Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр
развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «30» октября 2015 года
Протокол №14

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

МЕЛАНОМА КОЖИ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

2. **Название протокола:** Меланома кожи

3. **Код протокола:**

4. **Коды по МКБ – 10:**

С43 Злокачественная меланома кожи

5. **Сокращения, используемые в протоколе:**

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
Гр	грей
ДЛТ	дистанционная лучевая терапия
ЗП	забрюшинное пространство
ИГХ	иммуногистохимия
ИФА	иммуноферментный анализ
КТ	компьютерная томография
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
МТС	метастаз
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
ОГК	органы грудной клетки
ОБП	органы брюшной полости
ПТИ	протромбиновый индекс
ПЭТ	позитронно –эмиссионная томография
РОД	разовая очаговая доза
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СОД	суммарно-очаговая доза
ССС	сердечно- сосудистая система

УЗИ	ультразвуковое исследование
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭхоКГ	эхокардиография
RW	реакция Вассермана
TNM	Tumor Nodulus Metastasis - международная классификация стадий злокачественных новообразований

6. Дата разработки/пересмотра протокола: 2015 год

7. Категория пациентов: взрослые.

8. Пользователи протокола: онкологи хирурги, нейрохирурги, лучевые терапевты (радиологи), химиотерапевты, врачи лучевой диагностики, врач общей практики, терапевты, врач скорой и неотложной помощи.

I. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций.
Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с не высоким (+) риском систематической ошибки.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+).
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.

8. Определение:

Меланома кожи – злокачественная опухоль, развивающаяся из меланоцитов – пигментных клеток, продуцирующих специфический полипептид меланин. Для меланомы характерно скопление меланина в клетках опухоли, однако встречаются и беспигментные меланомы. [18] (УД – А).

9. Клиническая классификация:

Классификация по системе TNM Рекомендации Американской объединенной комиссии по злокачественным новообразованиям [19] (УД – А).

Т – первичная опухоль.

Степень распространения первичной опухоли классифицируется после ее удаления (см. **pT)**.

N – регионарные лимфатические узлы.
NX – региональные лимфатические узлы не могут быть оценены .
N0 – нет метастазов в региональных лимфатических узлах.
N1 – метастаз в 1 региональном лимфатическом узле.
N1a – только микроскопический метастаз (клинически скрытый).
N1b – макроскопический метастаз (клинически выявляемый).
N2 – метастазы в 2 либо в 3 регионарных лимфатических узлах или сателлит (сателлиты), или транзитный метастаз.
N2a - только микроскопические метастазы в региональных лимфатических узлах .
N2b – макроскопические метастазы в региональных лимфатических узлах.
N2c – сателлитный (сателлитные) или транзитные метастазы без метастазов в регионарных лимфатических узлах.
N3 – метастазы в 4 и более регионарных узлах, или связанное (единое) метастатическое пораженние регионарных лимфатических узлов, или сателлитные, или транзитные метастазы с метастазами в регионарном лимфатическом узле (узлах).
Примечание. Сателлитами являются скопления опухолевых клеток или узелки (макро-или микроскопические) в пределах 2 см от первичной опухоли. Транзитные метастазы поражают кожу и подкожные ткани на расстоянии более 2 см от первичной опухоли, но не дальше места расположения регионарных лимфатических узлов.
M – отдаленные метастазы.
M0 – нет отдаленных метастазов.
M1 – есть отдаленные метастазы
M1a – кожа, подкожные ткани или лимфатические узлы (узел) дальше региональных лимфатических узлов.
M1b –легкие.
M1c – другие локализации или любая локализация в сочетании с повышенным уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови.

