

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

МЕЛАНОМА ШКІРИ

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2023



UB
ДП "Державний експертний центр МОЗ України"
№1046/21-23 від 23.05.2023
КЕП: БАБЕНКО М. М. 23.05.2023 12:30
385E960700000000000000000000000000000001
Сертифікат дійсний з 25.05.2022 12:51 до 23.05.2024 23:59

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	3
Список скорочень	5
Передмова мультидисциплінарної робочої групи	7
<i>ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i>	8
Захворюваність та епідеміологія	8
Діагностика та гістологія/молекулярна біологія	8
Молекулярна характеристика	11
Стадіювання та оцінка ризику	12
Лікування локального та локорегіонарного захворювання	18
Лікування локорегіонарної хвороби	20
Лікування поширеного/метастатичного захворювання	36
Лікування складних клінічних ситуацій: МГМ	44
Управління токсичністю	47
Персоналізована медицина	48
Подальше спостереження, довгострокові наслідки та виживаність	48
Літературні джерела	54

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Галайчук Ігор Йосифович	завідувач кафедри онкології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України
Галенко Людмила Миколаївна	член правління громадської спілки «Коаліція онкопацієнтів України» (за згодою)
Калмикова Антоніна В'ячеславівна	лікар-патологоанатом медичної лабораторії CSD товариства з обмеженою відповідальністю «Сі Ес Ді Лаб» (за згодою)
Кметюк Ярослав Володимирович	керівник Всеукраїнського центру радіохірургії клінічної лікарні «Феофанія» Державного Управління справами (за згодою)
Ковмір Юлія Валентинівна	представник громадської організації «Афіна. Жінки проти раку» (за згодою);
Кукушкіна Марія Миколаївна	хірург-онколог, лідер напрямку дерматоонкологія медичної мережі «Добробут»;
Литвиненко Богдан Вікторович	лікар-дерматовенеролог клініки «Євродерм» товариства з обмеженою відповідальністю «Євродерм» (за згодою);
Олійніченко Олена Геннадіївна	завідувач ПЕТ/КТ блоку Центру ядерної медицини комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр» (за згодою);
Сліпецький Роман Ростиславович	асистент кафедри онкології і радіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Іванівна	Оксана начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний
---------------------	---

центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Галай Олег Орестович	професор кафедри онкології і радіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.мед.н., професор;
Коровін Сергій Ігорович	онкохірург вищої категорії, д.мед.н., професор, завідувач науково-дослідного відділення пухлини шкіри та м'яких тканин Національного інституту раку

Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2028 рік

Список скорочень

- БРВ – безрецидивна виживаність
 БСЛВ – біопсія сторожового лімфатичного вузла
 ВБОЗ – виживаність без ознак захворювання
 ВБПЗ – виживаність без прогресування захворювання
 ВР – відношення ризиків
 ДІ – довірчий інтервал
 ЗВ – загальна виживаність
 ЗС – загальний стан
 ІГХ – імуногістохімічне дослідження
 КТ – комп'ютерна томографія
 ЛВ – лімфатичні вузли
 ЛДГ – лактатдегідрогеназа
 Мб – мегабаза
 МГМ – метастази в головний мозок
 МДНУ – максимальний діаметр найбільшого ураження
 МРТ – магнітно-резонансна томографія
 ОФЕКТ - однофотонна емісійна комп'ютерна томографія
 ПЕТ – позитронно-емісійна томографія
 ПТ – променева терапія
 ПЛД – повна лімфодисекція
 СЛВ – сторожовий лімфатичний вузол
 СРХ -- стереотаксична радіохірургія
 ТМ – транзитні метастази
 УЗД – ультразвукове дослідження
 УФ – ультрафіолетове опромінення
 ХТ – хіміотерапія
 ШВ – широке висічення
 AJCC - Американський об'єднаний комітет з питань раку
 AUC - площа під ROC-кривою
 BRAFi – інгібітор протоонкогену B-Raf
 CTLA-4 - цитотоксичний Т-лімфоцит-асоційований антиген 4
 DeCOG-SLT – дослідження з селективної лімфаденектомії німецької
 Дерматологічної кооперативної онкологічної групи
 ECOG - Східна онкологічна кооперативна робоча група
 EORTC - Європейська організація з дослідження та лікування раку
 ЕМА - Європейське Агентство з лікарських засобів
 ESMO - Європейське товариство медичної онкології
 ESMO-MCBS – шкала ступеня покращення клінічних показників розроблена
 Європейським товариством медичної онкології
 IFN- α - інтерферон-альфа.
 LMM - злоякісна ленгіго-меланома
 MAPK - мітоген-активована протеїнкіназа

MEKi –інгібітори кінази мітоген-активованої протеїнкінази кінази 1
MSLT - багатоцентрове дослідження з вивчення селективної лімфаденоктомії
NRAS – протоонкоген NRAS
PD-1 – рецептор програмованої смерті клітин-1
PDL-1 – ліганд рецептору програмованої смерті клітин-1
ROC-аналіз - крива робочої характеристики
TMB - пухлинне мутаційне навантаження
T-VEC - талімоген лагерпарепвек
WBRT - повне опромінення головного мозку
TKI – інгібітори тирозин кінази

Передмова мультидисциплінарної робочої групи

Дана клінічна настанова (КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами) та адаптована для системи охорони здоров'я України на основі клінічної настанови Cutaneous melanoma: *ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*

<https://www.esmo.org/guidelines/melanoma/cutaneous-melanoma>.

Адаптація клінічної настанови передбачала внесення в незмінний текст оригінальної настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень клінічної настанови в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в клінічній настанові, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Дана клінічна настанова – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настанови не відміняють індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

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

Захворюваність та епідеміологія

Щорічна захворюваність на злоякісну меланому коливається в межах від 3–5 на 100 тисяч (країни Середземномор'я) до 12–35 на 100 тисяч (Північні країни), тоді як в Австралії та Новій Зеландії може сягати 50 на 100 тисяч населення. Відмічається, що захворюваність на меланому постійно зростає протягом останніх 40 років з тенденцією до стабілізації показника смертності, крім чоловіків похилого віку [1]. Пік захворюваності на меланому припадає на 65 років, хоча захворювання може виникнути у будь-якому віці [2]. Також спостерігається зростання показника відношення смертності до захворюваності у східноєвропейських країнах у порівнянні із країнами Західної Європи, що свідчить про необхідність покращення профілактики та раннього виявлення у Східній Європі [3].

Ультрафіолетове опромінення (УФ) визначено як основний канцероген, що спричиняє розвиток меланом. УФ-опромінення асоціюється з вираженим пошкодженням ДНК та високим рівнем мутацій на мегабазу (Мб) [4]. Найкраща профілактика меланоми – це фізичний захист від променів адаптованими предметами одягу. У рандомізованому дослідженні встановлено, що запобігання УФ-впливу, включаючи регулярне використання сонцезахисного крему, призводить до зменшення захворюваності на первинну меланому шкіри у населення Австралії [5].

Коментар робочої групи: Згідно з даними Національного канцер-реєстру захворюваність на меланому шкіри в Україні складає 5,2 на 100 тисяч населення (стандартизований показник, світовий стандарт), смертність 1,4 на 100 тисяч населення¹.

Діагностика та гістологія/молекулярна біологія

Діагностика

Підозрілі пігментні утворення шкіри аналізуються згідно концепції «гідкого каченяти» та правила ABCD (А – асиметрія, В – нерівність країв, С – гетерогенність забарвлення, D – динаміка чи еволюція кольору, форми або розміру) [6]. Сьогодні багато меланом мають діаметр менше 5 мм [7]. У добре обізнаних пацієнтів динаміка (або еволюція) дуже важливий критерій, який може допомогти в діагностиці безпігментних меланом, що швидко ростуть.

Концепція «гідкого каченяти» допомагає ідентифікувати меланому, тому що невуси в кожній людині, як правило, схожі один на інший, а меланоми зазвичай не відповідають індивідуальному малюнку невусів [8].

Дерматоскопія, виконана досвідченим лікарем, збільшує діагностичну точність [II, B] [9]. Автоматизована відеодерматоскопічна система покращує діагностичну точність у пацієнтів з множинними атипичними невусами під час їх

спостереження. Застосування візуалізації всього тіла фотографіями високої роздільної здатності також підвищує раннє виявлення [10].

Коментар робочої групи: Згідно з результатами мета-аналізу 22 досліджень використання дерматоскопії збільшує діагностичну точність в порівнянні з клінічним оглядом, досягаючи чутливості 89% та специфічності 79%².

Специфічними дерматоскопічними ознаками меланоми є атипова пігментна сітка, атипові коричнево-чорні точки/глобули, відростки та пігментація з множинними асиметрично розподіленими кольорами, біло-синя вуаль і поліморфні судини. Підозра на наявність безпігментної меланоми виникає, коли ураження не має жодного з добре відомих дерматоскопічних ознак меланоцитарних або немеланоцитарних уражень та наявні поліморфні судини. В таких випадках рекомендовано термінове видалення будь-якого ураження шкіри, яке є підозрілим на пухлину. До дерматоскопічних критеріїв ЛММ на обличчі відносять патерн з кільцево-зернистим малюнком, гіперпігментовані фолікулярні отвори, ромбоподібні структури і атипова псевдомережа. Патерн паралельних гребенів та нерівномірна дифузна пігментація є основними дерматоскопічними ознаками акральної меланоми³.

Алгоритми машинного навчання, треновані як на стандартних, так і на дерматоскопічних зображеннях, демонструють коректну діагностику пігментних уражень шкіри; рівень правильних результатів таких досліджень співставний з висновками панелі 21-го сертифікованого дерматолога; хоча попередні результати є багатообіцяючими, їх використання в клінічній практиці потребує оцінки [11]. На даний час застосування діагностичних приладів для самостійного використання пацієнтами без медичного нагляду не рекомендовано.

Діагностика повинна базуватися на ексцизійній повношаровій біопсії шкіри з мінімальними краями резекції [V, A].

Коментар робочої групи: При підозрі на меланому шкіри з метою верифікації діагнозу виконується ексцизійна біопсія, тобто повне видалення пухлини хірургічним шляхом з підлягаючою клітковиною з відступом від краю пухлини 2-3 мм. Такий вид біопсії дозволяє виконати повноцінне гістологічне дослідження з точним встановленням товщини пухлини за Breslow та дослідити краї резекції. Інцизійна біопсія виконується, коли ексцизійна біопсія технічно неможлива, наприклад, при ЛММ, акральній або меланомі слизових оболонок. У таких випадках попередньо проводиться дерматоскопія для визначення найбільш підозрілої ділянки^{4,5}.

Дослідження первинної пухлини досвідченими патоморфологами, згідно міжнародних рекомендацій є обов'язковим. Звіт гістологічного дослідження повинен відповідати 8-ій редакції класифікації TNM (tumour, node, metastasis) Американського об'єднаного комітету з питань раку (AJCC) та містити:

максимальну товщину в міліметрах (Breslow) повідомлену до найближчих 0,1 мм (заокруглення починаються з 0,05 мм), наявність виразки та чистоту хірургічних країв [II, A] [12].

Коментар робочої групи: В AJCC 8-го перегляду рекомендовано проводити вимірювання з похибкою 0.1 мм, а не 0.01 мм, через непрактичність та неточність при проведенні вимірювання, особливо для пухлин товщиною >1 мм. Пухлини товщиною ≤1 мм можуть бути виміряні з точністю до 0.01 мм, якщо це зручно, але у звіті товщина повинна зазначатися з точністю до 0,1 мм (наприклад, меланоми завтовшки від 0,75 до 0,84 мм у звіті повинні зазначатися як 0,8 мм і відповідно стадіюватися як T1b, а пухлини товщиною від 1,01 до 1,04 мм у звіті зазначаються як 1,0 мм⁶.

Рекомендується оцінювати мітотичний індекс та регресію пухлини для меланом будь-якої товщини у зв'язку з важливим прогностичним значенням, незважаючи на те, що ця інформація більше не включається до 8-ої редакції класифікації AJCC [12].

Необхідно надавати інформацію про анатомічну ділянку розташування пухлини (включаючи позашкірні ділянки, такі як слизова оболонка, кон'юнктива) та ступінь сонячного пошкодження навколишньої шкіри. Також необхідно вказати тип меланоми – поверхнево-поширена меланома, злоякісна лентиго-меланома (LMM), акральна лентигінозна меланома, вузлова меланома та ін.

Коментар робочої групи: Згідно з 4-ою редакцією класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я застосовується термін акральна меланома, а не акральна лентигінозна меланома⁷.

У рідкісних випадках меланома може походити з дермальних меланоцитів (меланома, що виникає на тлі гігантського вродженого невуса, злоякісний блакитний невус та шпідіодні ураження), що також повинно бути зазначено у висновку [13]. Атипові шпідіодні пухлини слід відрізняти від шпідіодної меланоми, оскільки вони не мають метастатичного потенціалу. У меланом цього типу прогностична значущість товщини пухлини та ураження сторожового лімфатичного вузла (СЛВ) є дискутабельною.

Коментар робочої групи: Для патоморфологічного висновку рекомендоване використання актуального синаптичного протоколу Колегії Американських патологів, що розроблений для звітування випадків меланоми та містить наступні пункти: анатомічну локалізацію пухлини, уточнення процедури оперативного втручання, гістологічний тип (параметр є обов'язковим), дані щодо наявності виразкування на поверхні (параметр є обов'язковим), глибину інвазії за Breslow (параметр є обов'язковим), анатомічний рівень інвазії за Clark, показник мітотичної активності, вираженість інфільтрації імунними

клітинами, дані щодо регресії, лімфоваскулярної та периневральної інвазії, сателітних та мікросателітних метастазів, асоціації з невусом та статус хірургічних країв резекції. При дослідженні матеріалу лімфодисекції слід зазначити хірургічну процедуру (біопсія сторожового лімфатичного вузла, розширена лімфодисекція тощо), анатомічну локалізацію видалених лімфатичних вузлів, кількість досліджених лімфатичних вузлів (специфікуючи кількість досліджених сторожових лімфатичних вузлів), кількість уражених лімфатичних вузлів, кількість метастатичних депозитів у лімфатичному вузлі, локалізацію метастазу (метастазів) в лімфатичному вузлі, розмір найбільшого метастатичного депозиту, екстранодальне розповсюдження пухлини та наявність чи відсутність конгломератів лімфатичних вузлів. При наявності матеріалу віддалених метастазів, дані щодо метастатичного ураження також можуть бути включені в синаптичний протокол патоморфологічної відповіді.

Молекулярна характеристика

Визначення цільових мутацій є обов'язковим для пацієнтів із резектабельною або нерезектабельною меланомою III або IV стадії [I, A], також наполегливо рекомендується для резектованої ПС стадії високого ризику, але не для I та ІА – ІВ стадій. Визначення BRAF статусу є обов'язковим. [I, A].

Коментар робочої групи: Зважаючи на те, що таргетна терапія BRAF- та MEK-інгібіторами схвалена для лікування III та IV стадії меланоми, то необхідно проводити тестування пацієнтів на BRAF-мутацію при зазначених стадіях захворювання.

Якщо меланома має ген BRAF дикого типу (WT) в локусі V600 (BRAF клас I), необхідно провести секвенування локусів інших відомих незначних мутацій BRAF (BRAF клас II та III) для підтвердження дикого типу гену та визначення статусу мутацій в генах NRAS та c-kit [II, C] [14]. Хоча на сьогодні не існує прийнятної таргетної терапії асоційованої з цими мутаціями, вони важливі для ідентифікації подальших можливостей та участі у клінічних дослідженнях. В якості альтернативи, все частіше використовують клінічно валідовану панель секвенування нового покоління, що охоплює всі ключові онкогенні драйвери. Оскільки драйвери мають практичне значення і можуть вплинути на клінічне рішення, аналіз мутацій повинен виконуватись в акредитованих (сертифікованих) установах, які мають ретельний контроль якості.

