

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-13>

Цитирование: Утяшев И.А., Орлова К.В., Зиновьев Г.В. и соавт. Злокачественные немеланоцитарные опухоли кожи (базальноклеточный рак кожи, плоскоклеточный рак кожи, карцинома Меркеля). Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):330–366.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НЕМЕЛАНОЦИТАРНЫЕ ОПУХОЛИ КОЖИ (БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ, ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ, КАРЦИНОМА МЕРКЕЛЯ)

Коллектив авторов: Утяшев И.А., Орлова К.В., Зиновьев Г.В., Трофимова О.П., Петенко Н.Н., Назарова В.В., Мудунов А.М., Крамчанинов М.М.

Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи, плоскоклеточный рак кожи, карцинома Меркеля

1. КОДИРОВАНИЕ ПО МКБ-10 ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НЕМЕЛАНОЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

В соответствии с МКБ-10 злокачественные немеланоцитарные опухоли кожи относятся к разделам «Другие злокачественные новообразования кожи» (C44) и «Рак кожи *in situ*» (D04). Злокачественные немеланоцитарные опухоли кожи — наиболее частые злокачественные опухоли человека со светлой кожей. Чаще всего в своей практике онколог может столкнуться с базальноклеточным раком кожи (БКРК) и плоскоклеточным раком кожи (ПКРК). Гораздо реже встречается карцинома Меркеля (КМ). Именно об этих трёх заболеваниях и пойдёт речь в этом разделе.

2. КЛАССИФИКАЦИЯ И СТАДИРОВАНИЕ НЕМЕЛАНОЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

2.1. Классификация и определение стадии БКРК и ПКРК

Морфологический подтип БКРК и ПКРК определяется в соответствии с актуальной версией классификации опухолей кожи ВОЗ 2018 г. Для стадирования плоскоклеточного и базальноклеточного рака кожи головы и шеи следует использовать систему AJCC 8-го пересмотра (2017 г.):

Первичная опухоль (T)

- Tx — первичная опухоль не может быть определена;
- Tis — рак *in situ*;
- T1 — опухоль ≤ 2 см в наибольшем измерении;
- T2 — опухоль > 2 см, но ≤ 4 см в наибольшем измерении;
- T3 — опухоль > 4 см в наибольшем измерении или наличие одного из следующих признаков: незначительная эрозия подлежащей кости, периневральная инвазия¹, глубокая инвазия².
- T4 — опухоль с грубой инвазией в кортикальный слой кости, костный мозг, кости основания черепа и/или вовлечение отверстий основания черепа:
 - T4a — опухоль с массивной инвазией в кортикальный слой кости или в костный мозг;
 - T4b — опухоль с инвазией в кости основания черепа и/или вовлечение отверстий основания черепа.

Регионарные лимфоузлы (N)³:

- Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;
- N0 — нет признаков поражения регионарных лимфоузлов;
- N1 — метастаз в единичном ипсилатеральном лимфатическом узле ≤ 3 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения ENE(—) (Extranodal extension).
- N2 — метастаз в единичном ипсилатеральном лимфатическом узле > 3 см, но ≤ 6 см в наибольшем измерении ENE(—) или метастазы в нескольких ипсилатеральных лимфатических узлах ≤ 6 см в наибольшем измерении ENE(—) или метастазы в контраплатеральных или билатеральных лимфатических узлах ≤ 6 см в наибольшем измерении ENE(—):
 - N2a — метастаз в единичном ипсилатеральном лимфатическом узле больше > 3 см, но ≤ 6 см в наибольшем измерении ENE(—);
 - N2b — метастазы в нескольких ипсилатеральных лимфатических узлах ≤ 6 см в наибольшем измерении ENE(—);
 - N2c — метастазы в контраплатеральных или билатеральных лимфатических узлах ≤ 6 см в наибольшем измерении ENE(—).

¹ Периневральная инвазия для Т3 категории определяется как опухолевые клетки внутри оболочки нерва, определяемые глубже дермы или имеющие размер ≥ 0,1 мм или проявляющиеся клиническим или радиографическим вовлечением нервов без инвазии костей основания черепа.

² Глубокая инвазия определяется как инвазия за пределы подкожно-жировой клетчатки или больше 6 мм в толщину (определяется от зернистого слоя прилежащего неизмененного эпидермиса до основания опухоли).

³ Обозначения "U" или "L" могут быть использованы для любой категории N, чтобы указать на метастазы выше нижней границы перстневидного хряща (U) или ниже нижней границы перстневидного хряща (L). Аналогичным образом клиническое и патоморфологическое экстранодальное распространение должно быть обозначено как ENE(—) или ENE(+).