pTNM патогистологическая классификация
pT – первичная опухоль;
pTX – первичная опухоль не может быть оценена.
pT0 – отсутствие данных о первичной опухоли.
pTis – меланома in situ (I уровень инвазии по Clark) (атипичная меланоцитарная гиперплазия, тяжелая меланоцитарная дисплазия, неинвазивное злокачественное поражение).
Примечание. pTX включает результаты shave-биопсии (с помощью дерматома) и регресс- меланомы.
pT1 – меланома толщиной 1 мм или менее.
pT1a – уровень инвазии по Clark II или III без изъязвления.
pT1b – уровень инвазии по Clark IV или V или с изъязвлением.
pT2 – меланома толщиной более 1 мм , но не более 2 мм.
pT2a – без изъязвления.
pT2b – с изъязвлением.

pT3 – меланома толщиной более 2 мм, но не превышающая 4 мм.
pT3a – без изъязвления.
pT3b – с изъязвлением.
pT4 – меланома толщиной более 4 мм.
pT4a – без изъязвления.
pT4b – с изъязвлением.
pN – регионарные лимфатические узлы
pN-категории соответствуют N-категориям.
PN0 – при региональной лимфаденэктомии гистологическое исследование должно включать не менее 6 лимфатических узлов.
Если в лимфатических узлах метастазы не выявлены, но исследовано меньшее количество узлов, то классифицируют как pN0. Если N-категория устанавливается на основании данных биопсии сторожевого лимфатического узла без подмышечной лимфодиссекции, это классифицируется как pN0(sn). При одиночном метастазе, который был установлен путем биопсии сторожевого узла, указывается pN1(sn).
pM – отдалённые метастазы
pM-категории соответствуют M-категориям.

Группировка по стадиям меланомы

Стадия	**T**	**N**	**M**
Стадия 0	pTis	N0	M0
Стадия I	p T1	N0	M0
Стадия IA	p T1a	N0	M0
Стадия IB	p T1b	N0	M0
	p T2a	N0	M0
Стадия IIA	p T2b	N0	M0
	p T3a	N0	M0
Стадия IIB	p T3b	N0	M0
	p T4a	N0	M0
Стадия IIC	p T4b	N0	M0
Стадия III	любая pT	N1-3	M0
Стадия IIIA	p T1a–4a	N1a, 2a	M0
Стадия IIIB	p T1a–4a	N1b,2b,2c	M0
	p T1b–4b	N1a, 2a,2c	M0
Стадия IIIC	p T1b–4b	N1b, 2b	M0
	любая pT	N3	M0
Стадия IV	любая pT	любая N	M1

Меланома кожи

pT1a	≤1 мм, уровень инвазии II или III, без изъязвления
pT1b	≤1 мм, уровень инвазии IV или V, или изъязвление

pT2a	>1–2 мм, без изъязвления
pT2b	>1–2 мм, с изъязвлением
pT3a	>2–4 мм, без изъязвления
pT3b	>2–4 мм, с изъязвлением
pT4a	>4 мм, без изъязвления
pT4b	>4 мм, с изъязвлением
N1	1 лимфатический узел
N1a	микроскопический метастаз
N1b	макроскопический метастаз
N2	2–3 лимфатических узла или сателлиты/транзитные метастазы, без поражения лимфатических узлов
N2a	микроскопические метастазы
N2b	макроскопические метастазы
N2c	сателлиты или транзитные метастазы без поражения лимфатических узлов
N3	≥ 4 лимфатических узлов; конгломерат; сателлиты или транзитные метастазы с поражением лимфатических узлов

Гистологическая классификация
(приведены наиболее часто встречающиеся гистологические типы)

- Меланома in situ.
- Злокачественная меланома без дополнительных уточнений (БДУ).
- Поверхностно распространяющаяся меланома.
- Узловая меланома.
- Лентигино меланома, злокачественная.
- Краевая лентигинозная меланома.
- Десмопластическая меланома.
- Эпителиоидно-клеточная меланома.
- Веретеноклеточная меланома.
- Баллоноклеточная меланома.
- Голубой невус, злокачественный.
- Злокачественная меланома в гигантском пигментном невусе.
- Беспигментная меланома.
- Злокачественная меланома регрессирующая.
- Злокачественная меланома в пограничном невусе.
- Лентигинозная меланома слизистой оболочки.
- Смешанная эпителиоидная и веретеноклеточная меланома.