Основні підтипи меланоми асоційовані з різними мутаційними ландшафтами; часто мутовані гени включають [15]:

- BRAF, CDKN2A, NRAS і TP53 при шкірній меланомі,
- BRAF, NRAS, NF1 та KIT при акральній меланомі (зустрічається з меншою частотою, ніж при шкірній меланомі),
- SF3B1 при меланомі слизової оболонки.

Додатково до мутаційного статусу, експресія ліганду програмованої смерті (PD-L1), представленого як відсоток позитивних пухлинних клітин, може бути корисною для оцінки та запису для всіх резектабельних та нерезектабельних пухлин III та IV стадій [I, B]. Пухлинне мутаційне навантаження (ТМВ), розраховане за допомогою повного екзомного секвенування або на великій повнорозмірній панелі та виражене як кількість мутацій на мегабазу (Мб), можна оцінити та записати [IV, C], хоча його клінічне застосування наразі не виправдане [IV, C] [16].

Коментар робочої групи: При меланомі відсутність експресії чи експресія PD-L клітинами пухлини та імунотерепентними клітинами, асоційованими з пухлиною, не є показанням чи протипоказанням до призначення імунотерапії, тому, так само, як і ТМВ, не може використовуватись в рутинній клінічній практиці.

Стадіювання та оцінка ризику

Стадіювання та оцінки ризику зумовлені проявами захворювання на момент встановлення діагнозу.

Фізикальний огляд з особливою увагою до будь-яких підозрілих пігментних утворень, сателітів пухлини, транзитних метастазів (ТМ), регіонарних лімфатичних вузлів (ЛВ) та віддалених метастазів є обов'язковим.

Пацієнти з меланомою низького ризику (pT1a) не потребують додаткових досліджень. Для інших категорій Т, pT1b-pT4b, ультразвукове дослідження (УЗД) регіонарних ЛВ та/або комп'ютерна томографія (КТ) чи позитронно-емісійна томографія (ПЕТ), так само, як і магнітно-резонансна томографія головного мозку (МРТ) представляють можливі варіанти для оцінки розповсюдження пухлини перед хірургічним лікуванням та біопсією сторожового лімфатичного вузла (БСЛВ). МРТ головного мозку та ПЕТ-КТ/КТ проводять тільки пацієнтам з меланомою дуже високого ризику (pT3b та вище) [III, C]).

Коментар робочої групи: Застосування ПЕТ-КТ в Україні обмежено у зв'язку з недостатньою кількістю обладнання, і є опціональною процедурою.

Для стадіювання краще користуватися 8-ою редакцією класифікації AJCC, що включає оцінку СЛВ (Таблиця 1) [12].

Таблиця 1. Стадіювання pTNM згідно 8-ої редакції системи стадіювання пухлин AJCC

Первинна пухлина (pT)		
T категорія	Товщина	Статус виразкування

pTx	Глибина інвазії пухлини не може бути оцінена (наприклад, через фрагментацію матеріалу біопсії, що зумовлена вибором методу видалення: кюретаж)	Не застосовується	Не застосовується
pT0	Немає ознак первинної пухлини (наприклад, невідоме первинне вогнище чи повний регрес меланому)	Не застосовується	Не застосовується
pTis	Меланома in situ (неінвазивна пухлина: рівень інвазії за Кларком I)	Не застосовується	Не застосовується
pT1		≤ 1 мм	Наявність виразкування невідома чи не уточнена
pT1a		$< 0,8$ мм	Без виразкування
pT1b		$< 0,8$ мм	З виразкуванням
		$0,8 - 1$ мм	З виразкуванням чи без
pT2		$> 1,0 - 2,0$ мм	Наявність виразкування невідома чи не уточнена
pT2a		$> 1,0 - 2,0$ мм	Без виразкування
pT2b		$> 1,0 - 2,0$ мм	З виразкуванням
pT3		$> 2,0 - 4,0$ мм	Наявність виразкування невідома чи не уточнена

pT3a		>2,0 – 4,0 мм	Без виразкування
pT3b		>2,0 – 4,0 мм	З виразкуванням
pT4		>4,0 мм	Наявність виразкування невідома чи не уточнена
pT4a		>4,0 мм	Без виразкування
pT4b		>4,0 мм	З виразкуванням
Регіонарні лімфатичні вузли (pN) (застосовується лише для інвазивної пухлини)			
N категорія			
pNx	Регіонарні лімфатичні вузли не оцінювались (наприклад, не проводилась біопсія сторожових лімфатичних вузлів, регіонарні лімфатичні вузли були видалені попередньо з іншої причини).		
pN0	Метастатичне ураження лімфатичних вузлів не визначається		
pN1	Один лімфатичний вузол з метастатичним ураженням чи транзитні метастази, сателітні, та/або мікросателітні метастази без ураження лімфатичних вузлів		
pN1a	Один уражений лімфатичний вузол, що не був виявлений клінічно (наприклад, виявлений при біопсії сторожового лімфатичного вузла), без наявності транзитних, сателітних та/або мікросателітних метастазів		
pN1b	Один уражений лімфатичний вузол, що був виявлений клінічно, без наявності транзитних, сателітних та/або мікросателітних метастазів [#]		
pN1c	Наявність транзитних, сателітних та/або мікросателітних метастазів без ураження регіонарних лімфатичних вузлів		
pN2	Метастатичне ураження від двох до трьох регіонарних лімфатичних вузлів чи наявність транзитних, сателітних та/або мікросателітних метастазів з одним ураженим лімфатичним вузлом		

pN2a	Від двох до трьох уражених лімфатичних вузлів, що не були виявлені клінічно (наприклад, виявлені при біопсії сторожових лімфатичних вузлів), без наявності транзитних, сателітних та/або мікросателітних метастазів	
pN2b	Від двох до трьох уражених лімфатичних вузлів, з щонайменше одним лімфатичним вузлом, що був виявлений клінічно, без наявності транзитних, сателітних та/або мікросателітних метастазів ^a	
pN2c	Метастатичне ураження одного лімфатичного вузла, що був чи ні виявлений клінічно, з наявністю транзитних, сателітних та/чи мікросателітних метастазів	
pN3	Метастатичне ураження чотирьох чи більше регіонарних лімфатичних вузлів або in-transit, сателітні чи мікросателітні метастази з ураженням двох або більше вузлів, чи будь-яка кількість спаяних лімфатичних вузлів з/без наявності транзитних, сателітних чи мікросателітних метастазів	
pN3a	Чотири та більше уражених лімфатичних вузлів, що не були виявлені клінічно (наприклад, виявлені при біопсії сторожових лімфатичних вузлів), без наявності транзитних, сателітних та/або мікросателітних метастазів	
pN3b	Чотири та більше уражені лімфатичні вузли, з щонайменше одним лімфатичним вузлом, що був виявлений клінічно, без наявності транзитних, сателітних та/або мікросателітних метастазів ^a	
pN3c	Метастатичне ураження двох та більше лімфатичних вузлів, що не були чи були виявлені клінічно, з наявністю in-transit, сателітних чи мікросателітних метастазів та/або будь-яка кількість спаяних лімфатичних вузлів з транзитних, сателітних та/або мікросателітними метастазами	
<i>a Примітка: pN1b, 2b та 3b субкатегорії залежать від клінічних даних, що можуть бути недоступні для патологів. Якщо ця інформація відсутня, повинна використовуватись коренева категорія pN1, pN2 чи pN3</i>		
Віддалені метастази (pM)		
M категорія ^a	Анатомічна локалізація	Рівень ЛДГ

pM0	Ознаки метастатичного ураження відсутні	Не застосовується
pM1	Віддалені метастази наявні	Дивитися далі
pM1a	Віддалені метастази у шкіру, підшкірну жирову клітковину, м'які тканини, включаючи м'язи та/або не-регіонарні лімфатичні вузли.	Не вимірювався чи не зазначений
pM1a (0)		Не підвищений
pM1a (1)		Підвищений
pM1b	Віддалені метастази у легені з/без ураження (-ням) тканин та органів з категорії M1a.	Не вимірювався чи не зазначений
pM1b (0)		Не підвищений
pM1b (1)		Підвищений
pM1c	Віддалені метастази до вісцеральних органів, окрім ЦНС, з/без ураження(-ням) тканин та органів з категорії M1a та M1b.	Не вимірювався чи не зазначений
pM1c (0)		Не підвищений
pM1c (1)		Підвищений
pM1d	Віддалені метастази до ЦНС з/без ураження(-ням) тканин та органів з категорії M1a, M1b та M1c.	Не вимірювався чи не зазначений
pM1d (0)		Не підвищений
pM1d (1)		Підвищений

a Примітка: Суфікси “(0)” та “(1)” категорії pM, що передбачена AJCC, відображають рівень підвищення ЛДГ, не входять в патоморфологічний звіт. Рівень ЛДГ, як і інші клінічні параметри, можуть бути включені в остаточну класифікацію клініцистом, що має доступ до цих параметрів.

Патоморфологічне групування за стадією			
T	N	M	Патоморфологічне групування за стадією
Tis	N0 ^a	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, N3c	M0	IIIC
T1a/b, T2a	N1a, N2a	M0	IIIA
T1a/b, T2a	N1b/c, N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a – N2b	M0	IIIB
T1a–T3a	N2c, N3a/b/c	M0	IIIC
T3b, T4a	Будь-яке $N \geq N1$	M0	IIIC
T4b	N1a–N2c	M0	IIIC

T4b	N3a/b/c	M0	III
Будь-яка T, Tis	Будь-яка N	M1	IV

а Примітка: Патоморфологічна стадія 0 (меланома in situ) та T1 не потребує патоморфологічної оцінки лімфатичних вузлів для повного патоморфологічного стадіювання; використовуйте клінічну інформацію стосовно статусу регіонарних лімфатичних вузлів для визначення патоморфологічної стадії.
AJCC, American Joint Committee on Cancer; ЦНС, центральна нервова система; ЛДГ, лактатдегідрогеназа; TNM, tumour, node, metastasis.

Коментар робочої групи: стадіювання pTNM згідно з 8-ою редакцією системи стадіювання пухлин AJCC представлено з джерела: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017.*

Лікування локального та локорегіонарного захворювання

Лікування локалізованого захворювання (первинні пухлини)

Рекомендовано широке місцеве висічення (ШВ) первинної пухлини з відступами 0,5 см для меланоми in situ, 1 см для пухлин товщиною до 2 мм та 2 см для пухлин більшої товщини [II, B] (Таблиця 2) [17].

Таблиця 2. Границі місцевого висічення

Границі широкого місцевого висічення відповідно до товщини [первинної пухлини] за Breslow (pT1a-pT4bNxM0)	
Товщина пухлини за Breslow в мм	Границі висічення (см)
Меланома in situ (pTisN0M0)	0,5
≤ 2 мм (pT1a-pT2NxM0)	1
> 2мм (pT3a-pT4bNxM0)	2

Передруковано з [17] за дозволом від Elsevier Ltd.

Коментар робочої групи: Широке хірургічне видалення післябіопсійного рубця з безпечними відступами рекомендується проводити протягом 4-6 тижнів після встановлення діагнозу⁸.

У зв'язку з тим, що широке висічення меланоми спрямоване на покращення локального контролю шляхом видалення невизначених мікросателітів та

зниження вірогідності розповсюдження пухлини в регіонарні ЛВ та внутрішні органи, при наявності резектабельної первинної меланоми шкіри з ураженням лімфатичних вузлів слід виконувати широке видалення первинної пухлини шкіри з чистими краями резекції, проте, з первинним закриттям рани, щоб уникнути реконструкції, коли це можливо, в ідеалі з відступом 1 см. При IV стадії захворювання, за відсутності симптомів або потреби у діагностиці, немає необхідності видаляти первинну пухлину; якщо є показання до видалення первинного ураження, то головною метою є досягнення чистих країв резекції без додаткових відступів⁹.

Модифікації з меншими краями резекції можуть бути прийнятними для збереження функції при акральних меланомах та меланомах обличчя і можуть проводитись за допомогою техніки slow-Mohs, хоча проспективні рандомізовані дослідження наразі відсутні [18, 19].

Для злоякісного лентіго променева терапія (ПТ) може мати лікувальний характер та є опцією для запобігання хірургічного втручання з неприйнятним ефектом [20].

Променеве лікування первинної меланоми як самостійне лікування розглядається лише у (рідкісних) паліативних випадках, коли оперативне втручання неможливе або через наявність тяжких супутніх захворювань пацієнта (наприклад, дуже похилий вік, важка стадія серцево-судинних захворювань тощо), чи коли ймовірність ускладнень після операції є надто великою (наприклад, величезна нерезектабельна пухлина). ПТ не є лікувальною у подібних випадках.

Лікування локорегіонарної хвороби

Алгоритм лікування локорегіонарної хвороби представлений на Рисунку 1.

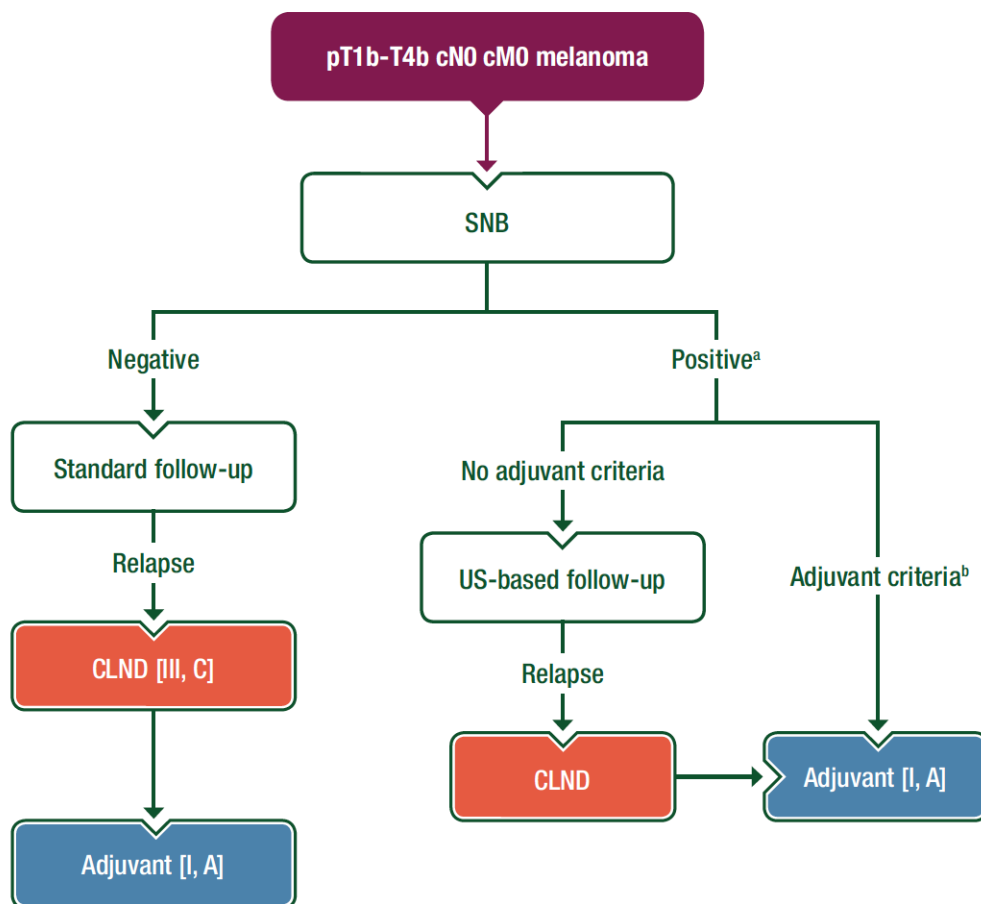


Рисунок 1. Алгоритм лікування I-III стадії меланоми

а Для пацієнтів з позитивними СЛВ уникнення ПЛД виправдано на основі результатів досліджень MSLT-II та DeCOG-SLT. В обох дослідженнях, MSLT-II та DeCOG-SLT, контрольна група перебувала не під стандартним спостереженням, а під наглядом з виконанням УЗД, що має бути стратегією, запропонованою пацієнту [I, A].

