоли. Однако они могут быть полезны в подтверждении полного патоморфологического ответа (например, при биопсии) или в установлении рецидива в исследованиях, где рецидив после полной резекции или ремиссии является конечной точкой.

- Опухолевые маркеры: Опухолевые маркеры не могут использоваться самостоятельно для определения объективного ответа опухоли. Если уровень маркеров изначально был выше нормы, их нормализация может свидетельствовать о полном ответе (CR). Поскольку маркеры являются специфичными для конкретных заболеваний, их использование должно быть четко описано в протоколах в зависимости от типа опухоли. Существуют отдельные рекомендации для CA-125 (рецидивирующий рак яичников) и ПСА (рецидивирующий рак простаты). Кроме того, Гинекологическая онкологическая группа разработала критерии прогрессирования по CA-125, которые интегрируются с объективной оценкой опухоли для использования в исследованиях первой линии при раке яичников.

- Цитология и гистология: Эти методы могут применяться для дифференциации между частичным и полным ответом, в редких случаях, если это предусмотрено протоколом (например, при опухолях яичка, где возможно наличие остаточной доброкачественной ткани). В случае появления или усиления экссудативных проявлений (например, плевральный выпот), цитологическое подтверждение злокачественного характера может использоваться для разграничения между стабильным состоянием/ответом и прогрессированием заболевания, если при этом достигнуты критерии ответа или стабилизации по измеряемым очагам.

4. Оценка общей опухолевой нагрузки и измеряемого заболевания

4.1. Для оценки объективного ответа на лечение или последующего прогрессирования необходимо определить общую опухолевую нагрузку на исходном этапе (до лечения), величина которой затем используется в качестве контрольной точки для всех последующих измерений.

4.2. Документация "целевых" и "нецелевых" очагов на исходном этапе

Если на исходном этапе выявлено несколько измеряемых очагов, следует выбрать не более пяти очагов в сумме, при этом не более двух очагов на один орган, чтобы они представляли все вовлеченные органы. Эти очаги считаются целевыми и подлежат фиксации и измерению на исходной визуализации. (Пример: если поражены один или два органа - будет выбрано, соответственно, максимум два или четыре очага.) Целевые очаги должны отбираться с учетом:

- их размера (наибольший диаметр),

- репрезентативности пораженных органов,

- и возможности для воспроизводимых повторных измерений.

Если самый крупный очаг не позволяет провести воспроизводимое измерение, следует выбрать следующий по размеру, но воспроизводимый очаг.

Особое внимание лимфатическим узлам:

Лимфоузлы - это нормальные анатомические структуры, которые могут визуализироваться даже при отсутствии метастатического поражения. Как указано в разделе 3, патологически измененные лимфоузлы, подлежащие оценке как целевые, должны иметь короткую ось >= 15 мм по данным КТ. Только короткая ось узла включается в расчет общей суммы измерений. Короткая ось - это наименьшее измерение из двух, зафиксированных в плоскости изображения (при КТ - чаще всего аксиальная плоскость; при МРТ - аксиальная, сагиттальная или корональная). Например, лимфоузел 20 x 30 мм (в аксиальной плоскости) имеет короткую ось 20 мм и считается измеряемым злокачественным узлом. Именно это значение - 20 мм - подлежит регистрации.

4.3. Критерии оценки ответа

4.3.1. Оценка целевых очагов

Таблица Г3-1. Оценка целевых очагов

Категория	Критерии
Полный ответ (ПО)	Исчезновение всех целевых очагов. Все патологические лимфоузлы (в том числе нецелевые) должны уменьшиться до короткой оси менее 10 мм.
Частичный ответ (ЧО)	Уменьшение суммы диаметров целевых очагов минимум на 30% по сравнению с исходной суммой.
Прогрессирование заболевания (ПР)	Увеличение суммы диаметров целевых очагов минимум на 20% по сравнению с минимальной зафиксированной суммой на исследовании (включая исходную, если она минимальна), и увеличение хотя бы на 5 мм в абсолютном выражении. Также появление одного или более новых очагов считается прогрессированием.
Стабильное заболевание (СТ)	Не соответствует критериям ни для ПО, ни для ПР (то есть недостаточное уменьшение и недостаточное увеличение).

4.3.2. Особые примечания по оценке целевых очагов

- Лимфатические узлы: даже если лимфоузлы регрессировали до < 10 мм (норма), их фактическое значение короткой оси следует фиксировать при каждом обследовании, даже при достижении полного ответа. Поэтому суммарное измерение может не равняться нулю даже при наличии CR.

- Очаги, ставшие "слишком маленькими для измерения": если очаг визуализируется, но радиолог не может точно измерить его размер, следует:

- поставить 0 мм, если, по мнению радиолога, очаг исчез;

- поставить 5 мм, если очаг "едва различим", но присутствует.