10 Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

10.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне.

- сбор жалоб и анамнеза;
- общее физикальное обследование;
- осмотр онколога;
- определение функциональной активности: общего состояния больного с оценкой качества жизни по Карновскому.

10.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- определение белка S-100 методом иммунофлюоресценции;
- ПЭТ/КТ;
- компьютерная томография органов грудной клетки;
- компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием;
- компьютерная томография органов малого таза с контрастированием;
- ультразвуковая диагностика (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек);
- Сцинтиграфия костей скелета;
- УЗИ регионарных лимфоузлов.

10.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.

10.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования непроведенные на амбулаторном уровне):

- сбор анамнеза;
- общее физикальное обследование;
- определение общего состояния больного с оценкой качества жизни по Карновскому;
- определение уровня сознания по шкале Глазго (GCS);
- тонкоигольная пункционная (аспирационная) биопсия (при наличии увеличенных или измененных лимфатических узлов с целью подтверждения метастатического характера их поражения выполняется)
- ОАК;
- ОАМ;
- биохимический анализ (билирубин, общий белок, АЛТ, АСТ, мочевина, креатинин, глюкоза, ЛДГ);

- МРТ головного мозга;
- Определение группы крови по системе АВО стандартными сывороткам.

10.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования непроведенные на амбулаторном уровне):

- (ПЭТ) КТ.
- КТ органов грудной клетки.
- КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием.
- КТ органов малого таза с контрастированием.
- Ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек).

11. Диагностические критерии постановки диагноза:

Клинические данные:

11.1. Жалобы и анамнез [17](УД – В):

наличие опухолевого образования кожи, изменение цвета и рост пигментного образования кожи, изменение размера, формы или цвета родинки или другого кожного нароста, увеличение периферических лимфатических узлов.

11.2. Физикальный осмотр [17](УД – В):

- Пальпация всех доступных групп лимфатических узлов (шейных, подмышечных, пахово-бедренных и др.);
- Диагностика меланомы в ранних стадиях предусматривает прежде всего внимательное исследование образования на коже, выявленного пациентом, родственниками или медицинскими работниками при профилактическом осмотре, и всей кожи рутинным физикальным методом при хорошем освещении и использовании увеличительного стекла

Необходимо использовать специальные таблицы "правил злокачественности", в частности таблицу "ABCDE", содержащую перечень наиболее показательных оценочных диагностических признаков [18](УД – А);

- A (asymmetry) - асимметрия, одна сторона не похожа на другую;
- B (boundary, border irregularity) - неровный край;
- C (color) - включение участков красного, коричневого, синего или белого цвета;
- D (diameter) - диаметр более 6 мм;
- E (elevation) - приподнятость опухоли над окружающей кожей.

11.3 Лабораторные исследования:

Цитологическое исследование - характеризуется преобладанием в мазках опухолевых клеток округлой, неправильно округленной или овальной формы, расположенных разрозненно или в виде рыхлых скоплений и имеющих сходство с эпителиальными клетками. В ряде случаев опухолевые клетки довольно

однородные, но чаще отмечается значительный их полиморфизм, они отличаются друг от друга по величине и форме, интенсивности окраски, количеству ядер и ядрышек, структуре хроматина. Встречаются отдельные опухолевые клетки с очень крупными интенсивно окрашенными ядрами, двуядерные и многоядерные клетки. Ядра многих клеток - лопастные, бобовидные, имеют неровные контуры, иногда отмечается почкование ядер и их фрагментация, встречаются фигуры митотического деления.

Гистологическая картина - неопластические меланоциты могут распространяться в дерме в стороны и вертикально, причем степень распространения и его направление предопределяют показания к лечению и прогноз.