N3 — метастаз в лимфатическом узле > 6 см в наибольшем измерении ENE(–) или метастазы в любых лимфатических узлах/узле и клинически определяемое экстранодальное распространение ENE(+):
 – N3a — метастаз в лимфатическом узле > 6 см в наибольшем измерении ENE(–);
 – N3b — метастазы в любых лимфатических узлах/узле ENE(+).

Отдаленные метастазы (M):

M0 — нет признаков отдаленных метастазов;

M1 — есть отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям БКРК и ПКРК головы и шеи представлена в табл. 1.

Таблица 1. Группировка по стадиям БКРК и ПКРК кожи головы и шеи (AJCC 8)

T	N	M	Стадия
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T1	N1	M0	III
T2	N1	M0	III
T3	N1	M0	III
T1	N2	M0	IV
T2	N2	M0	IV
T3	N2	M0	IV
Любое T	N3	M0	IV
T4	Любое N	M0	IV
Любое T	Любое N	M1	IV

Для стадирования ПКРК туловища и конечностей следует использовать систему TNM 8-го пересмотра 2017 г. UICC:

Первичная опухоль (T):

Tx — первичная опухоль не может быть определена;

T0 — нет признаков первичной опухоли (например, в случае выявления метастазов рака без выявленного первичного очага);

Tis — рак *in situ*;

T1 — опухоль ≤ 2 см в наибольшем измерении;

T2 — опухоль > 2 см, но ≤ 4 см в наибольшем измерении;

T3 — опухоль > 4 см в наибольшем измерении или наличие одного из следующих признаков: незначительная эрозия подлежащей кости, периневральная инвазия, глубокая инвазия;

T4 — опухоль с массивной инвазией в кортикальный слой кости или в костный мозг, деструкцией костей основания черепа, включая прорастание в костные отверстия и/или позвоночный канал с прорастанием в эпидуральное пространство;

- T4a — опухоль с массивной инвазией в кортикальный слой кости или в костный мозг;
- T4b — опухоль с инвазией в кости аксиального скелета, включая прорастание в костные отверстия и/или позвоночный канал с прорастанием в эпидуральное пространство.

Регионарные лимфоузлы (N):

Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

N0 — отсутствует поражение регионарных лимфатических узлов;

N1 — метастаз в 1 регионарном лимфатическом узле размерами ≤ 3 см в наибольшем измерении;

N2 — метастаз в 1 регионарном лимфатическом узле размерами > 3 см, но ≤ 6 см в наибольшем измерении или множественные метастазы в регионарных лимфатических узлах ≤ 6 см в наибольшем измерении;

N3 — метастаз в 1 или более регионарных лимфатических узлах размерами > 6 см в наибольшем измерении.

Отдаленные метастазы (M):

M0 — отдаленных метастазов нет;

M1 — наличие отдаленных метастазов.

Группировка по стадиям ПКРК туловища и конечностей представлена в табл. 2.

Таблица 2. Группировка по стадиям плоскоклеточного рака кожи туловища и конечностей (TNM 8-й пересмотр 2017 г., UICC)

Стадия	T	N	M
0	I _s	0	0
I	1	0	0
II	2	0	0
III	3	0	0
	1,2,3	1	0
IVA	1,2,3	2,3	0
	4	любая	0
IVB	Любая	любая	1

2.2. Классификация и определение стадии карциномы Меркеля

В соответствии с международной морфологической классификацией опухолей кожи ВОЗ, 4-е издание (2018 г.) морфологический подтип КМ определяется как 8247/3 рак из клеток Меркеля.

Для стадирования КМ обязательно выполнение патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала с целью морфологической верификации диагноза. Оценку состояния лимфатических узлов для установления стадии выполняют при помощи клинического осмотра, инструментальных исследований и БСЛУ. В настоящее время стадирование КМ проводится согласно TNM/AJCC (8-е издание, 2017 г.).

Первичная опухоль (pT)¹:

- pTx — первичная опухоль не может быть оценена;
- pT0 — нет данных о наличии первичной опухоли (метастазы в лимфатических узлах или отдаленные метастазы без выявленного первичного очага);
- pTis — первичная опухоль *in situ*;
- pT1 — первичная опухоль ≤ 2 см в наибольшем измерении;
- pT2 — первичная опухоль > 2 см, но ≤ 5 см в наибольшем измерении;
- pT3 — первичная опухоль > 5 см в наибольшем измерении;
- pT4 — первичная опухоль прорастает подлежащие ткани, такие как мышца, кость или хрящ.

В случае невозможности измерения первичной опухоли при клиническом осмотре (пальпаторно) размеры следует оценить при морфологическом исследовании или с помощью методов лучевой диагностики (УЗИ или КТ/МРТ).