б Будь ласка, зверніться до основного тексту для обговорення критеріїв призначення ад'ювантного лікування.

Скорочення: CLND - повна регіонарна лімфодисекція; DeCOG-SLT - дослідження з селективної лімфаденектомії німецької Дерматологічної кооперативної онкологічної групи; MSLT - багатоцентрове дослідження з вивчення селективної лімфаденектомії; SNB - сторожовий лімфатичний вузол; SNB - біопсія сторожових лімфатичних вузлів; US - УЗД.

Профілактична лімфодисекція або первинне профілактичне опромінення регіонарних лімфовузлів не повинно проводитись [II, B] [21–24]. Знову таки, радикальна променева терапія у самотійному режимі може обговорюватись у (рідкісних) паліативних випадках.

БСЛВ рекомендована для точного стадіювання меланоми категорії pT1b або вище згідно 8-ої редакції класифікації AJCC, тобто пухлин товщиною $> 0,8$ мм або з товщиною $< 0,8$ мм з виразкуванням [II, B] [25]. БСЛВ не рекомендується при меланомах pT1a [26].

У багатоцентровому дослідженні з вивчення селективної лімфаденектомії I (MSLT-I), не було суттєвої різниці, пов'язаної з лікуванням, між ШВ з БСЛВ та ШВ із спостереженням за ЛВ відносно 10-річної, специфічної для меланоми, виживаності у пацієнтів із середньою товщиною меланоми та товстими первинними меланомами [27]. Підгруповий аналіз, що викликає критичні зауваження, відзначив суттєву перевагу для пацієнтів з позитивними вузлами у групі БСЛВ порівняно з пацієнтами з позитивними вузлами у групі спостереження. Проте, ані хибнопозитивні негативні пацієнти або хибнопозитивні результати СЛВ не були враховані. Інший статистичний метод був застосований для проміжних даних, проте, він не проходив зовнішньої перевірки [28, 29]. Підводячи підсумок, MSLT-I підтвердило цінність БСЛВ для стадіювання, проте, не показав жодної однозначної переваги цієї процедури відносно виживаності. Тому БСЛВ не слід розглядати як терапевтичну процедуру.

Коментар робочої групи: Виконання БСЛВ в Україні обмежено у зв'язку з недостатньою кількістю необхідного обладнання. Наразі для детекції сторожового лімфатичного вузла використовуються радіонуклідний метод з введенням технецію та визначення СЛВ за допомогою спеціального барвника - індоцианіна зеленого.

Незважаючи на обмежене виконання БСЛВ в Україні пацієнти з меланомою товщиною $\geq 0,8$ мм або з товщиною $< 0,8$ мм з виразкуванням повинні бути проінформовані про необхідність виконання БСЛВ з метою уточнення стадії захворювання та визначення показів до ад'ювантної терапії.

БСЛВ має здійснюватися лише у спеціалізованих центрах [30].

Критерії якості для центрів, що виконують БСЛВ, є наступними [31]:

- У складних випадках рекомендується перегляд та порівняння гістологічних препаратів первинної пухлини з результатами БСЛВ.
- Гістологічна оцінка СЛВ відповідно до клітинної морфології та імунного профілю первинного вогнища.
- БСЛВ проводиться одночасно з повторним висіченням первинного вогнища в межах безпечних країв для уникнення модифікацій лімфовідтоку.

Коментар робочої групи: *Мається на увазі рубець після ексцизійної біопсії первинної пухлини або первинна меланома після інцизійної біопсії.*

- БСЛВ та повторне висічення проводиться досвідченою хірургічною командою.
- Маркування рубця під час консультації, бажано з фотофіксацією.
- Застосування однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ) у випадках невідомої локалізації СЛВ.

Пухлинне навантаження у СЛВ оцінювалось різними способами, і всі оціночні методи дійшли висновку, що це додає точності прогнозу [32, 33]. Найчастіше гістологи використовують метод встановлення максимального діаметру найбільшого ураження (МДНУ) згідно критеріїв Роттердам, затверджених та прийнятих Європейською організацією з дослідження та лікування раку (EORTC) [34–36]. Значення МДНУ 1 мм було використано як граничне в клінічних дослідженнях з ад'ювантного лікування. Тому, хоч формально, МДНУ не є частиною 8-ої редакції AJCC, рекомендується вносити критерій EORTC/Роттердам у звітність про пухлинне навантаження СЛВ.

Коментар робочої групи: *Дослідження СЛВ необхідно проводити в лабораторіях, що мають можливість проведення імуногістохімічного дослідження (ІГХ), оскільки це необхідно для виявлення мікрометастазів. Зрізи досліджених лімфатичних вузлів в парафінових блоках не повинні перевищувати 2-3 мм з подальшим проведенням серійних зрізів щонайменше на 3 рівнях. При виконанні серійних зрізів слід виконувати зрізи як для забарвлення гематоксиліном та еозином, так і для проведення ІГХ. Слід використовувати щонайменше 3 меланоцит-специфічні антитіла для підвищення вірогідності виявлення метастазу (SOX10 (SRY-box 10), S100, HMB-45, Melan A, тирозиназа, MITF (microphthalmia-associated transcription factor) тощо). Синаптична відповідь повинна включати локалізацію досліджених сторожових лімфатичних вузлів, кількість досліджених лімфатичних вузлів, кількість уражених СЛВ (параметр є обов'язковим), кількість метастатичних депозитів у лімфатичному вузлі, локалізація метастазу (метастазів), розмір найбільшого метастатичного депозиту, статус екстранодального розповсюдження, формування конгломератів лімфатичних вузлів тощо¹⁰.*

Повна лімфодисекція (ПЛД) для пацієнтів з позитивними сторожовими лімфатичними вузлами була донедавна стандартом лікування. Проведені за MSLT-I дослідження MSLT-II та дослідження з селективної лімфаденектомії німецької Дерматологічної кооперативної онкологічної групи (DeCOG-SLT) аналізували проведення рутинної ПЛД для захворювання з позитивними СЛВ. В обох дослідженнях не повідомлялося про вплив на виживаність ранньої ПЛД в порівнянні зі спостереженням за лімфатичними вузлами з періодичним УЗД басейну з позитивними СЛВ [37, 38]. ПЛД надає додаткову інформацію для

стадіювання, адже 15–20% пацієнтів з позитивними СЛВ мають ураження несторожових лімфатичних вузлів. Однак підвищення стадії визначається навіть рідше, приблизно у 6% випадків. Тому, зважаючи на ускладнення рутинного застосування ПЛД, дану практику більше не можна рекомендувати [I, E] [39–41].

У випадку ізольованих локорегіонарних клінічно визначених (макроскопічних, несторожових) метастазів у ЛВ показано виконання ПЛД [III, C]; видалення окремих уражених пухлиною ЛВ є недостатнім [42].

Коментар робочої групи: При наявності клінічно визначених метастазів (макрометастазів) в паховій ділянці та за відсутності ознак ураження здухвинних ЛВ на КТ або ПЕТ/КТ (опціонально) виконання пахової лімфодисекції є достатнім. Якщо на КТ або ПЕТ/КТ є ознаки ураження здухвинних ЛВ, необхідно виконання пахово-здухвинної лімфодисекції.

При ураженні аксиллярних ЛВ виконують аксиллярну лімфодисекцію з включенням I-III рівнів ЛВ.

При ураженні шийних ЛВ рекомендується виконання модифікованої радикальної лімфодисекції. Паротидектомію слід проводити лише за наявності ознак ураження привушної слинної залози⁹.

Після проведення ПЛД може бути рекомендована ПТ, якщо вражено 4 і більше ЛВ, є екстракапсулярне розповсюдження пухлини, розмір ураженого ЛВ > 3 см, що підвищує локальний контроль, проте не впливає на ЗВ¹⁵.

Проте, перед проведенням додаткового агресивного місцевого хірургічного втручання необхідно провести детальне обстеження, яке включає методи візуалізації з високою роздільною здатністю, такі як ПЕТ, КТ або МРТ, для виключення віддалених метастазів [III, B] [6]. Наявність віддаленого метастатичного розповсюдження буде виключати хірургічне лікування та стане показом для системної терапії пацієнта (див. нижче).

Транзитні метастази.

Пацієнти з резектабельними сателітними або транзитними метастазами можуть бути кандидатами для хірургічного лікування, хоча поява високоефективної системної терапії зараз змінює такий підхід, бо він асоціюється з ризиком швидкого прогресування, що ставить під загрозу довгострокову користь від системної терапії.

Коментар робочої групи: Пацієнти з ТМ мають високий ризик як локорегіонарного, так системного метастатичного розповсюдження, тому для оцінки розповсюженості захворювання перевагу слід надавати ПЕТ-КТ, хоча застосування цього методу в Україні обмежено у зв'язку з відсутністю необхідного обладнання⁹.

Нерезектабельні сателітні ТМ або неоперабельні первинні пухлини кінцівок без додаткових метастазів можуть лікуватися ізольованою перфузією кінцівки з використанням мелфалану та/або фактора некрозу пухлини альфа [III, C].

Коментар робочої групи: *Фактор некрозу пухлини альфа не зареєстрований в Україні, крім того, наявні технічні можливості не дозволяють контролювати його викид в загальне коло кровообігу, тому ізольована перфузія кінцівки може бути виконана лише з використанням мелфалану.*

Альтернативно, талімоген лагерпарепвек (T-VEC) показав покращений тривалий рівень відповіді на лікування порівняно з підшкірним введенням гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактору, особливо у пацієнтів з меланомою стадії IIIB/C, IVM1a (7-ма редакція AJCC [43]) [44] [I, B].

Коментар робочої групи: *станом на 01.04.2023 онколітичний віропрепарат з міжнародною непатентованою назвою талімоген лагерпарепвек (T-VEC) в Україні не зареєстровано.*

Застосування цих місцевих процедур повинно бути ретельно зважено проти системного лікування аби не зменшувати шанси на надання довгострокової переваги.

Такі місцеві методи лікування потребують великих операцій або досвіду використання онколітичних вірусів, і тому їх необхідно використовувати у досвідчених центрах. Оскільки дані про їх ефективність менш вивчені, променева терапія, електрохіміотерапія, застосування лазерного опромінення діоксидом вуглецю (CO₂) або інша внутрішньопухлинна терапія можуть бути запропоновані в рамках клінічних випробувань [V, D] [16, 45–47].

Коментар робочої групи: *Пацієнти з повністю резектованими сателітними та ТМ ознак без метастатичного ураження ЛВ належать до високого ризику відносно подальшого рецидиву та смерті від меланому, подібного до ризику рецидиву та смерті для інших категорій III стадії, при якій показана ад'ювантна терапія. Тому ад'ювантна терапія може бути розглянута і для цієї категорії хворих⁹.*

Ад'ювантна променева терапія.

Ад'ювантна ПТ для місцевого контролю пухлини може розглядатися у випадках неадекватних країв резекції злоякісного лентіго, резекції R1 (мікроскопічна пухлина в краях) метастазів меланому (лише коли повторна хірургія є неадекватною) або після резекції об'ємного новоутворення [III, B]. Проспективне рандомізоване дослідження показало, що ад'ювантне опромінення після лімфодисекції зменшує ризик рецидиву в полі опромінення на 50%, проте, не впливає на безрецидивну виживаність (БРВ) та загальну виживаність (ЗВ) [46]. Оскільки місцевий контроль рідко є лікувальною метою при меланомі, ПТ

в рутинній практиці більше не може бути рекомендована в ад'ювантному режимі [III, D]. Це все ще можна обговорювати у специфічних випадках, коли місцевий контроль є критичним, наприклад при меланомі голови та шиї.

Ад'ювантна системна терапія.

Багато клінічних випробувань з якісним дизайном досліджували вплив ад'ювантної терапії у пацієнтів з первинною меланомою високого ризику (стадія ІВ/С) або з повністю видаленими метастазами в ЛВ (стадія ІІІ).

Інтерферон альфа.

Численні проспективні рандомізовані дослідження вивчали ад'ювантне лікування низькими, середніми та високими дозами інтерферону альфа (IFN- α) [49, 50].

Мета-аналіз 14 рандомізованих контрольованих досліджень, що вивчав ад'ювантну терапію IFN- α за участю 8122 пацієнтів, показав статистично значуще абсолютне покращення виживаності без ознак захворювання (ВБОЗ) (відношення ризиків (ВР) 0,82) та ЗВ (ВР 0,89) [I, C], без чітких вказівок на конкретну дозу або тривалість лікування і ціною значної токсичності [51].

Зважаючи на останні досягнення в ад'ювантній терапії (див. нижче), IFN- α не може більше пропонуватися в рутинній практиці в ад'ювантному режимі. Його використання може обмежуватись певними обставинами, такими, як пацієнти з ІС стадією первинної меланоми [52] та там, де схвалені нові ліки недоступні.

Коментар робочої групи: Зважаючи на відсутність державних закупівель сучасних препаратів для лікування меланоми (таргетної та анти-PD1 імунотерапії) з пацієнтами може бути обговорено питання щодо лікування IFN- α . Проте, пацієнт повинен бути проінформований про сучасні методи ад'ювантної терапії, а також, що інтерферонотерапія призводить до збільшення 5- та 10 річної ЗВ на 3 та 2,8% відповідно¹¹.

Анти-цитотоксичний Т-лімфоцит-асоційований антиген 4.

Тривала терапія іпіліумабом, моноклональним антитілом, що блокує цитотоксичний Т-лімфоцит-асоційований антиген 4 (CTLA-4) та сприяє праймуванню Т-клітин проти пухлинних клітин, призвело до покращення БРВ (ВР 0,75; середня БРВ 26,1 місяця проти 17,1 місяця, з 3-річними показниками БРВ 46,5% проти 34,8%, P=0,0013) у ад'ювантному режимі в порівнянні з плацебо у дослідженні EORTC 18071 [53]. Показник 5-річної ЗВ становив 65,4% у групі іпіліумабу порівняно з 54,4% у групі плацебо (ВР смерті, 0,72; 95,1% довірчий інтервал (ДІ) 0,58-0,88; P=0.001). На відміну від результатів з IFN- α користь також спостерігалася для N1b стадії та вище. Однак схема лікування, 10 мг/кг кожні 3 тижні чотири дози, потім кожні 3 місяці до 3 років, була асоційована з низкою важких та деякими тривалими несприятливими реакціями, включаючи коліт та ендокринопатії. Через профіль токсичності анти-CTLA-4, кращими лікувальними опціями є ад'ювантна терапія проти рецепторів

програмованої смерті клітин 1 (анти-PD-1) або дабрафенібом/траметинібом [I, A] [54]. Іпіліумаб не був схвалений до використання в ад'ювантному режимі в Європейському союзі Європейським Агентством з лікарських засобів (ЕМА).

Коментар робочої групи: станом на 01.04.2023 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою Іпіліумаб в Україні не зареєстровано.

Анти-PD-1.