Изменения в клинических, биохимических анализах при отсутствии сопутствующей патологии не специфичны.

11.4 Инструментальные исследования:

Являются дополнительными методами диагностики для определения распространенности заболевания, и установления стадии заболевания

11.5 Показания для консультации узких специалистов

- консультация кардиолога (пациентам 50 лет и старше, так же пациенты моложе 50 лет при наличии сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы);
- консультация невропатолога (при сосудистых мозговых нарушениях, в том числе инсультах, травмах головного и спинного мозга, эпилепсии, миастении, нейроинфекционных заболеваниях, а также во всех случаях потери сознания);
- консультация гастроэнтеролога (при наличии сопутствующей патологии органов ЖКТ в анамнезе);
- консультация нейрохирурга (при наличии метастазов в головной мозг, позвоночник);
- консультация торакального хирурга (при наличии метастазов в легких);
- консультация эндокринолога (при наличии сопутствующей патологии эндокринных органов).

11.6 Дифференциальный диагноз[17](УД – А):

Различные предраковые заболевания кожи (эпидермодермальные, комбинированные, смешанные, дермальные невусы врожденного или приобретенного характера). На фоне врожденных пигментных невусов меланома развивается в 56–75% случаев. Из приобретенных невусов меланома развивается примерно в 40% случаев, причем эта цифра увеличивается до 90% при постоянной травматизации пигментного невуса (родинки). У каждого человека на коже имеется то или иное количество пигментных невусов и пятен, но не каждое из них может трансформироваться в меланому даже под влиянием различных вышеперечисленных факторов. Исследователями различных стран был выявлен ряд пигментных невусов, способных переходу в меланобластому. К ним относятся:

голубой невус, пограничный невус, ограниченный предраковый меланоз Дюбрейля.

Голубой невус. Относится к группе дермальных невусов. Частота развития меланомы на фоне голубого невуса невысока и составляет ~ 0,41%. Любой невус – это пигментное образование, выступающее над поверхностью кожи и четко отграниченное от нее. Это отличает невус от пятна. Голубой невус относится к предраковым заболеваниям. Впервые данное образование было описано M. Tishe в 1906 г., он назвал его термином «доброкачественная меланома». Внешне голубой невус представляет собой узелок, возвышающийся над поверхностью кожи, различных размеров (максимум до 2 см в диаметре) с ровными контурами, в классических случаях он темно-голубого или синего цвета (но окраска может варьировать от серого до аспидно-черного цвета), волосы на таком узелке отсутствуют. Наиболее типичная локализация голубого невуса – лицо, верхние конечности, ягодицы.

Пограничный невус – это плотное образование коричневого или черного цвета с фиолетовым оттенком, поверхность его гладкая, блестящая, без волос, размер образования – от 2–3 мм до 2–3 см, контуры четкие, форма образования неправильная. Локализация пигментного невуса – различная.

Ограниченный предраковый меланоз Дюбрейля. Относится к группе пигментных пятен. Меланоз Дюбрейля трансформируется в меланому в 30–40% случаев, а по данным некоторых авторов – в 75%. Возникает данная патология чаще у женщин пожилого возраста. Наиболее типичная локализация – открытые участки тела (лицо, грудь, конечности). Внешне меланоз Дюбрейля выглядит как пигментное пятно размерами до 3 см различного цвета (от светло-коричневого до черного) с нечеткими контурами, кожный рисунок на этом участке сохранен. Пятно может существовать в течение нескольких десятилетий, описаны случаи внезапного исчезновения пятна. Под действием травматизации и (или) гиперинсоляции происходит трансформация пятна (меланоза Дюбрейля) в меланому. В большинстве случаев малигнизация меланоза Дюбрейля происходит при локализации на конечностях и туловище. Процесс перехода в меланому начинается с изменения окраски пятна (возможно как осветление, так и потемнение разных участков пятна), потом постепенно появляется уплотнение в центре или по краям пятна. Меланома, которая развилась на фоне меланоза Дюбрейля, характеризуется более благоприятным течением, реже метастазирует и более восприимчива к лучевой терапии.