Регионарные лимфоузлы (N):

- Nx — регионарные лимфоузлы не могут быть оценены;
- N0 — отсутствует метастатическое поражение регионарных лимфоузлов;
- N1 — метастазы в регионарных лимфоузлах;
- N2 — транзиторные метастазы без метастатического поражения регионарных лимфоузлов;
- N3 — транзиторные метастазы и метастатическое поражение регионарных лимфоузлов.

Регионарные лимфоузлы (pN) — патоморфологическое стадирование:

- pNx — регионарные лимфоузлы не могут быть оценены;
- pN0 — отсутствует метастатическое поражение лимфоузлов при морфологическом исследовании;

¹ В классификации TNM/AJCC 8-го пересмотра pT идентична T.

pN1 — метастатическое поражение регионарных лимфоузлов при морфологическом исследовании:

- pN1a (sn) — микрометастазы, выявленные при БСЛУ;
- pN1a — микрометастазы, выявленные при лимфаденэктомии;
- pN1b — макрометастазы в лимфоузлах, выявленные клинически;

pN2 — транзиторные метастазы¹ без метастатического поражения регионарных лимфоузлов;

pN3 — транзиторные метастазы¹ и метастатическое поражение регионарных лимфоузлов.

Метастазы КМ в периферических лимфатических узлах одного региона без выявленного первичного очага следует стадировать как IIIA стадию (табл. 4).

Отдаленные метастазы (M):

M0 — отдаленных метастазов нет;

M1 — наличие отдаленных метастазов;

- M1a — отдаленные метастазы в коже подкожной клетчатке и отдаленных лимфоузлах;
- M1b — отдаленные метастазы в легких;
- M1c — отдаленные метастазы в других висцеральных органах.

Группировка критериев TNM для определения стадии КМ представлена в табл. 3 (клиническая) и табл. 4 (морфологическая).

Таблица 3. Группировка критериев TNM для определения стадии КМ (клиническая)

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIA	T2, T3	N0	M0
Стадия IIB	T4	N0	M0
Стадия III	Любая Т	N1, N2, N3	M0
Стадия IV	Любая Т	Любая N	M1

Таблица 4. Группировка критериев TNM для определения стадии карциномы Меркеля (морфологическая)

Стадия	pT	pN	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0

¹ Метастазы, возникшие между первичной опухолью и регионарным лимфоузлом-коллектором либо дистальнее первичной опухоли.

Стадия	pT	pN	M
Стадия IIA	T2, T3	N0	M0
Стадия IIB	T4	N0	M0
Стадия IIIA	T0	N1b	M0
	T1, T2, T3, T4	N1a (sn), N1a	M0
Стадия IIIB	T1, T2, T3, T4	N1b, N2, N3	M0
Стадия IV	Любая Т	Любая N	M1

3. ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НЕМЕЛАНОЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

3.1. Выявление первичных немеланоцитарных опухолей кожи

Поскольку немеланоцитарные опухоли кожи относятся к опухолям наружной локализации, основным методом их выявления является полный осмотр кожных покровов, видимых слизистых оболочек и сбор анамнеза. Для уточнения природы новообразования кожи рекомендована дерматоскопия. При выявлении новообразования кожи, подозрительного в отношении злокачественной опухоли, рекомендована биопсия. Во многих случаях экскизионная биопсия является не только диагностической, но и лечебной манипуляцией, поскольку позволяет радикально удалить первичную злокачественную опухоль кожи (рис. 1).

3.2. Выявление распространенных форм немеланоцитарных опухолей кожи

Для оценки распространенности процесса всем пациентам рекомендована пальпация и УЗИ регионарных лимфоузлов, КТ органов грудной клетки. При подозрении на метастатическое поражение, в т. ч. при наличии клинических проявлений метастатического поражения, рекомендованы КТ или МРТ дополнительных анатомических зон с контрастированием, ПЭТ-КТ всего тела с контрастированием 18F-ФДГ, МРТ головного мозга с контрастированием, сцинтиграфия костей скелета, биопсия подозрительных в отношении метастазов новообразований. Подробнее алгоритмы диагностики БКРК представлены на рис. 2, ПКРК — на рис. 7.

4. ЛЕЧЕНИЕ НЕМЕЛНОМОЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

4.1. Лечение базальноклеточного рака кожи

4.1.1. Общие принципы лечения базальноклеточного рака кожи

Тактика лечения всегда подбирается индивидуально с учетом локализации, распространенности, факторов риска, общего состояния пациента (тяжесть сопутствующей патологии), при этом целью лечебного вмешательства является не только излечение, но и сохранение функции вовлеченного органа при минимальном косметическом дефекте.