Ад'ювантна терапія анти-PD-1 препаратом ніволумаб нещодавно показала достовірну перевагу у БРВ для ІІВ/С, ІV стадій (AJCC 7-ма редакція; [43]) резектованої меланоми порівняно з ад'ювантним високодозовим іпіліумабом з БРВ ВР 0,66, 70% пацієнтів без рецидиву проти 60% через 12 місяців, 66% проти 53% через 18 місяців і 63% проти 50% через 24 місяці відповідно [55]. БРВ ВР чітко прослідковується у підгрупах стадій 0,68 для ІІВ, 0,68 для ІІС та 0,66 для М1а/М1b [55]. Крім того, ад'ювантна терапія ніволумабом мала значно менше побічних ефектів 3/4 ступеню порівняно з дуже токсичними високими дозами іпіліумабу: 14,4% проти 45,9% відповідно [56].

Коментар робочої групи: станом на 01.04.2023 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою ніволумаб в Україні не зареєстровано.

Крім того, пембролізумаб оцінено проти плацебо для стадій ІІА (СЛВ > 1 мм), В і С (без ТМ) в рамках випробування EORTC 1325 [57]. При медіані спостереження 15 місяців, пембролізумаб асоціювався з достовірно більшою БРВ ніж плацебо у загальній популяції, яка має намір лікуватись [1-річний показник БРВ склав 75,4% (95% ДІ 71,3–78,9) проти 61,0% (95% ДІ 56,5–65,1); ВР для рецидиву або смерті, 0,57; 98,4% ДІ 0,43–0,74; P <0,001].

Дані щодо ЗВ наразі недоступні для ніволумабу або пембролізумабу.

Базуючись на даних БРВ та незважаючи на відсутність даних щодо ЗВ, ЕМА схвалила ніволумаб [I, A; ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) v1.1 score: A] та пембролізумаб [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: A] у ад'ювантному режимі в серпні та грудні 2018 року відповідно [див. Таблицю 3 (58–70)].

Таблиця 3. Нові варіанти/покази лікування меланоми (за рекомендаціями робочої групи ESMO-MCBS)^a

Варіант терапії	Покази до лікування	Клінічне дослідження	Контрольна група	Абсолютне підвищення виживаності	ВР (95% ДІ)	Якість життя/токсичність	Оцінка ESM O-MC BS
Ніволумаб з іпіліумабом	Перша лінія при поширеній або метастатичній меланомі	Фаза 3 Застосування ніволумабу або ніволумабу з іпіліумабом у порівнянні з монотерапією іпіліумабом у попередньо нелікованих пацієнтів із запущеною стадією меланоми (CheckMate 067) [58, 59] Фаза III NCT01844505	Іпіліумаб ВБПЗ: 2,9 місяці ЗВ: 19,9 місяців 3-річна ЗВ: 34%	ВБПЗ підвищення: 8,6 місяців ЗВ підвищення: 24%	ВБПЗ ВР: 0.42 (0.35-0.51) ЗВ ВР: 0.55 (0.44-0.68)		4 (форма 2а)
Ніволумаб	Перша лінія при поширеній або метастатичній меланомі	Фаза 3 Застосування ніволумабу або ніволумабу з іпіліумабом у порівнянні з монотерапією іпіліумабом у попередньо нелікованих пацієнтів із запущеною стадією меланоми (CheckMate 067) [58, 59]	Іпіліумаб ВБПЗ: 2,9 місяці ЗВ: 19,9 місяців 3-річна ЗВ: 34%	ВБПЗ підвищення: 4 місяці ЗВ підвищення: 17.7 місяців 3-річна ЗВ підвищення: 18%	ВБПЗ ВР 0.53 (0.44-0.64) ЗВ ВР: 0.65 (0.53-0.79)		4 (форма 2а)

Варіант терапії	Покази до лікування	Клінічне дослідження	Контрольна група	Абсолютне підвищення виживаності	ВР (95% ДІ)	Якість життя/токсичність	Оцінка ESM O-MC BS
		Фаза III NCT01844505					
Кобіметиніб з вемурафенібом	Перша лінія при нерезектабельній або метастатичній меланомі при наявності мутації BRAF V600E	Застосування вемурафенібу у порівнянні з комбінацією вемурафенібу з кобіметинібом у пацієнтів із метастатичною меланомою [60] Фаза III NCT01689519	Вемурафеніб + + плацебо ВБПЗ: 7,2 місяці ЗВ: 17,4 місяці	ВБПЗ підвищення: 5.1 місяців ЗВ підвищення: 4,9 місяців	ВБПЗ ВР 0.58 (0.46-0.72) ЗВ ВР: 0.70 (0.55-0.90)	на 9% редуція раку шкіри	4 (форма 2a)
Іпіліумаб	Ад'ювантна терапія III стадії меланоми	Вивчення ефективності застосування іпіліумабу у порівнянні з плацебо для попередження виникнення рецидиву у пацієнтів із III стадією меланоми високого ризику після	Плацебо ЗВ: 54,4%	Первинні результати 5-річної ВБОЗ ЗВ підвищення: 11%	ЗВ ВР: 0.76 (0.64-0.89)		A (форма 1)

Варіант терапії	Покази до лікування	Клінічне дослідження	Контрольна група	Абсолютне підвищення виживаності	ВР (95% ДІ)	Якість життя/токсичність	Оцінка ESM O-MC BS
		радикальної хірургічної резекції [53] Фаза III NCT00636168					
Траметиніб з дабрафенібом	Перша лінія нерезектабельної або метастатичної меланоми при наявності мутації BRAF V600 після радикальної хірургічної резекції	Застосування дабрафенібу з траметинібом у порівнянні з монотерапією вемурафенібом у пацієнтів із нерезектабельною або метастатичною шкірною меланомою та позитивною мутацією BRAF V600 E/K [61] Фаза III NCT01597908	Вемурафеніб ВБПЗ: 7,3 місяці 1-річна ЗВ: 65%	ВБПЗ підвищення: 4,1 місяці ЗВ підвищення: 1-річна виживаність: 7%	ВБПЗ ВР: 0.56 (0.46-0.69) ЗВ ВР: 0.69 (0.53-0.89)	на 17% редуція раку шкіри	4 (форма 2b)
Дабрафеніб у комбінації з траметинібом	Ад'ювантне лікування меланоми після хірургічної резекції при наявності мутації BRAF V600	Дабрафеніб у комбінації з траметинібом при ад'ювантній терапії меланоми високого ризику з	Плацебо БРВ: 16,6 місяців 3-річна БРВ: 39%	БРВ підвищення: 29,7 місяців 3-річна БРВ підвищення: 19%	БРВ ВР: 0.47 (0.39-0.58)		A (форма 1)

Варіант терапії	Покази до лікування	Клінічне дослідження	Контрольна група	Абсолютне підвищення виживаності	ВР (95% ДІ)	Якість життя/токсичність	Оцінка ESM O-MS BS
		позитивною мутацією BRAF V600 (COMBI-AD) [62, 63]					
Монотерапія траметині бом	Нерезектабельна або метастатична меланома з мутацією BRAF V600E/K	GSK1120212 у порівнянні з стандартною хімотерапією при лікуванні запущеної або метастатичної меланоми з позитивною мутацією BRAF V600E/K	Дакарбазин або паклітаксел ВБПЗ (дозволено кросовер): 1,5 місяці	ВБПЗ підвищення: 3.3 місяці	ВБПХ ВР: 0.45 (0.33-0.63) ЗВ ВР: не достовірний	Якість життя покращено	4 (форма 2b)
Пембролізумаб	Ад'ювантна терапія у дорослих з III стадією меланоми та ураженням лімфатичних вузлів після радикальної хірургічної резекції	Застосування пембролізумабу (МК-3475) у порівнянні з плацебо після радикальної хірургічної резекції у пацієнтів із III стадією меланоми високого ризику (МК-3475-054/1325-MG/KEYNOTE-054) [57]	Плацебо 1-річна БРВ: 61%	1-річна БРВ підвищення: 14,4%	БРВ ВР 0.57 (0.43-0.74)		A (форма 1)

Варіант терапії	Покази до лікування	Клінічне дослідження	Контрольна група	Абсолютне підвищення виживаності	ВР (95% ДІ)	Якість життя/токсичність	Оцінка ESM O-MS BS
		Фаза III NCT02362594					
Ніволумаб	Дорослі пацієнти з III/С або IV стадією меланоми після радикальної хірургічної резекції	Вивчення ефективності застосування ніволумабу у порівнянні з іпіліумабом для попередження виникнення рецидиву у пацієнтів із III/с або IV стадією меланоми після радикальної хірургічної резекції (CheckMate 238) [56] Фаза III NCT02388906	Іпілімумаб 10 мг/кг 1-річна БРВ: 60,8%	1-річна БРВ підвищення: 9,7%	БРВ ВР: 0.66 (0.53-0.81)		A (форма 1)

Варіант терапії	Покази до лікування	Клінічне дослідження	Контрольна група	Абсолютне підвищення виживаності	ВР (95% ДІ)	Якість життя/токсичність	Оцінка ESMO-MCBS
Бініметиніб у комбінації з енкарафенібом	Дорослі пацієнти з нерезектабельною або метастатичною меланомою та позитивною мутацією BRAF V600	Застосування комбінації LGX818 з MEK162 у порівнянні з вемурафенібом або монотерапією LGX818 у пацієнтів з BRAF-мутантною меланомою [68, 69] Фаза III NCT01909453	Вемурафеніб ВБПЗ: 7,3 місяці ЗВ: 16,9 місяці	ВБПЗ: 7,6 місяців ЗВ: 16,7 місяців	ВБПЗ ВР 0.51 (0.39-0.67) ЗВ ВР: 0.61 (0.47-0.79)	Легша терапія – пов'язана небажані явища 3 та 4 ступеня 14,4% проти 45,9%	4 (форма 2a)

a Затверджено ЕМА у січні 2016 року

b Версія 1.1 документу ESMO-MCBS [70]. Оцінки були порашовані робочою групою ESMO-MCBS та затверджені Комітетом ESMO з розробки рекомендацій.

Таргетна терапія

Нещодавно також повідомлялося про ефективність ад'ювантної таргетної терапії. Дослідження BRIM8 аналізувало монотерапію вемурафенібом проти плацебо для стадії ІС та ІІІ (AJCC 7-ма редакція [43]) меланоми після повної хірургічної резекції. Дослідження не досягло первинної кінцевої точки ВБОЗ [71]. Тому монотерапію інгібіторами BRAF (BRAFi) не можна рекомендувати в якості ад'ювантного лікування меланоми.

Однак, дослідження COMBI-AD аналізувало комбіновану терапію дабрафенібом/траметинібом порівняно з двома плацебо при повністю резектованій меланомі високого ризику ІІІА (з діаметром метастазів у ЛВ > 1 мм), ІІВ або ІІС стадії (7-ма редакція AJCC [43]). Це дослідження показало достовірне покращення показника БРВ: 58% проти 39% через 3 роки (ВР для рецидиву або смерті, 0,47; 95% ДІ 0,39-0,58; P < 0,001), а також поліпшену ЗВ: 86% проти 77% (ВР для смерті, 0,57; 95% ДІ 0,42–0,79; P=0,0006) [I, A] [62]. Значення P для ЗВ ВР (0,0006), повідомлене Long та ін. [62], не відповідають визначеній межі (0,000019). Комбінація дабрафенібуму та траметинібуму є одним із стандартів ад'ювантного лікування BRAF-мутованої меланоми та була схвалена ЕМА для ад'ювантного лікування меланоми у серпні 2018 року [I, A; Оцінка ESMO-MCBS v1.1 score: A] (див. Таблицю 3).

Підсумок рекомендацій з ад'ювантної терапії.

Таблиця 4 узагальнює результати ключових випробувань з ад'ювантної терапії.

Таблиця 4. Короткий опис критеріїв відповідності підгруп стадій та даних ефективності БРВ для ад'ювантних досліджень

Дослідження	Дизайн	Стадія AJCC 7-ма редакція (всі пацієнти БОЗ)				
		IIС	IIА	IIВ	IIС	IV
EORTC 18071 [53]	Іпілімумаб 10 мг/кг проти плацебо		СЛВ >1 мм ВР 0,98	ВР 0,75	ВР 1,00, 1–3 ЛВ ВР 0,48, 4 ЛВ	
EORTC 1325 [57]	Пембролізумаб проти плацебо		СЛВ >1 мм ВР 0,38	ВР 0,58	ВР 0,58	
CheckMate 238 [55, 56]	Іпілімумаб 10 мг/кг проти ніволумабу			ВР 0,68	ВР 0,68	ВР 0,66 M1a,b ВР 0,78 M1c
BRIM8 [71]	Вемурафеніб проти плацебо	ВР 0.0 НВ	СЛВ >1 мм ВР 0,52	ВР 0,63	ВР 0,8	
COMBI-AD [62]	Дабрафеніб/траметиніб проти плацебо		СЛВ >1 мм ВР 0,44	ВР 0,50	ВР 0,45	

Примітка: Усі досліджень, що включали пацієнтів стадії IIIА, вимагали мінімального діаметра СЛВ 1 мм. Усі пацієнти III стадії, включені до цих

досліджень, мали радикальну лімфодисекцію. AJCC, Американський об'єднаний комітет з питань раку; EORTC, Європейська організація з дослідження та лікування раку; ВР, відношення ризиків; ЛВ, лімфатичний вузол; НВ, не встановлено; БОЗ, немає ознак захворювання; БРВ, безрецидивна виживаність; СЛВ, сторожовий лімфатичний вузол.

Наявні на даний момент дані встановлюють, що як блокада PD-1, так і дабрафеніб/траметиніб, рекомендовані як варіанти ад'ювантної терапії для стадії IIIA (СЛВ > 1 мм), В і С для BRAF-мутованої меланоми. Деякі з поточних схвалень включають усі стадії III, незалежно від депозиту СЛВ. Рішення про лікування IIIA стадії з СЛВ <1 мм слід приймати індивідуально, враховуючи точний прогноз пацієнта. Цей процес прийняття рішення буде детально обговорюватися у майбутній публікації "ESMO Consensus Conference Recommendations on Melanoma".

Крім того, результати CheckMate 238 свідчать про те, що ніволумаб мав користь для IV стадії за відсутності ознак захворювання (ВОЗ) схожу з отриманою для III стадії, що робить це варіантом для даної популяції пацієнтів [56]. Комбінація ніволумабу з іпіліумабом показала дуже перспективну клінічну активність у порівнянні з ніволумабом при IV стадії у пацієнтів, що досягли ВОЗ за допомогою хірургії або променевої терапії [72] хоча із підвищеною токсичністю. Додаткова токсичність та нижча ефективність іпіліумабу не дозволяє його використання в ад'ювантному режимі.

У пацієнтів з геном BRAF дикого типу, блокада PD-1 є єдиним рекомендованим варіантом.

За відсутністю прямого порівняння ефективності дабрафеніб/траметиніб проти блокади PD-1, для BRAF-мутованої меланоми слід приймати індивідуальне рішення з пацієнтом щодо лікування, враховуючи профілі токсичності.

На відміну від початкового дослідження іпіліумабу у випробуванні EORTC 18071, ВР для БРВ є надійним та послідовним у різних підгрупах для PD-1-випробувань EORTC 1325 та CheckMate 238 та випробування дабрафеніб/траметиніб у COMBI-AD [62]. Це говорить про те, що користь від анти-PD-1 або дабрафеніб/траметиніб може бути подібною у нижчих, поки що неоціненних підгрупах, таких як деякі стадії II. Дійсно, ризик рецидиву для СЛВ-негативних рТ3b, рТ4a та рТ4b меланоми досить високий, смертність становить 20% через 10 років спостереження [12]. Тому таких пацієнтів слід вважати пріоритетними для клінічних випробувань з ад'ювантної терапії II стадії.