12. Показания для госпитализации:

Показания для экстренной госпитализации:

- показаний для экстренной госпитализации для данного заболевания нет

Показания для плановой госпитализации:

- пациенты с выявленной меланомой или с подозрительными на меланому образованиями для гистологической верификации диагноза, определения стадии

заболевания и выработки дальнейшей тактики лечения; если нет противопоказаний к проведению операции со стороны соматического статуса, для проведение самостоятельной и/или послеоперационной (адъвантной) химиотерапии, иммунотерапии, таргетной терапии с морфологически верифицированным диагнозом (после операции).

13. Цель лечения: удаление опухоли кожи и регионарных метастатически пораженных лимфоузлов (при их наличии).

14. Тактика лечения

Общие принципы лечения

Основной метод лечения меланомы кожи – хирургический и лекарственный. При метастатических формах заболевания используются хирургические, лекарственные методы в самостоятельном виде или в форме комбинированного и комплексного лечения. Лучевая терапия применяется при метастатических поражениях головного мозга.

Критерии эффективности лечения:

- **Полный эффект** – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4х недель.
- **Частичный эффект** – большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов.
- **Стабилизация** – (без изменений) уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения.
- **Прогрессирование** – увеличение размеров одной или более опухолей более 25% либо появление новых очагов поражения

14.1. Немедикаментозное лечение

Режим больного при проведении консервативного лечения – общий. В ранний послеоперационный период – постельный или полупостельный (в зависимости от объема операции и сопутствующей патологии). В послеоперационном периоде – палатный.

Диета стол - №15, после хирургического лечения – №1.

14.2 Медикаментозное лечение:

Полихимиотерапия

Схемы лекарственной терапии генерализованных форм меланом:

1. CVD:

- цисплатин 20 мг/м2 в/в 2-5 дни
- винбластин 1,6 мг/м2 инфузия 1-5 день
- дакарабазин 800 мг/м2 в/в 2-х часовая инфузия 1 день (при диссеменированном процессе паллиативная химиотерапия может быть рекомендована)

2. Дакарбазин 1000 мг/м², интервал 3-4 нед

3. При мтс-поражениях головного мозга: Темозоломид 150мг/м² 1-5 дни каждые 28 дней
4. Цисплатин – 100мг/м2, доцетаксел 80 мг/м^2, 1 день Каждые 28 дней
(УД - А) [20]

Иммунотерапия (адъювантная)

Стадия заболевания	Риск	Рекомендуемая схема лечения
IIb	Промежуточный	Режим А. Низкие дозы интерферона –а-2а/b 3-5млн ед. п/к 3раза в неделю 12месяцев Режим В. Высокие дозы интерферона –а-2b, 20млн ед/м^2 в/в 1-5й дни 4 недели, далее 10млн ед/м^2 п/к 3 раза в неделю 11месяцев
IIc	Высокий	Режим А. Высокие дозы интерферона –а-2b, 20млн ед/м^2 в/в 1-5й дни 4 недели, далее 10млн ед/м^2 п/к 3 раза в неделю 11месяцев Режим В. Низкие дозы интерферона –а-2а/b 3-5млн ед. п/к 3раза в неделю 12месяцев
IIIa	Промежуточный	Режим А. Низкие дозы интерферона ИФН –а-2а/b 3-5млн ед. п/к 3раза в неделю 12месяцев Режим В. Высокие дозы интерферона –а-2b, 20млн ед/м^2 в/в 1-5й дни 4 недели, далее 10млн ед/м^2 п/к 3 раза в неделю 11месяцев
IIIb/c	Высокий	Режим А. Высокие дозы интерферона ИФН –а-2b, 20млн ед/м^2 в/в 1-5й дни 4 недели, далее 10млн ед/м^2 п/к 3 раза в неделю 11месяцев Режим В. Низкие дозы интерферона –а-2а/b 3-5млн ед. п/к 3раза в неделю 12месяцев
IV	Сверхвысокий	Эффективность адъювантной терапии не доказана