Основным методом лечения БКРК является хирургический. При невозможности выполнения или неудовлетворительном косметическом и функциональном результате хирургического вмешательства возможна ЛТ. Не рекомендуется проведение ЛТ пациентам с генетическими заболеваниями, предрасполагающими к повышенной радиочувствительности (например, синдром атаксии-телеангиоэктазии, синдром Горлина-Гольца или Ли-Фраумени). Наличие заболеваний соединительной ткани (например, системная красная волчанка, склеродермия) является относительным противопоказанием к проведению ЛТ. В связи с высокой частотой осложнений повторное проведение ЛТ ранее облученной области не рекомендуется.

Для определения наилучшего лечебного подхода необходимо проведение междисциплинарного консилиума с участием хирурга, химиотерапевта и радиотерапевта. Выбор тактики лечения локализованных форм БКРК зависит от группы риска (табл. 5).

Таблица 5. Определение группы риска рецидива при БКРК

Признак	Низкий риск	Высокий риск ¹
Клинические признаки:		
Локализация ² и размер	Зона L: размер < 20 мм	Зона L: размер ≥ 20 мм Зона M: любой размер Зона Н: любой размер
Границы опухоли	Четкие	Размытые
Первичная опухоль или рецидив	Первичная опухоль	Рецидив
Иммуносупрессия ³	Нет	Есть
Предшествующая лучевая терапия	Не проводилась	Опухоль в зоне ранее проведенной лучевой терапии
Морфологические признаки:		
Степень дифференцировки	Высоко- или умеренно-дифференцированная опухоль	Низкодифференцированная опухоль

Признак	Низкий риск	Высокий риск ¹
Морфологические подтипы	Узловой или поверхностный	Агрессивный морфологический вариант опухоли (инфилтративный, микроузелковый, морфеаподобный, базально-плоскоклеточный, склерозирующий или вариант с саркоматоидной дифференцировкой или их комбинации)
Периневральная, лимфатическая или сосудистая инвазия	Нет	Есть

¹ При наличии любого фактора высокого риска следует отнести пациента к группе высокого риска.

2 Риск рецидива в зависимости от локализации первичной опухоли:

- низкий риск (зона L) — туловище и конечности (за исключением ладоней, ногтевых фаланг, передней поверхности голеней, лодыжек, стоп);
- промежуточный риск (зона M) — щеки, лоб, волосистая часть головы, шея и голени;
- высокий риск (зона Н) — «зона лицевой маски» (центральные отделы лица, веки, брови, периорбитальные области, нос, губы (кожа и красная кайма), подбородок, нижняя челюсть, околоушная и заушная область, складки кожи лица, висок, ушная раковина), а также гениталии, ладони и стоп.

³ Состояние после трансплантации органов, длительное использование псоралена и УФ-света (ПУВА-терапия).

4.1.2. Лечение базальноклеточного рака кожи I-II стадии низкого риска

Рекомендовано стандартное иссечение опухоли с отступом 4 мм и послеоперационной морфологической оценкой краев резекции. Рекомендовано фотофиксировать и маркировать удаленный материал для планирования возможной ре-резекции при выявлении положительного края резекции во время морфологического исследования. При обнаружении опухоли в крае резекции следующим этапом рекомендовано выполнить реэкскизию с интраоперационным морфологическим контролем всех краев резекции.

При невозможности иссечения опухоли или при наличии клеток в краях резекции после иссечения опухоли и невозможности выполнения ре-резекции рекомендовано проведение ЛТ области первичной опухоли. Выбор вида ЛТ (бликофокусная рентгено-терапия, дистанционная ЛТ фотонами, электронами, брахитерапия) и режима фракционирования дозы проводится в зависимости от размеров и локализации опухоли, состояния пациента, его предпочтений и возможностей лечебного учреждения. Брахитерапия не считается стандартным подходом в лечении БКРК и может рассматриваться только у строго отобранный группы пациентов (например, при локализации опухоли в области головы и шеи).

Рекомендуемые режимы и дозы дистанционной ЛТ в самостоятельном варианте у пациентов с БКРК низкого риска: 60–70 Гр за 30–35 фракций за 6–7 недель; 55 Гр за 22 фракции, 4 недели; 54–57 Гр за 18–19 фракций, 4 недели; 45 Гр за 15 фракций, 3 недели. Для больных пожилого возраста и соматически отягощенных больных рекомендуется рассмотреть следующие режимы лучевой терапии на зону опухоли: 50 Гр за 15 фракций

(лечение 5 дней в неделю); 36,75 Гр за 7 фракций или 35 Гр за 5 фракций (лечение 1–3 раза в неделю), 30 Гр за 6 фракций (лечение 3 раза в неделю).