Это позволяет избежать ложных заключений об ответе или прогрессировании.

- Слияние или фрагментация очагов:

- При фрагментации: суммируются длины всех видимых частей.

- При слиянии: измеряется наибольший диаметр объединенного очага.

4.3.3. Оценка нецелевых очагов

Таблица Г3-2. Оценка нецелевых очагов

Категория	Критерии
Полный ответ (ПО)	Исчезновение всех нецелевых очагов и нормализация уровня опухолевых маркеров. Все лимфоузлы - < 10 мм по короткой оси.
Не ПО/не ПР	Сохраняются один или несколько нецелевых очагов и/или уровень маркеров остается повышенным.
Прогрессирование (ПР)	Недвусмысленное прогрессирование существующих нецелевых очагов. Также появление новых очагов считается прогрессом.

4.3.4. Примечания по прогрессированию нецелевых очагов

- Если у пациента также есть измеряемые очаги, то прогрессирование по нецелевым очагам считается достоверным, только если есть значительное ухудшение общего состояния, даже при наличии ЧО или СТ в целевых очагах.

- Если у пациента только нецелевые очаги, прогресс считается "достоверным", если степень ухудшения сопоставима с увеличением опухолевого объема на 73% (эквивалент 20% увеличения диаметра).

4.3.5. Новые очаги

- Появление новых злокачественных очагов свидетельствует о прогрессировании.

- Очаг должен быть недвусмысленно новым - важно исключить артефакты, изменение методики, или естественные изменения (например, некроз в ответ на терапию).

- Если очаг обнаружен в области, не охваченной исходной визуализацией, он считается новым.

- При сомнительных находках - лечение может продолжаться до следующей оценки для подтверждения.

Наилучший общий ответ - это наиболее выраженный ответ на лечение, зафиксированный с начала терапии и до ее окончания, с учетом необходимости подтверждения (если это предусмотрено протоколом).

Иногда ответ может быть зафиксирован уже после завершения терапии, поэтому протокол должен четко указывать, учитываются ли такие постлечебные оценки при определении наилучшего ответа.

Если до прогрессирования у пациента начинается новая терапия, протокол также должен содержать указания, влияет ли это на классификацию ответа.

Оценка наилучшего ответа должна учитывать:

- изменения целевых и нецелевых очагов,

- появление новых очагов,

- необходимость подтверждения ответа.

Таблица Г3-3. Ответ на лечение в определенную временную точку: пациенты с целевыми (+/- нецелевыми) очагами

Целевые очаги	Нецелевые очаги	Новые очаги	Общий ответ
ПО	ПО	Нет	ПО
ПО	Не ПО/не ПР	Нет	ЧО
ПО	Не оценен	Нет	ЧО
ЧО	ПО	Нет	ЧО
ЧО	Не ПР или не все очаги оценены	Нет	ЧО
СТ	Не ПР или не все очаги оценены	Нет	СТ
Не все оценены	Не ПР	Нет	NE (неоценимо)
ПР	Любые	Есть или нет	ПР
Любые	ПР	Есть или нет	ПР
Любые	Любые	Да	ПР

Обозначения:

- ПО - Полный ответ (Complete Response)

- ЧО - Частичный ответ (Partial Response)

- СТ - Стабильное заболевание (Stable Disease)

- ПР - Прогрессирование заболевания (Progressive Disease)

- NE - Не оценен (Not Evaluable)

Приложение Г4

ШКАЛА РАСЧЕТА МЕЛАНОМА-СПЕЦИФИЧНОГО БАЛЛА GPA [515]

Название на русском языке: Градуированная прогностическая оценка (GPA)

Оригинальное название (если есть): The Graded Prognostic Assessment (GPA)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Оригинальная публикация: Sperduto PW, Jiang W, Brown PD, et al. Estimating Survival in Melanoma Patients with Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Melanoma Using Molecular Markers (Melanoma-molGPA). Int J Radiat Onc Biol Phys 2017, on-line 10/17/17, print issue 11/15/17. [621, 622]

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка прогноза выживаемости пациентов с метастазами меланомы в головном мозге

Содержание, ключ и шаблон представлены на сайте https://brainmetgpa.com

Прогностические параметры/Баллы	0 баллов	0,5 балла	1 балл
Состояние по шкале Карновского	<= 70	80	90 - 100
Возраст, годы	>= 70	< 70	НД
Количество метастазов в головном мозге	>= 5	2 - 4	1
Экстракраниальные метастазы	Есть	НД	Нет
Мутация в гене BRAF	Отсутствует или неизвестно	Имеется	НД

Сумма баллов	Медиана общей выживаемости (мес.) в соответствии с GPA
0 - 1	5
1,5 - 2,0	8
2,5 - 3,0	16

3,5 - 4,0	34