Таргетная терапия: необходимо определение наличия BRAF – мутации, при ее наличии назначение ингибиторов BRAF – вемурафениб, дабрафениб **[9;А]**

Химиопрепараты	
Цисплатин	50мг 2-3фл
Дакарбазин	200мг 5-10фл
Темозоломид	150 мг
Винкристин	2мг
Вемурафениб	240мг
Дабрафениб	240мг

14.3. Хирургическое вмешательство:

14.3.1 Хирургическое вмешательство, оказываемые в амбулаторных условиях: широкое иссечение опухоли кожи при возможности выполнения радикальной операции.

14.3.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:
Стандартные хирургические вмешательства при лечении меланомы кожи

- При экономном иссечении опухоль иссекают эллипсовидным разрезом, отстоящим на 0,5-1,0см от краев образования под наркозом.
- При меланоме in situ, лентигомеланоме с толщиной до 1,5 мм и I–II уровне инвазии, при поверхностно распространяющейся меланоме толщиной до 0,76 мм и I уровне инвазии кожу рассекают на расстоянии 1–2 см от края опухоли. Опухоль удаляют единым блоком с окружающей кожей и подкожной клетчаткой.
- При локализации меланомы на пальцах кисти и стопы выполняется ампутация, экзартикуляция пальцев.
- При расположении опухоли на коже ушной раковины в верхней или центральной части удаляется вся ушная раковина.

Лимфодиссекция выполняется при наличии метастазов в лимфатических узлах и производится одновременно с удалением первичного опухолевого очага.
Профилактическая лимфодиссекция не выполняется.

Стандартные хирургические вмешательства на регионарном лимфатическом аппарате при меланоме кожи:
Стандартными хирургическими вмешательствами на лимфатическом аппарате являются: подключично-подмышечно-подлопаточная, подвздошно-пахово-бедренная, классическая радикальная шейная (операция Крайла), модифицированная радикальная шейная лимфодиссекция III типа (футлярно-фасциальная шейная). Пахово-бедренная лимфодиссекция, при подвздошно-пахово-бедренной лимфодиссекции лимфатические узлы удаляются до уровня бифуркации аорты.

Лечение по стадиям;
0 стадия меланомы:
Иссечение опухоли с захватом 0,5-1,0 см здоровой ткани в амбулаторных условиях.
I стадия:
Органосохраняющее повторное иссечение опухоли после биопсии в амбулаторных условиях.
Широкое удаление опухоли в условиях стационара (отступя от края на 1-2 см: pT1 – 1см, pT2 – 2см). При формировании обширного дефекта кожи применяют лоскуты и трансплантаты. Иногда иссекают прилежащие к опухоли лимфатические узлы.

II стадия:

- Широкое иссечение первичного опухолевого очага, в сочетании с исследованием регионарных лимфатических узлов на наличие метастазов.
- Широкое удаление меланомы и регионарных лимфатических узлов, как в один, так и в два этапа.
- Сочетание широкого удаления опухоли с поддерживающей терапией (химио- или иммунотерапия).

III стадия:

- Широкое хирургическое удаление опухоли (отступя от край на 3см). Пластическое закрытие дефекта. Регионарная лимфодиссекция. Химио-иммунотерапия.

IV стадия (любая pT любая N M1):

- при компенсированном общем состоянии пациентов и отсутствии выраженного синдрома опухолевой интоксикации проводится комплексное лечение по индивидуальным схемам с применением химиотерапии, химиоиммунотерапии в обычных или модификациях, паллиативная лучевая терапия;
- паллиативные хирургические вмешательства выполняются по санитарным показаниям или в связи с осложненным течением болезни.