Рекомендуемые дозы близкофокусной рентгенотерапии в самостоятельном режиме у пациентов с БКРК низкого риска: 50–55 Гр, 20–22 фракции, 4–5 недель, или 35 Гр, 5 фракций, 1 неделя.

Адъювантная системная терапия не рекомендована.

При противопоказаниях или невозможности хирургического и лучевого лечения возможно проведение других методов локального воздействия: криодеструкция, кюретаж с электроагуляцией, ФДТ, лазеротерапия, локальная лекарственная терапия (имихимод), однако эти подходы уступают хирургическому и лучевому лечению в отношении долгосрочного контроля заболевания при более высоком риске последующего рецидива.

При поверхностно-распространяющемся БКРК небольших размеров вне зон высокого риска у иммунокомпетентных больных по решению консилиума возможно применение 5% крема имихимод¹ по схеме 1 раз в сутки местно, 5–7 дней в неделю до 6–12 недель.

Рекомендуемый алгоритм лечения БКРК I–II стадий низкого риска представлен на рис. 3.

4.1.3. Лечение базальноклеточного рака кожи I–II стадии высокого риска

Всем пациентам с установленным диагнозом БКРК высокого риска рекомендовано удаление опухоли с интраоперационным контролем всех (периферических и глубокого) краев резекции в ходе патологоанатомического исследования операционного материала.

При невозможности хирургического лечения первичной опухоли или иссечения краев с определяемой опухолью рекомендована ЛТ области первичной опухоли. При размерах опухоли > 2 см или при опухолях Т3–T4 или при опухолях с инвазией или подозрением на инвазию в кость, хрящи или при рецидивной опухоли больших размеров рекомендовано проведение ЛТ по одной из следующих схем: СОД 60–70 Гр, 30–35 фракций за 6–7 недель; СОД 45–50 Гр, 15–20 фракций за 3–4 недели.

При локализации опухоли в периорбитальной области и на губах (кожа и красная кайма) возможно проведение близкофокусной рентгенотерапии в СОД 35 Гр, 7 фракций за 2 недели или 48–52 Гр, 14–16 фракций за 3–4 недели.

У отдельных пациентов с БКРК следует рассмотреть проведение адъювантной ЛТ при наличии опухолевых клеток в крае резекции или при близком крае резекции и невозможности выполнения реэкскизии, после иссечения рецидивной опухоли после предшествующей резекции с отрицательным краем, при опухолях Т3–4 с инвазией в кости или мышцы. В таких ситуациях ЛТ проводится по схеме СОД 60–70 Гр, 30–35 фракций за 6–7 недель или 50–60 Гр, 25–30 фракций за 5–6 недель.

Для больных пожилого возраста и соматически отягощенных больных рекомендуется рассмотреть следующие режимы лучевой терапии на зону опухоли: 50 Гр за 15 фракций

¹ Препарат имихимод не зарегистрирован на территории РФ для лечения БКРК и может быть назначен по решению консилиума.

(лечение 5 дней в неделю); 36,75 Гр за 7 фракций или 35 Гр за 5 фракций (лечение 1–3 раза в неделю), 30 Гр за 6 фракций (лечение 3 раза в неделю).

Адъювантная системная терапия не рекомендована.

Рекомендуемый алгоритм лечения БКРК I–II стадий высокого риска представлен на рис. 4.

4.1.4. Лечение БКРК высокого риска с локализацией на коже век

При смешанном характере роста БКРК век (включая спайку век), верхнего и нижнего века, наружного угла глаза рекомендовано проведение близкофокусной рентгенотерапии СОД 55–65 Гр, РОД 2 Гр. При этом рекомендовано обязательно использовать защитную свинцовую пластины для роговицы.

В случаях БКРК века (включая спайку век) больших размеров рекомендованы комбинированные методы лечения: хирургическое удаление новообразования в сочетании с ЛТ. При невозможности радикального удаления рака кожи века, включая спайку век больших размеров, рекомендована поверхностная брахитерапия с помощью стронциевых офтальмоаппликаторов СОД 90–120 Гр за 3–5 фракций.

Адъювантная системная терапия не рекомендована.

4.1.5. Лечение БКРК с поражением регионарных лимфоузлов

Рекомендовано выполнение радикальной лимфаденэктомии с последующим проведением адъювантной ЛТ (за исключением пациентов с поражением одного шейного лимфатического узла размерами < 3 см без экстракапсулярного распространения).

При невозможности проведения радикальной лимфаденэктомии следует рассмотреть вопрос о проведении ЛТ (РОД 2 Гр, СОД 60–66 Гр) или системной терапии (разд. 4.1.6) или предложить пациенту участие в клиническом исследовании. Рекомендуемый алгоритм лечения БКРК с поражением регионарных лимфоузлов представлен на рис. 5.