Коментар робочої групи: Зважаючи на те, що іпіліумаб та ніволумаб не зареєстровані в Україні, пацієнтам з метастатичним ураженням регіонарних лімфатичних вузлів, як визначених за допомогою БСЛВ з МДНУ більше 1 мм, так і визначених клінічно та/або за допомогою УЗД, КТ, ПЕТ/КТ (опціонально), в якості ад'ювантної терапії може бути запропонована імунотерапія

пембролізумабом або, за наявності позитивної BRAF-мутації, таргетна терапія дабрафенібом та траметинібом протягом 12 місяців.

Єдиною комбінацією BRAF- та MEK-інгібіторів, схваленою в якості ад'ювантної терапії меланоми III стадії, є дабрафеніб/траметиніб. Дві інші комбінації (вемурафеніб/кобіметиніб та енкарафеніб/бініметиніб) одержали схвалення лише для лікування IV стадії BRAF-мутованої меланоми^{9,12,4,5}.

Лікування поширеного/метастатичного захворювання

Хірургічне або аблятивне лікування резектабельної IV стадії

Деякі пацієнти IV стадії мають резектабельні олігометастази. Хоча значення хірургії або аблятивної променевої хірургії в таких клінічних умовах не було підтверджено в проспективних дослідженнях фази III, дані II фази доступні [73]. Хірургічне видалення або стереотаксичне опромінення локорегіонарного рецидиву або одиночного віддаленого метастазу слід розглядати у придатних пацієнтів [III, C]. Хірургія залишається варіантом лікування для певної групи пацієнтів, переважно в поєднанні з ад'ювантною системною терапією [див. Розділ про ад'ювантну системну терапію].

Системне лікування нерезектабельної III та IV стадій захворювання

Терапевтичний ландшафт для нерезектабельної III та IV стадії меланоми зазнав революційних змін завдяки імунотерапії та таргетній терапії. Обидві стратегії показали помітне покращення виживаності порівняно із хіміотерапією (ХТ). Незважаючи на прогрес у лікуванні розповсюдженої хвороби, багато питань залишаються без відповіді, а для більшості хворих на меланому прогноз залишається несприятливим. Тому включення в клінічні випробування залишається пріоритетом.

Коментар робочої групи: *Пацієнти повинні бути інформовані про можливість участі в клінічних дослідженнях при наявності їх в Україні.*

Алгоритми системного лікування IV стадії меланоми представлені на Рисунках 2–4 (також дивись Таблицю 5).

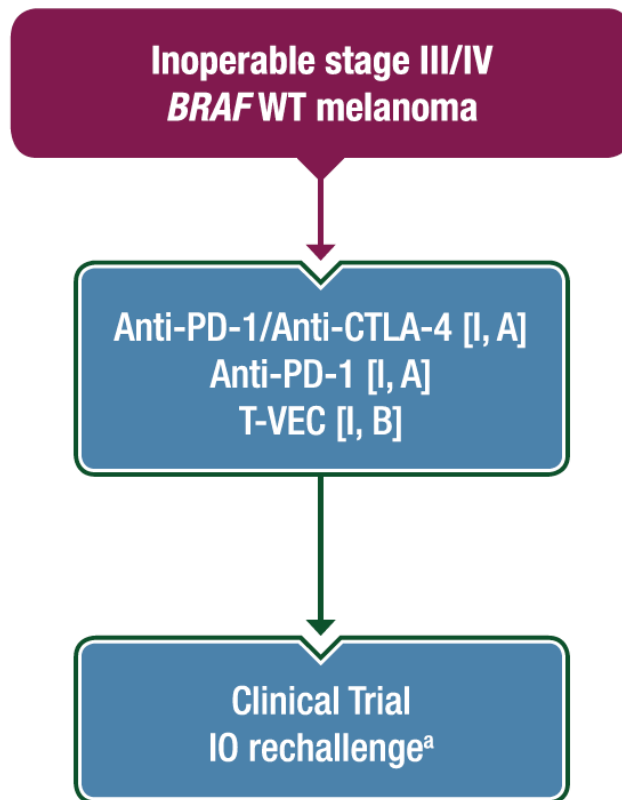


Рисунок 2. Алгоритм лікування меланоми III неоперабельної та IV стадії меланоми з геном BRAF дикого типу

а Повторне призначення ІО може бути у вигляді іпіліумабу, якщо раніше не застосовувався, ніволумабом або пембролізумабом, якщо була призначена інша лінія терапії після невдачі ІО [II, B], або іпіліумаб/ніволумаб, якщо вони раніше не застосовувались [IV, B]. Як описано в основному тексті, лікування незважаючи на прогресію може бути варіантом для окремих пацієнтів [IV, C].

Скорочення: CTLA-4 - цитотоксичний Т-лімфоцит-асоційований антиген 4; ІО - імуноонкологія; PD-1 - рецептор програмованої смерті клітин-1; T-VEC - талімоген лагерпарепвек; WT - дикий тип.

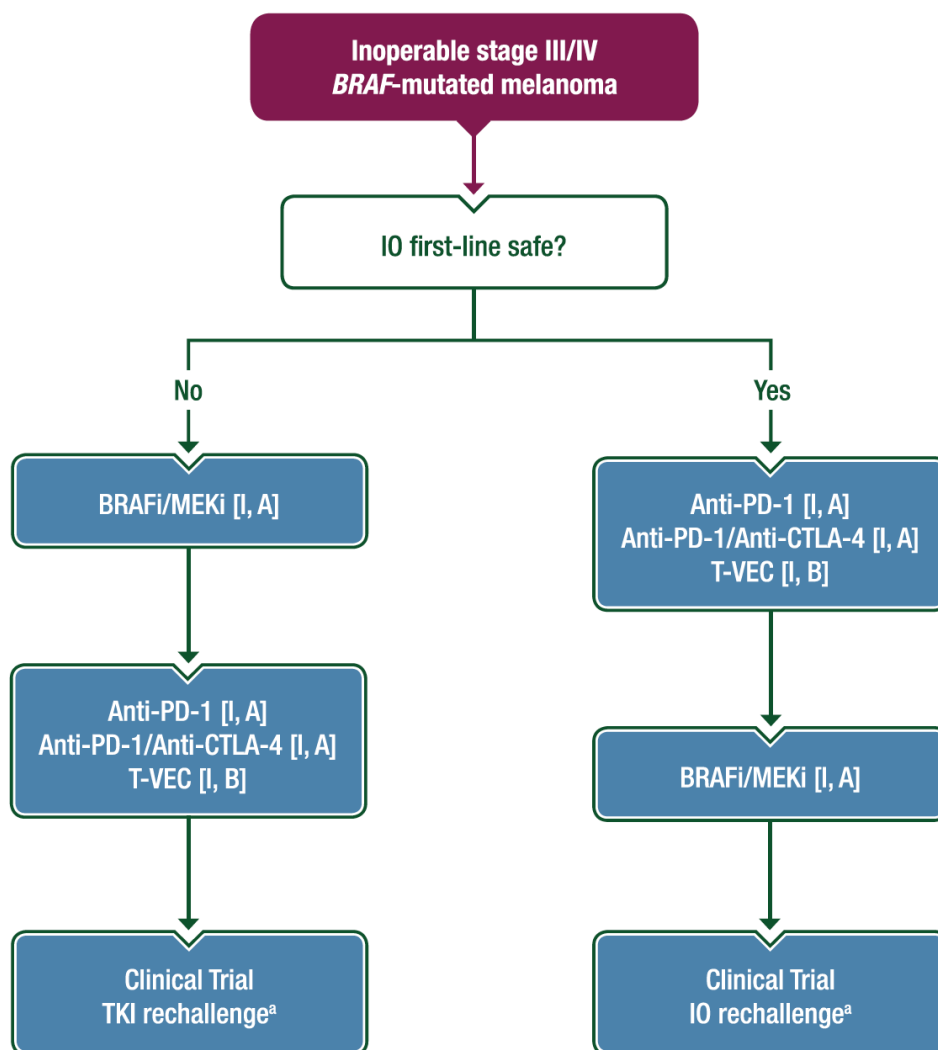


Рисунок 3. Алгоритм лікування меланоми III неоперабельної та IV стадії BRAF-мутованої меланоми

^a Повторне призначення ІО може бути у вигляді іпіліумабу, якщо раніше не застосовувався, ніволумабом або пембролізумабом, якщо була призначена інша лінія терапії після невдачі ІО [II, B], або іпіліумаб/ніволумаб, якщо вони раніше не застосовувались [IV, B]. Як описано в основному тексті, лікування незважаючи на прогресію може бути варіантом для окремих пацієнтів [IV, C].

Скорочення: BRAFi - BRAF-інгібітор, CTLA-4 - цитотоксичний Т-лімфоцит-асоційований антиген 4; ІО - імунонкологія; MEKi - MEK-інгібітор, PD-1 - рецептор програмованої смерті клітин-1; T-VEC - талімоген лагерапептек; TKI, -інгібітор тирозинкінази.

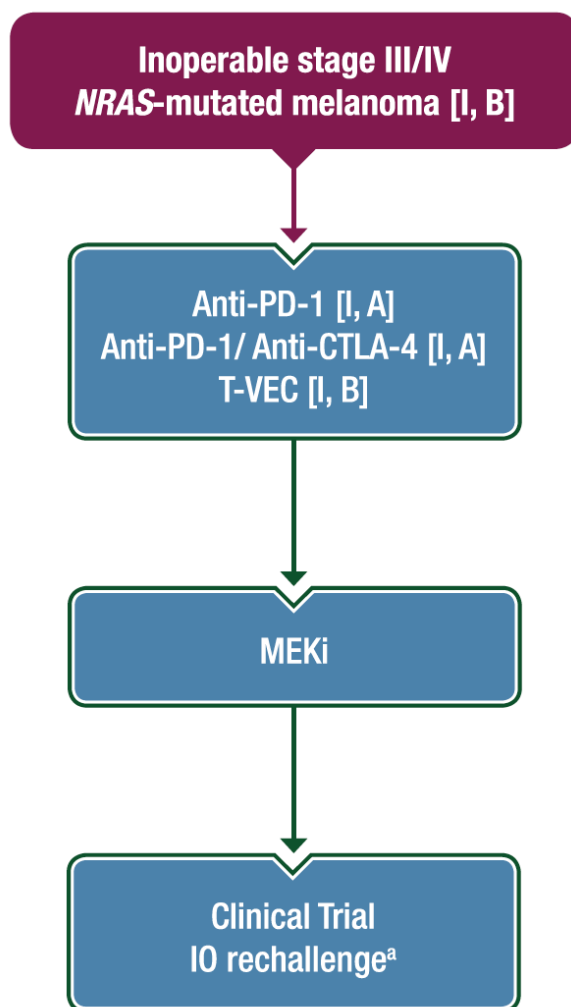


Рисунок 4. Алгоритм лікування меланоми III неоперабельної та IV стадії NRAS-мутованої меланоми

а Повторне призначення ІО може бути у вигляді іпіліумабу, якщо раніше не застосовувався, ніволумабом або пембролізумабом, якщо була призначена інша лінія терапії після невдачі ІО [II, B], або іпіліумаб/ніволумаб, якщо вони раніше не застосовувались [IV,B]. Як описано в основному тексті, лікування незважаючи на прогресію може бути варіантом для окремих пацієнтів [IV, C].

Скорочення: CTLA-4 - цитотоксичний Т-лімфоцит-асоційований антиген 4; ІО - імуноонкологія; MEKi - MEK-інгібітор, PD-1 - рецептор програмованої смерті клітин-1; T-VEC - талімоген лагерпарепвек.

Таблиця 5. Методи лікування метастазів меланоми

Локалізація метастазів, їх кількість	Лікувальна тактика ^а	Рівень рекомендації
Декілька транзитних метастазів (pTXN2cM0)	Хірургічне видалення T-VEC Опромінення, електрохіміотерапія	C C D
Численні транзитні метастази (>5, pTXN2cM0)	T-VEC Системна терапія ^б Хіміоперфузія кінцівки ^б	B C C

	Електрохіміотерапія	D
Локорегіонарні лімфовузли (pTxN1a, 2a, N3a)	Розглянути можливість адювантного лікування Розглянути можливість участі в клінічному дослідженні	A B
Локорегіонарні лімфовузли (pTxN1bN2b, N2c, 3)	Повне хірургічне видалення з адювантним лікуванням Опромінення у разі неповної резекції Розглянути можливість участі в клінічному дослідженні	A C
Солітарні метастази центральної нервової системи (pTxNxM1d)	Стереотаксичне опромінення ^б Системна терапія Нейрохірургічне видалення Розглянути можливість участі в клінічному дослідженні	B B C
Солітарний метастаз у легені, печінку, нирку чи інші органи (pTxNxM1)	Системна терапія ^б Хірургічне видалення Стереотаксичне опромінення Розглянути можливість участі в клінічному дослідженні	A C C
Численні метастази (pTxNxM1a-1c)	Системна терапія ^б Розглянути можливість участі в клінічному дослідженні	A
Кісткові метастази з больовим синдромом (pTxNxM1a-1c)	Променева терапія Кістково-модулюючі засоби Розглянути можливість участі в клінічному дослідженні	B C
а - методи лікування представлені в кращій послідовності б - ці методи лікування слід проводити в спеціалізованих центрах		

Терапія першої лінії

На даний час стандартною терапією першої лінії для нерезектабельної III/IV стадії є PD-1-блокатори (ніволумаб, пембролізумаб), PD-1-блокатор (ніволумаб) в комбінації з CTLA-4-блокатором (іпілімумаб) та на додаток для BRAF-V600-мутованої меланоми [II, B] BRAF-інгібітори (вемурафеніб, дабрафеніб,

енкорафеніб) в комбінації з МЕК-інгібіторами (кобіметиніб, траметиніб, бініметиніб) [60]. Для нерезектабельної ПІВ/С, ІVМ1а стадії (AJCC 7-ма редакція [43]) T-VEC також є лікувальною опцією [I, B] (дивись розділ “Транзитні метастази” вище).

Коментар робочої групи: станом на 01.04.2023 лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами: енкаорафеніб/бініметиніб та нілотиніб в Україні не зареєстровані.

Перевагу ніволумабу порівняно з ХТ дакарбазином (DTIC) продемонстровано для пацієнтів з меланою, що мають ген BRAF-дикого типу, у проспективному рандомізованому дослідженні CheckMate 066 з першої лінії терапії з ВР для смерті 0,42; 99,79% ДІ 0,25-0,73; $P < 0,001$ та з ВР для смерті або прогресії захворювання 0,43; 95% ДІ 0,34-0,56; $P < 0,001$ [I, A] [74]. Перевагу PD-1-блокаторів (ніволумабу, пемброліумабу) в порівнянні з іпіліумабом було показано в двох проспективних рандомізованих дослідженнях, CheckMate 067 та KEYNOTE 006 [58,75]. CheckMate 067 має ВР для смерті для ніволумабу проти іпіліумабу 0,65 ($P < 0,001$). KEYNOTE 006 має ВР для смерті для пемброліумабу кожні 2 тижні (10 мг/кг кожні 2 тижні) проти іпіліумабу 0,63 ($P < 0,001$) та ВР для смерті для пемброліумабу кожні 3 тижні (10 мг/кг кожні 3 тижні) проти іпіліумабу 0,69 ($P < 0,001$) [58,75]. Базуючись на цих дослідженнях, PD-1-блокатори наразі є стандартом лікування для всіх пацієнтів, незалежно від статусу BRAF, в якості першої лінії терапії [I, A].