14.4 Другие виды лечения:

14.4.1. Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне: нет.

14.4.2. Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне:

Лучевая терапия:

Виды лучевой терапии:

- дистанционная лучевая терапия;
- 3D-конформное облучение;
- модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT).

Показания к лучевой терапии:

Проведение лучевой терапии при метастатических поражениях головного мозга с паллиативной целью.

Паллиативная помощь:

- При выраженном болевом синдроме лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися хроническим болевым синдромом», утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК №23 от «12» декабря 2013 года.
- При наличии кровотечения лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися кровотечением», утвержден протоколом заседания

Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК №23 от «12» декабря 2013 года.

14.4.3. Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой медицинской помощи: нет**.**

14.5. Индикаторы эффективности лечения

- Объективные признаки регрессии опухоли, мтс;
- УЗИ данные об отстутствии мтс и рецидива;
- КТ данные об отсутствии отдаленных мтс;
- Удовлетворительные показатели крови, мочи, биохимических показателей крови.
- Заживление послеоперационной раны
- Относительно удовлетворительное состояние больного (-ой).

14.6. Дальнейшее ведение.

Диспансерное наблюдение за излеченными больными:
в течение первого года после завершения лечения – 1 раз каждые 3 месяца;
в течение второго года после завершения лечения – 1 раз каждые 6 месяцев;
с третьего года после завершения лечения – 1 раз в год в течение 3 лет.
Методы обследования:

- локальный контроль – при каждом обследовании;
- пальпация регионарных лимфатических узлов – при каждом обследовании;
- рентгенографическое исследование органов грудной клетки – один раз в год;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости – один раз в 6 месяцев (при первично-распространенных и метастатических опухолях).

Наблюдение онколога по месту жительства (осмотр зоны удаленной опухоли, пальпация периферических лимфоузлов).

- КТ органов грудной клетки (1 раз в 3 месяца в течение 1 года наблюдения; 1 раз в 6 месяцев во 2й год наблюдения и 1 раз в год в 3й год).
- УЗИ зон регинарного лимфооттока (1 раз в 3 месяца в течение 1 года наблюдения; 1 раз в 6 месяцев во 2й год наблюдения и 1 раз в год в 3й год).

15. Профилактические мероприятия:

Применение лекарственных препаратов позволяющих восстановить иммунную систему после противоопухолевого лечения (антиоксиданты, поливитаминные комплексы), полноценные режим питания богатый витаминами, белками, отказ от вредных привычек (курение, употребление алкоголя), профилактика вирусных инфекций и сопутствующих заболеваний, регулярные профилактические осмотры у онколога, регулярные диагностические процедуры (рентгенография легких, УЗИ печени, почек, лимфоузлов шеи)

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16.Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1. Тулеуова Дина Абдурасуловна– кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», врач центра опухолей костей и мягких тканей и меланом.

2. Савхатова Акмарал Досполовна – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», заведующая отделением дневного стационара.

3. Абдрахманов Рамиль Зуфарович – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», заведующий отделения химиотерапии, химиотерапевт.

4. Табаров Адлет Берикболович – клинический фармаколог, РГП на ПХВ "Больница медицинского центра Управление делами Президента Республики Казахстан", начальник отдела инновационного менеджмента.

17. Указание конфликта интересов: нет.

18. **Рецензенты:** Балтабеков Нурлан Турсунович – доктор медицинских наук, доцент кафедры АО «Казахский Медицинский Университет Непрерывного образования».