4.1.6. Лечение метастатического и нерезектабельного БКРК

Тактику лечения пациентов с метастатическим и нерезектабельным БКРК рекомендовано определять в рамках мультидисциплинарного консилиума с участием врача-хирурга, врача-онколога и врача-радиотерапевта, принимая во внимание общее состояние пациента (по шкале ECOG).

При отсутствии противопоказаний пациентам с метастатическим и нерезектабельным БКРК показано проведение ЛТ первичной опухоли и других зон поражения. Рекомендуемые режимы ЛТ: СОД 45–50 Гр за 15 фракций; 30 Гр за 5–6 фракций в течение 5–6 недель (лечение 3 раза в неделю); СОД 18–22,5 Гр, 1 фракция; 36,75 Гр за 7 фракций или 35 Гр за 5 фракций (лечение 1–3 раза в неделю).

При первичных и рецидивных местно-распространенных формах, при невозможности проведения радикального хирургического лечения и/или ЛТ, либо в ситуации, когда их проведение может привести к значительным функциональным или косметическим дефектам, рекомендуется рассмотреть возможность/целесообразность проведения

неоадъювантной таргетной терапии висмодегибом по решению мультидисциплинарного онкологического консилиума.

Системная лекарственная терапия может быть рассмотрена в случае агрессивного течения заболевания с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим процессом, при неэффективности предшествующего хирургического и/или лучевого лечения, когда возможности повторных локальных методов лечения ограничены. Местно-распространенный БКРК определяется как первичное или рецидивирующее локальное заболевание, которое не поддается хирургическому лечению или ЛТ.

Варианты системной терапии включают таргетную терапию, иммунотерапию и ХТ. Предпочтительным вариантом терапии I линии является таргетная терапия, которая заключается в ингибировании сигнального пути Sonic Hedgehog (SHH); патологическая активация этого пути отмечается в подавляющем большинстве случаев БКРК. Для назначения таргетной терапии ингибиторами сигнального пути SHH при БКРК не требуется определение каких-либо молекулярно-генетических мишней в опухоли. Для терапии неоперабельного местно-распространенного и/или метастатического БКРК рекомендовано проведение таргетной терапии по схеме: висмодегиб 150 мг внутрь 1 раз в сутки ежедневно длительно до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. При достижении частичного ответа после длительной таргетной терапии могут быть рассмотрены дополнительные варианты локальной терапии (включая хирургическое лечение или ЛТ) резидуальной опухоли с целью ее полной эрадикации.

Назначение таргетной терапии может быть рассмотрено и при первично-множественном и/или местно-распространенном БКРК на фоне наследственных синдромов (например, синдроме Горлина–Гольца), который не поддается методам локального контроля. Таргетная терапия висмодегибом при первично-множественном и/или местно-распространенном БКРК на фоне синдрома Горлина–Гольца высоко эффективна, частота объективных эффектов может достигать 80%, однако эффект сохраняется лишь в процессе терапии и некоторое время после ее окончания, что требует непрерывного и длительного лечения (после прекращения таргетной терапии рост опухолей возобновляется). В связи с этим перед назначением таргетной терапии следует рассмотреть возможности применения стандартных методов локального воздействия, включая хирургическое иссечение, криодеструкцию, лазерную коагуляцию, кюретаж с электрокоагуляцией, нанесение крема имихимод, ФДТ, которые обеспечивают удовлетворительный локальный контроль отдельных опухолевых очагов (за исключением ЛТ, которая противопоказана пациентам с синдромом Горлина–Гольца).

Для ингибиторов сигнального пути SHH характерен ряд особых нежелательных явлений, включающих мышечные спазмы, изменение вкусовых ощущений, выпадение волос, утомляемость, снижение веса и др., которые при длительной терапии могут снижать качество жизни пациентов. При нежелательных явлениях 3 степени тяжести или непереносимом нежелательном явлении 2 степени тяжести необходима приостановка терапии висмодегибом до разрешения нежелательного явления или уменьшения его выраженности до 1 степени тяжести. Редукции дозы висмодегиба не предусмотрено. Периодические перерывы терапии, согласно данным исследований, не оказывают существенного влияния на эффективность таргетной терапии.

При неэффективности или непереносимости таргетной терапии (ингибиторы сигнального пути SHH) предпочтительным вариантом терапии II линии является иммунотерапия, которая заключается в ингибировании иммунных контрольных точек с использованием анти-PD1 МКА (табл. 6).