Користь від додавання іпіліумабу до ніволумабу була оцінена в дослідженні CheckMate 067. Використання в групі комбінації ніволумабу та іпіліумабу призвело до збільшення кількості відповідей, тривалості відповіді, часу до наступної терапії, виживаності без прогресування захворювання (ВБПЗ) та ЗВ [58]. Ці числові відмінності зберігаються в оновлених даних з 4-річної виживаності [59]. Згідно дизайну, дві групи дослідження, що містять ніволумаб, не можуть бути порівняні через недостатню потужність дослідження. Незважаючи на те, що всі кінцеві точки чисельно свідчать про перевагу комбінації, збільшення ЗВ виглядає обмеженим і необхідні біомаркери для кращого відбору пацієнтів, що матимуть перевагу від призначення комбінованої терапії. PD-L1 є недосконалим біомаркером. Дійсно, аналіз кривої робочої характеристики (ROC-аналіз) показує, що PD-L1 лише незначно збагачує порівняний прогноз з випадковим призначенням, аргументуючи його обмежене значення площею під кривою (AUC) лише 0,56 (див. додаткову інформацію Рисунок S1, доступний в Annals of Oncology онлайн) [58].

Деякі клінічні параметри можуть бути цікавими біомаркерами для найбільшої користі від комбінації, включаючи безсимптомні метастази в головний мозок (МГМ), при якій продемонстровано покращення ВБПЗ та рівень відповіді $> 50\%$ (10 із 20) при комбінації порівняно з 21% (4 з 19) при монотерапії ніволумабом у хворих, що не отримували раніше лікування [II, A] [76], або підвищений рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ) з ВБПЗ/ЗВ ВР 0,69/0,73 на користь комбінації у

пацієнтів з ЛДГ > 2 від верхньої межі норми [58, 77], хоча свідчення останнього є слабкішим [III, B].

Тому поточні рішення щодо лікування базуються на декількох параметрах і повинні бути індивідуалізовані для пацієнта, коли йдеться про вибір між ніволумабом та комбінацією.

У випадку BRAF-мутованої меланоми додаткові лікувальні варіанти першої лінії забезпечуються пригніченням BRAF та MEK. Подвійна BRAF/MEK інгібіція має переваги перед монотерапією BRAF-інгібітором у відношенні рівня відповіді, ВПЗ та ЗВ [61, 78, 79]. Крім покращення ефективності, завдяки комбінації зменшуються побічні ефекти зі сторони шкіри, хоча MEK-інгібітори додають специфічної токсичності (наприклад, зі сторони м'язів, серця, очей). Терапію BRAF-інгібіторами (BRAFi) в монорежимі слід використовувати лише у випадках абсолютних протипоказів до MEK-інгібіторів (MEKi).

Рішення щодо вибору терапії першої лінії між таргетною терапією та імунотерапією на даний час вивчається в проспективних дослідженнях (SECOMBIT, NCT02631447) для визначення найкращої послідовності комбінації з точки зору ЗВ, первинної змінної ефективності.

Наразі немає прямого рандомізованого порівняння між цими підходами, але мета-аналіз свідчить про те, що, незважаючи на кращі результати протягом перших 12 місяців для таргетної терапії, пацієнти, що отримували імунотерапію можуть мати кращу виживаність через 1 рік [68, 80, 81]. Пацієнтам, яким імунотерапія може бути безпечно призначена протягом перших кількох місяців, наприклад, пацієнтам з пухлинами, що не прогресують дуже швидко і не загрожують безпосередньо важливому органу чи функції, в першу чергу слід розглянути імунотерапію, зберігаючи таргетну терапію для наступної лінії.

Коментар робочої групи: При виборі першої лінії терапії перевагу таргетній терапії надають в наступних випадках: високий рівень ЛДГ, високе пухлинне навантаження, агресивний перебіг хвороби, що залишить недостатньо часу для розвитку ефективної протипухлинної імунної відповіді⁴.

Якщо прогресія захворювання відбулась на фоні ад'ювантної терапії таргетними чи імунотерапевтичними препаратами або протягом перших 6 місяців після його закінчення, малоімовірно, що призначення того самого лікування буде ефективним; тому слід надавати перевагу альтернативним препаратам. При прогресуванні більше ніж через 6 місяців після закінчення ад'ювантного лікування можна розпочати лікування препаратом, який використовувався в ад'юванті або лікуватись альтернативним класом агентів¹².

Згідно з рекомендаціями ESMO при метастатичній меланомі перехід з таргетної на імунотерапію не повинен відбуватись за відсутності прогресії захворювання¹². В той же час NCCN дозволяє розглянути подібний перехід у пацієнтів з частковою відповіддю на проведене лікування при досягненні максимального терапевтичного ефекту, що визначається як відсутність регресії принаймі при 2 послідовних дослідженнях з 12-тижневим інтервалом⁵.

Пацієнтам, що прогресували на таргетній терапії в якості першої лінії та на імунотерапії в якості другої може бути повторно призначена таргетна терапія¹².

На даний час не рекомендовано припинення таргетної терапії з наступним спостереженням при досягненні повної, часткової відповіді або стабілізації поза межами клінічним досліджень. Критерії припинення імунотерапії метастатичної меланоми наступні: при досягненні повної відповіді: імунотерапія тривалістю не менше 6 місяців і двічі поспіль підтверджена повна відповідь методами візуалізації (перевага надається ПЕТ-КТ); при досягненні часткової відповіді та стабілізації: після 2 років терапії (як варіант, може обговорюватися після як мінімум 6 місяців імунотерапії і повній патоморфологічній / метаболічній відповіді).

Для NRAS-мутованої меланоми через обмежену ефективність MEKi [82], варіант імунотерапії в першій лінії ідентичний меланомі дикого типу і є першим вибором (див. Рисунок 4).

Для інших драйверів, таких як cKIT або NF1, застосування таргетної терапії має обмежену активність, а варіант імунотерапії в першій лінії ідентичний меланомі дикого типу також є першим вибором. В якості терапії другої лінії деякі специфічні мутації c-Kit припускають спробу лікування іматинібом або нілотинібом [83].

Кілька простих клінічних та лабораторних параметрів можуть слугувати предиктивними та прогностичними маркерами, такі як загальний стан (ЗС) згідно критеріїв Східної Кооперативної Онкологічної групи (ECOG), рівень ЛДГ та кількість уражених метастазами органів. Вони є негативними прогностичними та предиктивними маркерами як для таргетної, так і для імунотерапії [84–86].

Лікування поза прогресуванням.

Деякі ретроспективні дані показують, що продовження лікування поза прогресуванням може бути варіантом у окремих пацієнтів як для таргетної, так і для імунотерапії [87]. Важливими системними помилками, очікувані в цих аналізах, є прийняття рішення про лікування поза прогресуванням, пов'язане із загальним станом пацієнта. Наразі немає доступних рандомізованих даних.

Коментар робочої групи: *Необхідно пам'ятати, що при застосуванні імунотерапії у 7% хворих можуть спостерігатись явища атипової прогресії або псевдопрогресії¹³.*

Терапія другої лінії

Вибір другої лінії терапії залежить від стратегії, використаної в першій лінії, та мутаційного статусу захворювання. За наявності слід завжди розглядати клінічні випробування.

Для захворювання з геном BRAF дикого типу варіанти другої лінії дуже обмежені, і включення до клінічних випробувань та/або персоналізований підхід можуть бути обговорені. Якщо першою лінією терапії була монотерапія анти-

PD-1, іпіліумаб може бути варіантом лікування [II, B], так само, як і іпіліумаб/ніволумаб [IV, B] [88, 89]. У деяких випадках ХТ з DTIC або темозоломідом може розглядатись терапія переходу.

Для BRAF-мутованого захворювання доступні всі варіанти, прийнятні для меланоми дикого типу, з додаванням BRAFi/MEKi, якщо вони не були використані в першій лінії лікування. BRAFi/MEKi не слід використовувати занадто пізно в ході захворювання, адже клінічні параметри, асоційовані з прогресуванням захворювання, такі як ЛДГ, кількість уражених метастазами органів та ECOG ЗС, є сильними негативними прогностичними біомаркерами [I, A] [85].

При NRAS-мутованій меланомі, MEKi мають обмежену активність, забезпечуючи покращення ВБПЗ з медіаною ВБПЗ 2,8 місяців для бініметинібу порівняно з 1,5 для дакарбазину (ВР для ВБПЗ 0,62, $P < 0,001$) [82]. Пригнічення сKIT показало обмежену активність, хоча тестуються новіші та потужні інгібітори KIT [83]. За відсутності позитивних даних III фази досліджень інгібування KIT залишається варіантом у цій молекулярній підгрупі.

Наступні лінії терапії. Подальші лінії терапії не обґрунтовані на даний час. Клінічні випробування або повторне призначення лікування таргетною або імунотерапією може бути варіантом [90] (див. Рисунок 2). ХТ з DTIC або темозоломідом або іншими препаратами залишається альтернативою паліативною терапією або терапією переходу [II, C].

Лікування складних клінічних ситуацій: МГМ

Лікування МГМ є особливо складним, оскільки залучення головного мозку зазвичай свідчить про несприятливі результати для пацієнтів з меланою. Тому такі пацієнти потребують ретельної міждисциплінарної допомоги в спеціалізованих референтних центрах.

Останні дослідження підтвердили, що системні методи лікування, яким надають перевагу, таргетна терапія та імунотерапія, можуть бути безпечними і ефективно застосовуватись у пацієнтів з МГМ. Отже, існують чотири методи, що можуть бути розглянуті та застосовані в залежності від індивідуальних потреб: нейрохірургія, стереотаксична радіохірургія (СРХ), таргетна терапія комбінацією BRAFi/MEKi, а також імунотерапія. Необхідно уникати повного опромінення головного мозку (WBRT) там, де це можливо, через його недостатню ефективність та тривалу токсичність, що більше не виправдовується у світлі нових досягнень у ВБПЗ, отриманих завдяки комбінованій імунотерапії [91] (див. нижче). Оптимальна послідовність або комбінація цих методів не повністю визначена, проте, останні результати можуть допомогти у прийнятті рішень до тих пір, поки поточні клінічні випробування не дадуть остаточної відповіді.

Комбінована терапія дабрафенібом/траметинібом була досліджена у проспективному багатоцентровому мультикогортному відкритому клінічному дослідженні фази II (COMBI-MB) з хорошим ECOG ЗС 0 або 1 [92]. Рівень

відповіді 58% в безсимптомних нелікованих МГМ подібний до частоти відповідей в інших органах. Однак ВБПЗ з медіаною у 5,6 місяців здається коротшою за медіану ВБПЗ 11,0 місяців, повідомлену в COMBI-d [78].

Імуноterapia в монорежимі анти-PD-1 або іпіліумабом плюс ніволумабом досліджена у пацієнтів з МГМ. Результати свідчать на користь комбінації із загальним рівнем відповіді 46% у пацієнтів з безсимптомними МГМ, обґрунтованою тривалістю відповіді та ВБПЗ > 50% через 18 місяців [76, 93].

Коментар робочої групи: Ніволумаб та іпіліумаб не зареєстровані в Україні, тому не можуть бути використані в рутинній клінічній практиці, хоча використання комбінації цих препаратів є найбільш ефективним у хворих з безсимптомними МГМ.

Використання антиепілептичної терапії може бути безпечним під час проведення імунотерапії, проте призводить до підвищення концентрації та відповідно токсичності таргетних препаратів (крім леветірацетаму)¹².

Якщо у пацієнта існує необхідність в постійному прийомі кортикостероїдів (> 10 мг преднізолону або еквівалент) на початку системного лікування, тоді слід надати перевагу таргетній терапії перед імунотерапією¹².

Важливо, що критерії включення до цих випробувань жорсткі, що призвело до відбору пацієнтів із зниженим пухлинним навантаженням центральної нервової системи (ЦНС). Однак ці результати свідчать про перевагу комбінованої терапії іпіліумабом/ніволумабом в якості першої лінії також у безсимптомних пацієнтів з BRAF-мутованою меланомою [III, A]. Важливо відзначити, що ефективність комбінації іпіліумабу/ніволумабу здається нижчою у пацієнтів із симптоматичним МГМ і рівень інтракраніальних відповідей становить лише 22% [94] або 21% на обмеженій когорті пацієнтів [76].

Оскільки множинні сеанси СРХ можна поєднувати з системною таргетною або імунотерапією, рекомендований ретельний моніторинг захворювання за допомогою МРТ, щоб додати СРХ, коли це показано. Для пацієнтів з невеликою кількістю безсимптомних метастазів (<5-10), не об'ємною хворобою (<3 см) СРХ є терапією першого вибору. Інших пацієнтів слід спочатку розглянути щодо системного лікування, застосовуючи СРХ для лікування резистентних пухлинних вогнищ. Для пацієнтів, з невдалим ефектом системного лікування, СРХ можна розглядати як рятувальну терапію, якщо загальна кількість прогресуючих пухлинних вогнищ становить <5-10 та їх максимальний розмір <3 см. Перші реальні світові дані показують цікаві результати між СРХ та системним лікуванням [95]. Токсичність також повинна враховуватись під час прийняття рішення оскільки дані свідчать про підвищений ризик розвитку симптомного радіонекрозу при імунотерапії [96]. Місце СРХ у ландшафті системного лікування, що швидко розвивається, повинно бути визначено проспективно і кілька клінічних випробувань, зокрема випробування ABC-X (NCT03340129), тривають, щоб відповісти на ці питання.

Коментар робочої групи: При одночасному призначенні таргетної терапії та WBRT рекомендовано переривання лікування BRAF- та MEK-інгібіторами; під час проведення СРХ хворий може продовжувати прийом таргетних препаратів¹².

Після повної резекції МГМ або СРХ не рекомендується проведення WBRT, в той же час може бути розглянуто питання щодо СРХ після повної резекції МГМ¹².

Пацієнти з МГМ, у яких локальна терапія виявилася неефективною, або які мають неврологічні симптоми, що потребують призначення стероїдів, або з лептоменінгеальним захворюванням, нечасто відповідають на терапію іпіліумаб/ніволумаб [76, 94]. Цю популяцію можна лікувати за допомогою WBRT, навіть у разі лептоменінгеальної або дуже розповсюдженої хвороби, та системно BRAFi/MEKi BRAF-мутованих пацієнтів або темозоломідом хворих BRAF-дикого типу. Тим не менш, прогноз цієї популяції надзвичайно поганий, тому паліативна допомога повинна бути обговорена та підготовлена.

Короткий опис лікування МГМ наведено на Рисунку 5.