19. **Указание условий пересмотра клинического протокола:**

Пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

1. Злокачественные опухоли мягких тканей и меланома кожи: И. А. Гилязутдинов, Р. Ш. Хасанов, И. Р. Сафин, В. Н. Моисеев — Москва, Практическая Медицина, 2010 г.- 204 с.
2. Меланома: — Санкт-Петербург, Гранат, 2015 г.- 252 с.
3. Фрадкин С.З. Залуцкий И.В. Меланома кожи: Практическое руководство для врачей. – Минск, Беларусь, 2000. – 221с.
4. Переводчикова Н.И. Справочник химиотерапевта
5. Клинические рекомендации ESMO 2010
6. Клинические рекомендации ASKO 2006
7. Онкология. Клинические рекомендации. 2-е исправленное издание. Под редакцией В.И. Чиссова, проф. С.Л. Дарьялова. Москва. 2009.
8. TNM классификация злокачественных опухолей, 7-ой пересмотр.
9. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRA
10. F-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3
11. randomised controlled trial. Lancet 2012;380:358-365.
12. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated,
13. activated BRAF in metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363:80

9-819.

14. Payne MJ, Argyropoulou K, Lorigan P, et al. Phase II Pilot Study of

15. Intravenous High-Dose Interferon With or Without Maintenance
16. Treatment in Melanoma at High Risk of Recurrence. J Clin Oncol 2014;32:185-190.
17. "Медицинский справочник" (Alexander D. Belyaev) 2008г.
18. В.И.Чиссов, С.Л.Дарьялова «Онкология. 2-е издание, исправленное и дополненное»
19. Справочник по классификации злокачественных опухолей, официальные рекомендации Американскрй объединенной комиссии по злокачественным новообразованиям/перевод с английского – С. – ПБ: Медакадемия, 2007 год
20. NCCN Guidelines 1.2015 Melanoma

Приложение 1

Оценка общего состояния больного с использованием индекса Карновского

Нормальная физическая активность, больной не нуждается в специальном уходе	100 баллов	Состояние нормальное, нет жалоб и симптомов заболевания
	90 баллов	Нормальная активность сохранена, но имеются незначительные симптомы заболевания.
	80 баллов	Нормальная активность возможна при дополнительных усилиях, при умеренно выраженных симптомах заболевания.
Ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости больного	70 баллов	Больной обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или работе
	60 баллов	Больной иногда нуждается в помощи, но в основном обслуживает себя сам.
	50 баллов	Больному часто требуется помощь и медицинское обслуживание.
Больной не может обслуживать себя самостоятельно, необходим уход или госпитализация	40 баллов	Большую часть времени больной проводит в постели, необходим специальный уход и посторонняя помощь.
	30 баллов	Больной прикован к постели, показана госпитализация, хотя терминальное состояние не обязательно.
	20 баллов	Сильные проявления болезни, необходима госпитализация и поддерживающая терапия.
	10 баллов	Умирающий больной, быстрое прогрессирование заболевания.
	0 баллов	Смерть.

Приложение 2

Шкала Глазго(Glasgow coma scale или GCS).

Признак	Баллы
Открывание глаз:	
• спонтанное	4
• как реакция на голос	3
• как реакция на боль	2
• отсутствует	1
Речевая реакция:	
• больной ориентирован, дает быстрый и правильный ответ на заданный вопрос	5
• больной дезориентирован, спутанная речь	4
• словесная окрошка, ответ по смыслу не соответствует вопросу	3
• нечленораздельные звуки в ответ на заданный вопрос	2
• отсутствие речи	1
Двигательная реакция:	
• выполнение движений по команде	6
• целесообразное движение в ответ на болевое раздражение (отталкивание)	5
• отдергивание конечности в ответ на болевое раздражение	4
• патологическое сгибание в ответ на болевое раздражение	3
• патологическое разгибание в ответ на болевое раздражение	2
• отсутствие движений	1
Состояние больного, согласно шкале комы Глазго, оценивается по трем признакам, каждый из которых оценивается в баллах. Баллы суммируются. Интерпретация полученных результатов по шкале комы Глазго: • 15 баллов - сознание ясное • 13-14 баллов - оглушение • 9-12 баллов - сопор • 4-8 баллов - кома • 3 балла - гибель коры	