Таблица 6. Предпочтительные варианты терапии II линии метастатического и нерезектабельного БКРК

Препарат	Схема введения
Цемиплимаб ¹ (анти-PD1 МКА)	350 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Пембролизумаб ² (анти-PD1 МКА)	2 мг/кг или 200 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 3 нед. или 400 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 6 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Ниволумаб ² (анти-PD1 МКА)	3 мг/кг или 240 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 2 нед. или 480 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности
При недоступности перечисленных выше препаратов может быть рассмотрена возможность терапии другим анти-PD1 МКА	
Пролголимаб ² (анти-PD1 МКА)	1 мг/кг 30-минутная в/в инфузия каждые 2 нед.

¹ Препарат не одобрен в России на момент написания рекомендаций (июль 2024 г.) и может быть рекомендован решением консилиума.

² Препарат применяется не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата, и может быть рекомендован решением консилиума.

При прогрессировании заболевания на фоне или после иммунотерапии или при невозможности ее проведения эмпирически и с паллиативной целью может проводиться ХТ, применяемая при местно-распространенном неоперабельном и/или метастатическом ПКРК (табл. 9). Возможно повторное назначение таргетной терапии висмодегибом при прогрессировании или непереносимости иммунотерапии анти-PD1 МКА.

Лечение локальных и распространенных форм метатипического (базально-плоскоклеточного) рака кожи, который относится к БКРК с плоскоклеточной дифференцировкой, проводится по тем же принципам, что и БКРК высокого риска с более высоким потенциалом метастазирования.

Рекомендуемый алгоритм лечения метастатического и нерезектабельного БКРК представлен на рис. 5.

4.2. Лечение плоскоклеточного рака кожи

4.2.1. Общие принципы лечения плоскоклеточного рака кожи

Выбор тактики лечения локализованных форм ПКРК зависит от группы риска, к которой относится опухоль (табл. 7).

Таблица 7. Стратификация для выбора тактики лечения и наблюдения при локализованных формах ПКРК по факторам риска локального рецидива, метастазирования или смерти

Группа риска ¹	Низкий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
Клинические характеристики			
Локализация/размер опухоли ²	Туловище, конечности ≤ 2 см	Туловище, конечности > 2 см, но ≤ 4 см	> 4 см (любая локализация)
		Голова, шея, кисти рук, стопы, передняя поверхность голени и анатомическая область (любой размер) ³	
Видимые границы	Хорошо очерченные	Трудно различимые	Любые
Первичная опухоль или рецидив	Первичная	Рецидив	Любые
Сопутствующая иммуно-супрессия ⁴	Нет	Да	Не имеет значения
Опухоль локализована в зоне, подвергшейся облучению или хроническому воспалению	Нет	Да	Не имеет значения
Быстрый рост опухоли	Нет	Есть	Не имеет значения
Неврологические симптомы	Нет	Есть	Не имеет значения
Патоморфологические свойства опухоли			
Степень дифференцировки опухоли	Хорошо или умеренно дифференцированная	Не применимо ⁵	Низкодифференцированная
Гистологические подтипы опухоли: акантолитический (аденоидный), адено-сквамозный (продуцирует муцин) или метапластический (карциносаркоматозный)	Нет	Есть	Десмопластический ПКРК
Глубина ^{6,7} : толщина или уровень инвазии	< 2 мм и отсутствие инвазии за пределы подкожно-жировой клетчатки	2–6 мм	> 6 мм или инвазия за пределы подкожно-жировой клетчатки
Периневральный рост	Нет	Есть	Распространение опухоли по оболочкам нервов, залегающих ниже дермального слоя, или размером ≥ 0,1 мм

Группа риска ¹	Низкий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
Лимфатическая или сосудистая инвазия	Нет	Нет	Есть

¹ Категорию риска определяют по наибольшему фактору риска. Группа высокого риска имеет повышенный риск местного рецидива; группа очень высокого риска имеет повышенный риск местного рецидива и повышенный риск метастазирования.

² Диаметр опухоли перед операцией.

³ Локализация опухоли на голове, шее, кистях рук, стопах, передней поверхности голеней или в анатомической области независимо от её размеров связана с высоким риском. Из-за анатомических и функциональных ограничений выполнение резекции опухоли с минимальным отступом ассоциировано с повышенной частотой рецидивов при проведении стандартного гистологического исследования. Для оценки радикальности удаления опухоли при максимальном сохранении прилежащих тканей рекомендовано удаление опухоли с интраоперационным контролем всех (периферических и глубокого) краев резекции в ходе патологоанатомического исследования операционного материала (операция по методу Mohs). Для опухолей размером менее 6 мм, без других признаков высокого или очень высокого риска, можно рассмотреть и другие методы лечения при условии, что будет достигнуто лечебное воздействие на клинически определяемый край резекции опухоли размером не менее 4 мм, свободный от опухоли.

⁴ Состояние после трансплантации органов, длительное использование псоралена и УФ-света (ПУВА-терапия).