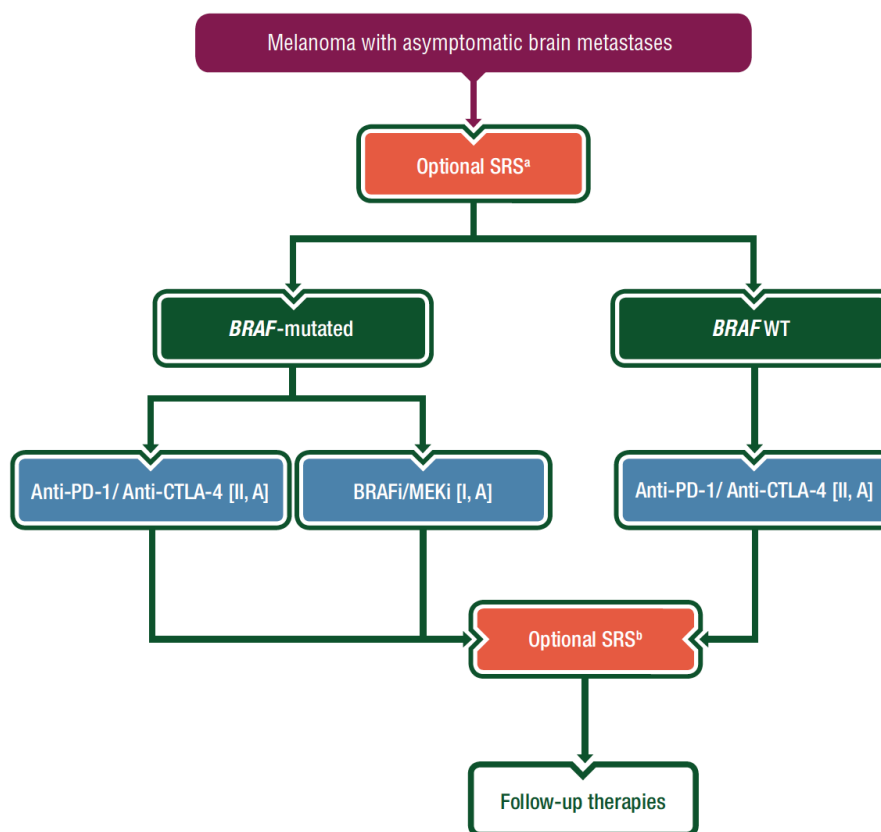


Рисунок 5. Алгоритм лікування безсимптомних метастазів в головний мозок (МГМ)

Цей алгоритм обмежений для безсимптомних МГМ. При наявності симптомних МГМ стратегія може бути значно змінена внаслідок використання стероїдів, що можуть уповільнити ефективність ІО, або через додаткові методи, такі як нейрохірургія. Цей алгоритм повинен бути адаптований до загального стану пацієнта, наприклад, прогресуючі вісцеральні метастази, що потребують системної терапії, або попередні лінії лікування, наприклад, розвиток МГМ під час ад'ювантного лікування, де може бути виправдана зміна системного лікування.

а Для пацієнтів з невеликою кількістю безсимптомних метастазів (<5-10), необ'ємною хворобою (<3 см), СРХ є варіантом першого лікування. Інших пацієнтів слід спочатку розглядати для системного лікування, зберігаючи СРХ для лікування уражень, що не відповідають на системну терапію.

б Для пацієнтів, які не пройшли системне лікування, СРХ можна розглядати як рятувальна терапія, якщо загальна кількість прогресуючих уражень <5-10 і їх максимальний розмір <3 см. Скорочення: BRAFi - BRAF-інгібітор, CTLA-4 - цитотоксичний Т-лімфоцит-асоційований антиген 4; ІО - імунонкологія; MEKi - MEK-інгібітор, PD-1 - рецептор програмованої смерті клітин-1; СРХ - стереотаксична радіохірургія; WT - дикий тип.

Управління токсичністю

Управління токсичністю системної терапії добре задокументовано. Хороші посилення існують як щодо імунотерапії [97], так і щодо інгібіторів мітоген-активованої протеїнкінази (МАРК) [98] (КРГ 1).

Коментар робочої групи: Клінічні настанови Європейського товариства медичної онкології щодо токсичних ускладнень імунотерапії перекладені на українську мову можна знайти за наступними посиланнями¹⁴:

[https://health-](https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/Onko_2_2020/Onko_2020_2_site_str_30_32.pdf)

[ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/Onko_2_2020/Onko_2020_2_site_str_30_32.pdf](https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/Onko_2_2020/Onko_2020_2_site_str_30_32.pdf)

[https://health-](https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/Onko_3_2020/Onko_2020_3_str_36_39.pdf)

[ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/Onko_3_2020/Onko_2020_3_str_36_39.pdf](https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/Onko_3_2020/Onko_2020_3_str_36_39.pdf)

Персоналізована медицина

Біомаркери, такі як мутації (BRAF, NRAS, c-Kit), вже є незамінними сьогодні для належного лікування розповсюдженої меланоми. Найближчим часом інші мутації та ТМВ можуть стати додатковими молекулярними предиктивними маркерами. Було визначено, що PD-L1 є недосконалим прогностичним біомаркером для імунотерапії. Визначення оптимального граничного значення при меланомі виявляється складним і, суворо оцінене належним ROC-аналізом [58], забарвлення PD-L1 має дуже малу прогностичну цінність з AUC 0,56 для іпілімумабу/ніволумабу та 0,57 лише для ніволумабу.

Автори передбачають, що алгоритми лікування для розповсюдженої меланоми можуть еволюціонувати в парадигмі прецизійної онкології, де таргетна та імунотерапія використовуються послідовно або одночасно відповідно до високо персоналізованої стратегії.

Подальше спостереження, довгострокові наслідки та виживаність

Пацієнтів з меланомою слід проінструктувати щодо уникнення сонячних опіків, тривалого незахищеного сонячного чи штучного ультрафіолетового опромінення, регулярних самообстежень шкіри та периферичних ЛВ [III, V]. Пацієнти повинні знати, що члени їх сімей мають підвищений ризик меланоми [III, V]. Не існує рекомендацій щодо генетичного тестування.

Під час подальшого спостереження пацієнтам проводять клінічний моніторинг з метою якнайшвидшого виявлення рецидиву та додаткових пухлин шкіри, особливо вторинних меланом [III, V] [6].

Однак ще необхідно з'ясувати, чи призводить така стратегія до покращення рівня виживаності, особливо в нову епоху системної терапії IV стадії захворювання. У восьми відсотків усіх пацієнтів з меланомою протягом 2 років після встановлення діагнозу розвивається вторинна меланома [99]. Пацієнти з меланомою також мають підвищений ризик інших пухлин шкіри. У 35% пацієнтів з LMM протягом 5 років розвивається ще одна шкірна злоякісна пухлина шкіри [48].

Наразі немає консенсусу щодо оптимальної схеми спостереження, застосування методів візуалізації та аналізів крові у пацієнтів з оперованою меланомою. Рекомендації варіюються від відвідування кожні 3 місяці, протягом перших 3 років і кожні 6-12 місяців після цього, до жодного планового спостереження. Автори заохочують консультації відповідних національних настанов. Інтервали

між клінічними візитами та візуалізаційними обстеженнями можуть бути адаптовані відповідно до індивідуальних ризиків та особистих потреб пацієнта [100].

Коментар робочої групи: *Пацієнти з меланою повинні бути інформовані про необхідність самоспостереження, яке включає огляд невусів, пальпацію рубця та периферичних ЛВ, а також необхідність планових оглядів у лікаря-онколога.*

Так як пацієнти з тонкою первинною меланою мають невеликий ризик рецидиву, використання звичайних методів візуалізації категорично не рекомендується для цієї групи хворих. У пацієнтів високого ризику, наприклад тих, у кого товсті первинні пухлини, або після лікування метастазів, УЗД ЛВ, КТ або ПЕТ/ПЕТ-КТ всього тіла може призвести до більш ранньої діагностики регіонарних або системних рецидивів [101]. Вплив рентгенологічних обстежень на виживаність досі не було продемонстровано [102]. Однак таргетна терапія та імунотерапія демонструють кращий ефект у пацієнтів з низьким пухлинним навантаженням, яке можна визначити за допомогою методів візуалізації з високою роздільною здатністю під час спостереження.

Коментар робочої групи: *Зазвичай в Україні пацієнтам пропонують наступну схему спостереження: на 1му році - 1 раз на 3 місяці, на 2-3 році - 1 раз на 6 місяців, на 4-5 році - 1 раз на рік.*

Хворим з I-II стадією захворювання необхідно наголосити на необхідності УЗД периферичних ЛВ, пацієнтам з III-IV стадією призначають КТ, ПЕТ/КТ (опціонально) та МРТ головного мозку під час кожного планового візиту до онколога.

Підвищення рівня сироваткового білка S100 має вищу специфічність щодо прогресування захворювання, ніж ЛДГ, і тому є найточнішим аналізом крові при спостереженні за пацієнтами з меланою [103], якщо взагалі рекомендується якийсь аналіз крові [IV, D].

Методологія

Ці Рекомендації з клінічної практики були розроблені відповідно до стандартних операційних процедур ESMO для розробки Рекомендацій з клінічної практики <http://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology>.

Відповідну літературу відібрали автори-експерти. Зведення рекомендацій наведено в Таблиці 6.

Таблиця 6. Підсумок рекомендацій

Діагностика та гістологія/молекулярна біологія

- Діагноз повинен ґрунтуватися на ексцизійній повношаровій біопсії з невеликим бічним відступом [V, A]
- Гістологічний висновок повинен містити принаймні інформацію про тип меланоми, актинічне пошкодження, максимальну вертикальну товщину в

міліметрах, інформацію про мітотичний індекс, наявність виразкування, наявність та ступінь регресії та чистоту країв резекції [II, A]

- Мутаційне тестування є обов'язковим у пацієнтів із резектабельною або нерезектабельною стадією III або IV і настійно рекомендується при резектованій хворобі стадії IIC високого ризику, але не для I стадії або IIA – IIB стадій [I, A]. Тестування BRAF є обов'язковим [I, A]

Стадіювання та оцінка ризику

- Фізикальне обстеження з особливою увагою до інших підозрілих пігментних уражень, сателітів пухлини, ТМ, регіонарних ЛВ та віддалених метастазів є обов'язковим. На вищих стадіях пухлини рекомендується УЗД, КТ та/або ПЕТ, щоб забезпечити належну оцінку пухлини [III, C]

Лікування локального/локорегіонарного захворювання

- Рекомендовано широке місцеве видалення первинних пухлин з безпечними краями 0,5 см для меланоми *in situ*, 1 см для пухлин з товщиною пухлини до 2 мм та 2 см для пухлин з більшою товщиною [II, B]

- БСЛВ рекомендується для всіх пацієнтів з pT1b або вище відповідно до системи TNM 8-ої редакції AJCC [II, B]

- ПЛД не рекомендується для СЛВ-позитивних пацієнтів [I, E]. У разі поодиноких локально-регіонарних клінічно виявлених (макроскопічних, несторожових) метастазів у ЛВ показана ПЛД [III, C]; видалення лише пухлинно-навантажених ЛВ є недостатнім

- Пацієнтів з резектованими меланомами III стадії слід оцінити на предмет проведення ад'ювантної терапії

- Ад'ювантна ПТ для місцевого контролю пухлини може бути розглянута у випадках неадекватного краю резекції LMM, при резекції R1 або після резекції об'ємної пухлини [III, B]. ПТ не рекомендується в якості ад'ювантного лікування в інших випадках [III, D]

- Ад'ювантна терапія анти-PD- ніволумабом [I, A; Оцінка ESMO-MCBS v1.1: A], пембролізумабом [I, A; Оцінка ESMO-MCBS v1.1: A] або дабрафенібом/траметинібом [I, A; Оцінка A] ESMO-MCBS v1.1 є кращими варіантами лікування

Лікування поширеного/метастатичного захворювання

- Хірургічне видалення або стереотаксичне опромінення локорегіонарного рецидиву або поодиноких віддалених метастазів слід розглядати у певних пацієнтів у формі, як терапевтичний варіант, що пропонує потенціал для довготривалого контролю захворювання [III, C]

- Пацієнтам з метастатичною меланою слід пройти тестування метастазу (надається перевага) або первинної пухлини на мутацію BRAF V600 для визначення варіантів лікування в першій та другій лінії, включаючи антитіла до PD-1 (пембролізумаб, ніволумаб), PD-1 та іпіліумабу для всіх пацієнтів та комбінацію BRAFi/ MEKi для пацієнтів з BRAF-мutowаною меланою [II, B]

- Для неоперабельних стадій IIIB/C, IVM1a, T-VEC також є варіантом лікування [I, B]

- Наразі блокада PD-1 або PD-1 та іпіліумаб тепер є стандартом лікування у першій лінії для всіх пацієнтів, незалежно від їх статусу BRAF [I, A]
- Для захворювання з геном BRAF дикого типу варіанти другої лінії дуже обмежені, тому можна обговорити включення їх у клінічні дослідження та/або персоналізовані підходи. Якщо перша лінія терапії проводилась тільки з анти-PD-1, можливим варіантом є іпіліумаб [II, B], а також іпіліумаб/ніволумаб [IV, B]
- Для BRAF-мутованої меланоми усі доступні варіанти для меланоми з геном BRAF дикого типу залишаються актуальними з додаванням BRAFi/MEKi, якщо вони не використовувались в першій лінії
- Для NRAS-мутованої меланоми через обмежену ефективність MEK-інгібіторів опція імунотерапії в першій лінії ідентична з меланомами з геном BRAF дикого типу
- Якщо клінічні дослідження або затверджені нові препарати відсутні, можуть бути призначені цитотоксичні препарати, такі як DTIC або темозоломід, які показали невелику ефективність [II, C]
- Результати досліджень свідчать, що для лікування метастазів у головний мозок комбінація іпіліумабу/ніволумабу є кращою терапією першої лінії, якій надають перевагу, в тому числі у безсимптомних BRAF-мутованих пацієнтів [III, A]. Для пацієнтів з невеликою кількістю безсимптомних метастазів (<5–10), не об'ємною хворобою (<3 см), CPX є терапією вибору. Інших пацієнтів слід спочатку розглядати для системного лікування, зберігаючи CPX для лікування уражень, що не відповіли на системну терапію. Для пацієнтів, у яких системна терапія виявилась неефективною, CPX можна розглядати як терапію спасіння, якщо загальна кількість прогресуючих уражень <5–10 і їх максимальний розмір <3 см

Подальше спостереження, довгострокові наслідки та виживаність

- Пацієнтів з меланою слід проінформувати про уникнення сонячних опіків, тривалого незахищеного сонячного або штучного впливу УФ-променів, а також про регулярні самообстеження шкіри та периферичних ЛВ протягом усього життя [III, B]
- Пацієнти повинні знати, що члени їх сім'ї мають підвищений ризик меланоми [III, B]
- Під час спостереження за меланою пацієнти проходять клінічне обстеження з метою виявлення рецидиву та розпізнавання додаткових пухлин шкіри, особливо вторинних меланом, якомога раніше [III, B]
- Не існує єдиної думки щодо оптимального графіка спостереження або користі візуалізації та аналізу крові для пацієнтів з резекованою меланою; рекомендації варіюються від контрольних відвідувань кожні 3 місяці, протягом перших 3 років і кожні 6–12 місяців після цього, до взагалі не організованого спостереження
- СЛВ-позитивні пацієнти повинні регулярно проходити УЗД

- Підвищення рівня білка S100 у сироватці крові є найточнішим аналізом крові при спостереженні за пацієнтами з меланомою, якщо взагалі рекомендується будь-який аналіз крові [IV, D]

Таблиця ESMO-MCBS з оцінками MCBS включена до [таблиці 3](#). ESMO-MCBS v1.1 [70.] використовувався для розрахунку балів для нових методів лікування/показань, затверджених ЕМА з 1 січня 2016 року. Оцінки були підраховані Робочою групою ESMO-MCBS та підтверджені Комітетом з рекомендацій ESMO. Рівні доказів та оцінки рекомендацій наведені у Таблиці 7. Експерти та викладачі ESMO заяви без оцінок вважали виправданою стандартною клінічною практикою. Цей рукопис пройшов анонімну рецензію.

Таблиця 7. Рівні доказовості та ступені рекомендації

Рівень доказовості	
I	Доказ, підтверджений хоча б одним рандомізованим контрольованим дослідженням з хорошою методологічною якістю (низький потенціал системної помилки) або метааналізом добре спланованих рандомізованих досліджень без гетерогенності
II	Невеликі рандомізовані дослідження або великі рандомізовані дослідження з підозрою на системну помилку (низька методологічна якість), або метааналіз подібних досліджень, або дослідження з продемонстрованою гетерогенністю
III	Проспективні когортні дослідження
IV	Ретроспективні когортні дослідження або дослідження випадок-контроль
V	Дослідження без контрольної групи, клінічні випадки, думки експертів
Ступені доказовості	
A	Переконали докази ефективності з істотною клінічною користю, наполегливо рекомендується
B	Переконали або помірні докази ефективності, але з обмеженою клінічною користю, загалом рекомендується
C	Недостатні докази ефективності чи користі, що не переважають ризик або недоліки (небажані явища, витрати тощо), опціонально
D	Помірні докази проти ефективності або за несприятливий результат, як правило, не рекомендовано

E	Переконливі докази проти ефективності або за несприятливий результат, ніколи не рекомендовано
---	---

Літературні джерела

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

1. Hollestein LM, van den Akker SAW, Nijsten T et al. Trends of cutaneous melanoma in The Netherlands: increasing incidence rates among all Breslow thickness categories and rising mortality rates since 1989. *Ann Oncol* 2012; 23(2): 524–530.
2. National Cancer Registration and Analysis Service, Public Health England, <https://www.cancerresearchuk.org> (15 October 2019, date last accessed).
3. Forsea AM, Del Marmol V, Stratigos A, Geller AC. Melanoma prognosis in Europe: far from equal. *Br J Dermatol* 2014; 171(1): 179–182.
4. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013; 500(7463): 415.
5. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol* 2011; 29(3): 257–263.
6. Dummer R, Guggenheim M, Arnold AW et al. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13320.
7. Bono A, Tolomio E, Trincone S et al. Micro-melanoma detection: a clinical study on 206 consecutive cases of pigmented skin lesions with a diameter < or ¼ 3 mm. *Br J Dermatol* 2006; 155(3): 570–573.
8. Grob JJ, Bonerandi JJ. The ‘ugly duckling’ sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol* 1998; 134(1): 103–104.
9. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002; 3(3): 159–165.
10. Salerni G, Carrera C, Lovatto L et al. Benefits of total body photography and digital dermatoscopy (“two-step method of digital follow”) in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67(1): e17–e27.
11. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature* 2017; 542(7639): 115–118.
12. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(6): 472–492.
13. Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011; 24(5): 879–897.
14. Yao Z, Yaeger R, Rodrik-Outmezguine VS et al. Tumours with class 3 BRAF mutants are sensitive to the inhibition of activated RAS. *Nature* 2017; 548(7666): 234–238.
15. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature* 2017; 545(7653): 175–180.
16. Snyder A, Makarov V, Merghoub T et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371(23): 2189–2199.
17. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2005; 365(9460): 687–701.
18. Tzellos T, Kyrgidis A, Mocellin S et al. Interventions for melanoma in situ, including lentigo maligna. *Cochrane Database Syst Rev* 2014.
19. Clark GS, Pappas-Politis EC, Cherpelis BS et al. Surgical management of melanoma in situ on chronically sun-damaged skin. *Cancer Control* 2008; 15(3): 216–224.
20. Fogarty GB, Hong A, Scolyer RA et al. Radiotherapy for lentigo maligna: a literature review and recommendations for treatment. *Br J Dermatol* 2014; 170(1): 52–58.
21. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage 1 melanoma of the limbs. *N Engl J Med* 1977; 297(12): 627–630.

22. Sim FH, Taylor WF, Ivins JC et al. A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma. Preliminary results. *Cancer* 1978; 41(3): 948–956.
23. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 1996; 224: 255–263; discussion 263–256.
24. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M et al. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme. *Lancet* 1998; 351(9105): 793–796.
25. Han D, Zager JS, Shyr Y et al. Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis in thin melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31(35): 4387–4393.
26. Sondak VK. Clinical problems in the immunotherapy, surgery, and radiation therapy of melanoma. American Society of Clinical Oncology 2017 Educational Book. American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2017.
27. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 370(7): 599–609.
28. Thomas JM. Prognostic false-positivity of the sentinel node in melanoma. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5(1): 18–23.
29. van Akkooi A. Sentinel node followed by completion lymph node dissection versus nodal observation: staging or therapeutic? Controversy continues despite final results of MSLT-1. *Melanoma Res* 2014; 24(4): 291–294.
30. Nieweg OE. False-negative sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(8): 2089–2091.
31. Dummer R, Ramelyte E, Levesque M et al. Critical aspects to achieve a high-quality melanoma clinic. *Curr Opin Oncol* 2017; 29(2): 145–150.
32. van Akkooi ACJ, de Wilt JHW, Verhoef C et al. Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? *Ann Oncol* 2006; 17(10): 1578–1585.
33. van Akkooi ACJ, de Wilt JHW, Voit C et al. Sentinel lymph-node false positivity in melanoma. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5(4): E2.
34. Murali R, Desilva C, Thompson JF, Scolyer RA. Factors predicting recurrence and survival in sentinel lymph node-positive melanoma patients. *Ann Surg* 2011; 253(6): 1155–1164.
35. van der Ploeg APT, van Akkooi ACJ, Rutkowski P et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria. *J Clin Oncol* 2011; 29(16): 2206–2214.
36. van der Ploeg APT, van Akkooi ACJ, Haydu LE et al. The prognostic significance of sentinel node tumour burden in melanoma patients: an international, multicenter study of 1539 sentinel node-positive melanoma patients. *Eur J Cancer* 2014; 50(1): 111–120.
37. Leiter U, Stadler R, Mauch C et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(6): 757–767.
38. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med* 2017; 376(23): 2211–2222.
39. Madu MF, Franke V, Bruin MM et al. Immediate completion lymph node dissection in stage IIIA melanoma does not provide significant additional staging information beyond EORTC SN tumour burden criteria. *Eur J Cancer (Oxford, England 1990)* 2017; 87: 212–215.
40. Verver D, van Klaveren D, van Akkooi ACJ et al. Risk stratification of sentinel node-positive melanoma patients defines surgical management and adjuvant therapy treatment considerations. *Eur J Cancer* 2018; 96: 25–33.
41. Coit D. The enigma of regional lymph nodes in melanoma. *N Engl J Med* 2017; 376(23): 2280–2281.

42. Morton DL, Wanek L, Nizze JA et al. Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic. *Ann Surg* 1991; 214(4): 491–501.
43. Balch C, Buzaid A, Soong S et al. Final Version of the American Joint Committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(16): 3635–3648.
44. Andtbacka RHI, Kaufman HL, Collichio F et al. Talimogene Laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33(25): 2780–2788.
45. Hong A, Fogarty G. Role of radiation therapy in cutaneous melanoma. *Cancer J (Sudbury, Mass.)* 2012; 18(2): 203–207.
46. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J et al. 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; 16(9): 1049–1060.
47. Miura JT, Kroon HM, Beasley GM et al. Long-term oncologic outcomes after isolated limb infusion for locoregionally metastatic melanoma: an international multicenter analysis. *Ann Surg Oncol* 2019; 26(8): 2486–2494.
48. Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol* 2002; 146(6): 1042–1046.
49. Eggermont AMM, Suciú S, Testori A et al. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(31): 3810–3818.
50. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18(12): 2444–2458.
51. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(7): 493–501.
52. Ives NJ, Suciú S, Eggermont AMM et al. Adjuvant interferon a for the treatment of high-risk melanoma: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017; 82: 171–183.
53. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1845–1855.
54. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(5): 522–530.
55. Weber JS, Mandala` M, Del Vecchio M et al. Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: updated results from a phase III trial (CheckMate 238). *J Clin Oncol* 2018; 36(Suppl 15): 9502–9502.
56. Weber J, Mandala` M, Del Vecchio M et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(19): 1824–1835.
57. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala` M et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018; 378(19): 1789–1801.
58. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(14): 1345–1356.
59. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(11): 1480–1492.
60. Ascierto PA, McArthur GA, Dre`no B et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF V600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(9): 1248–1260.
61. Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015; 372(1): 30–39.

62. Long GV, Hauschild A, Santinami M et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(19): 1813–1823.
63. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D et al. Longer follow-up confirms relapse-free survival benefit with adjuvant dabrafenib plus trametinib in patients with resected BRAF V600-mutant stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2018; 36(35): 3441–3449.
64. Latimer NR, Bell H, Abrams KR et al. Adjusting for treatment switching in the METRIC study shows further improved overall survival with trametinib compared with chemotherapy. *Cancer Med* 2016; 5(5): 806–815.
65. Robert C, Flaherty K, Nathan P et al. Five-year outcomes from a phase 3 METRIC study in patients with BRAF V600 E/K-mutant advanced or metastatic melanoma. *Eur J of Can* 2019; 109: 61–69.
66. Flaherty KT, Robert C, Hersey P et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012; 367(2): 107–114.
67. Schadendorf D, Amonkar MM, Milhem M et al. Functional and symptom impact of trametinib versus chemotherapy in BRAF V600E advanced or metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the METRIC study. *Ann Oncol* 2014; 25(3): 700–706.
68. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ et al. 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; 19(5): 603–615.
69. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ et al. 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; 19(10): 1315–1327.
70. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017; 28(10): 2340–2366.
71. Maio M, Lewis K, Demidov L et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(4): 510–520.
72. Schadendorf D, Hassel JC, FluckMet al. LBA67 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). *Ann Oncol* 2019; 30(Suppl_5): v851–v934.
73. Sosman JA, Moon J, Tuthill RJ et al. A phase 2 trial of complete resection for stage IV melanoma: results of Southwest Oncology Group Clinical Trial S9430. *Cancer* 2011; 117(20): 4740–4706.
74. Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372(4): 320–330.
75. Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372(26): 2521–2532.
76. Long GV, Atkinson V, Lo S et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19(5): 672–681.
77. Larkin J, Minor D, D’Angelo S et al. 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* 2018; 36(4): 383–390.
78. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386(9992): 444–451.
79. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1867–1876.
80. Liskay G, Gogas H, Mandalà M et al. Update on overall survival in COLUMBUS: a randomized phase III trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) versus vemurafenib

(VEM) or ENCO in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *J Clin Oncol* 2019; 37(Suppl 15): 9512–9512.

81. Ugurel S, Roehmel J, Ascierto PA et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies-update 2017. *Eur J Cancer* 2017; 83: 247–257.

82. Dummer R, Schadendorf D, Ascierto P et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(4): 435–445.

83. Guo J, Carvajal RD, Dummer R et al. 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; 28(6): 1380–1387.

84. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27(36): 6199–6206.

85. Schadendorf D, Long GV, Stroiakovski D et al. Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. *Eur J Cancer* 2017; 82: 45–55.

86. Weide B, Martens A, Hassel JC et al. Baseline biomarkers for outcome of melanoma patients treated with pembrolizumab. *Clin Cancer Res* 2016; 22(22): 5487–5496.

87. Beaver JA, Hazarika M, Mulkey F et al. Patients with melanoma treated with an anti-PD-1 antibody beyond RECIST progression: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol* 2018; 19(2): 229–239.

88. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(5): 611–622.

89. Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. *Eur J Cancer* 2017; 75: 47–55.

90. Valpione S, Carlino MS, Mangana J et al. Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: a multi-institutional retrospective study. *Eur J Cancer* 2018; 91: 116–124.

91. Glitza Oliva IC, Schwartsman G, Tawbi H. Advances in the systemic treatment of melanoma brain metastases. *Ann Oncol* 2018; 1509–1520.

92. Davies MA, Saiag P, Robert C et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBIMB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(7): 863–873.

93. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med* 2018; 379(8): 722–730.

94. Tawbi H-H, Forsyth PAJ, Hodi FS et al. Efficacy and safety of the combination of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) in patients with symptomatic melanoma brain metastases (CheckMate 204). *J Clin Oncol* 2019; 37(Suppl 15): 9501.

95. Gaudy-Marqueste C, Dussouil AS, Carron R et al. Survival of melanoma patients treated with targeted therapy and immunotherapy after systematic upfront control of brain metastases by radiosurgery. *Eur J Cancer* 2017; 84: 44–54.

96. Minniti G, Anzellini D, Reverberi C et al. Stereotactic radiosurgery combined with nivolumab or ipilimumab for patients with melanoma brain metastases: evaluation of brain control and toxicity. *J Immunother Cancer* 2019; 7(1): 102.

97. Haanen J, Carbonnel F, Robert C et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl 4): iv119–iv142.

98. Daud A, Tsai K. Management of treatment-related adverse events with agents targeting the MAPK pathway in patients with metastatic melanoma. *Oncologist* 2017; 22(7): 823–833.

99. Titus-Ernstoff L, Perry AE, Spencer SK et al. Multiple primary melanoma: two-year results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2006; 142(4): 433–438.

100. Turner RM, Bell KJL, Morton RL et al. Optimizing the frequency of follow-up visits for patients treated for localized primary cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2011; 29(35): 4641–4646.

101. Bastiaannet E, Wobbes T, Hoekstra OS et al. Prospective comparison of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in patients with melanoma with palpable lymph node metastases: diagnostic accuracy and impact on treatment. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4774–4780.
102. Nieweg OE, Kroon B. The conundrum of follow-up: should it be abandoned? *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15(2): 319–330.
103. Beyeler M, Waldispuhl S, Strobel K et al. Detection of melanoma relapse: first comparative analysis on imaging techniques versus S100 protein. *Dermatology* 2006; 213(3): 187–191.
104. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33(2): 139–144.

Літературні джерела, використані робочою групою під час адаптації клінічної настанови:

1. Рак в Україні, 2019-2020. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 22 - Київ, 2021.
2. Kittler, H., Pehamberger, H., Wolff, K., et al. (2002). Diagnostic accuracy of dermoscopy. *The Lancet Oncology*, 3(3), 159-165.
3. Garbe, C., Amaral, T., Peris, et al. (2020). European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics–Update 2019. *European Journal of Cancer*, 126, 141-158.
4. Garbe, C., Amaral, T., Peris, K., et al. (2020). European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment–Update 2019. *European Journal of Cancer*, 126, 159-177..
5. Melanoma: cutaneous. NCCN guidelines version 2.2021 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
6. Protocol for the Examination of Excision Specimens From Patients With Melanoma of the Skin Version: 4.3.0.1 Protocol Posting Date: August 2021 CAP Laboratory Accreditation Program Protocol Required Use Date: March 2022 https://documents.cap.org/protocols/Skin.Melanoma_4.3.0.1.REL_CAPCP.pdf
7. WHO Classification of Skin Tumours. 2018. WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Vol. 11
8. Garbe, C., Peris, K., Hauschild A., et al. (2016). Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline–Update 2016. *European Journal of Cancer*, 63, 201-217.
9. Michielin, O., van Akkooi, A., Lorigan, P., et al. (2020). ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Annals of Oncology*, 31(11), 1449-1461.
10. Cook, M. G., Massi, D., Szumera-Ciećkiewicz, A., et al. (2019). An updated European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) protocol for pathological evaluation of sentinel lymph nodes for melanoma. *European Journal of Cancer*, 114, 1-7.
11. Ives, N. J., Suci, S., Eggermont, A. M., Kirkwood, J., Lorigan, P., Markovic, S. N., ... & Turner, L. (2017). Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: an individual patient data meta-analysis. *European Journal of Cancer*, 82, 171-183.
12. Keilholz, U., Ascierto, P. A., Dummer, R., et al. (2020). ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Annals of Oncology*, 31(11), 1435-1448.
13. Hodi, F. S., Hwu, W. J., Kefford, R., et al. (2016). Evaluation of immune-related response criteria and RECIST v1. 1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab. *Journal of Clinical Oncology*, 34(13), 1510.

14. Haanen, J. C. (2017). F., Robert, C., et al. on behalf of the ESMO guideline committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 28, i119-i142.

15. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2012; 13(6): 589-597