⁵ При низкодифференцированном подтипе опухоли риск рецидива следует считать очень высоким.

⁶ Если при клинической оценке опухоли существует вероятность того, что микростадирование при инцизионной биопсии будет неадекватно, рассмотрите возможность выполнения экскзионной биопсии с захватом ближайшего края резекции.

⁷ Глубокой инвазией считают распространение опухоли за пределы подкожной жировой клетчатки или толщину опухоли более 6 мм (измеряемую от гранулярного слоя прилежащего нормального эпидермиса до основания опухоли в соответствии с Руководством по стадированию злокачественных опухолей AJCC 8-e издание).

4.2.2. Лечение ПКРК I-II стадии низкого риска

Рекомендовано проводить стандартное удаление с отступом 4 мм от видимого края опухоли (с захватом подкожной клетчатки) (при линейных размерах опухоли менее 2 см) или с отступом 6 мм от видимого края опухоли (с захватом подкожной клетчатки) (при линейных размерах опухоли 2 см и более) и плановой оценкой края резекции в ходе прижизненного патологоанатомического исследования операционного материала. Отступ от видимого края опухоли может быть изменен в зависимости от конкретной клинической ситуации с целью достижения максимально выгодного функционального и эстетического результата.

При обнаружении опухоли в крае резекции в ходе планового прижизненного патологоанатомического исследования операционного материала следует выполнить ре-резекцию с интраоперационным морфологическим контролем всех краев (периферических и глубокого) резекции или стандартную ре-резекцию или провести послеоперационную ЛТ, если пациент более не является кандидатом для хирургического лечения.

Выбор вида ЛТ (близкофокусная рентгенотерапия, гамма- и электронная терапия, брахитерапия) и режима фракционирования дозы осуществляется в зависимости от раз-

меров и локализации опухоли, состояния пациента, его предпочтений и возможностей лечебного учреждения. Брахитерапия не считается стандартным подходом в лечении ПКРК и может рассматриваться только у строго отобранных групп пациентов (например, рак кожи век, включая спайку век). Возможные дозы и режимы дистанционной ЛТ: 60–70 Гр за 30–35 фракций за 6–7 недель; 55 Гр за 22 фракции, 4 недели; 54–57 Гр за 18–19 фракций, 4 недели; 45 Гр за 15 фракций, 3 недели. Для больных пожилого возраста и соматически отягощенных больных рекомендуется рассмотреть следующие режимы лучевой терапии на зону опухоли: 50 Гр за 15 фракций (лечение 5 дней в неделю); 36,75 Гр за 7 фракций или 35 Гр за 5 фракций (лечение 1–3 раза в неделю), 30 Гр за 6 фракций (лечение 3 раза в неделю). Не рекомендовано использовать режимы гипофракционирования дозы при локализации опухолей в периорбитальной и периоральной областях.

Рекомендуемый алгоритм лечения ПКРК I–II стадии низкого риска представлен на рис. 8.

4.2.3. Лечение ПКРК I–II стадии высокого и очень высокого риска

Рекомендуется всем пациентам с установленным диагнозом ПКРК высокого риска проводить удаление опухоли с интраоперационным контролем всех (периферических и глубокого) краев резекции в ходе патологического исследования операционного материала или стандартное иссечение опухоли (если предпочтительный вариант невыполним) с более широкими отступами, методом выбора закрытия раневого дефекта при стандартном иссечении будет являться пластика местными тканями, свободным кожным лоскутом или заживление вторичным натяжением. Рекомендуется рассмотреть выполнение БСЛУ пациентам с установленным диагнозом ПКРК очень высокого риска.

В случае невозможности выполнения хирургического вмешательства или достижения отрицательного края резекции следует рассмотреть вопрос проведения системной терапии или ЛТ первичной опухоли. Наиболее часто используются следующие режимы ЛТ: 60–70 Гр за 30–35 фракций за 6–7 недель; 55 Гр за 22 фракции, 4 недели; 54–57 Гр за 18–19 фракций, 4 недели; 45 Гр за 15 фракций, 3 недели. Для больных пожилого возраста и соматически отягощенных больных рекомендуется рассмотреть следующие режимы лучевой терапии на зону опухоли: 50 Гр за 15 фракций (лечение 5 дней в неделю); 36,75 Гр за 7 фракций или 35 Гр за 5 фракций (лечение 1–3 раза в неделю), 30 Гр за 6 фракций (лечение 3 раза в неделю).

Адъювантная системная терапия не рекомендована.

Рекомендуемый алгоритм лечения ПКРК I–II стадии высокого и очень высокого риска представлен на рис. 9.

4.2.4. Лечение ПКРК с резектабельными метастазами в регионарных лимфоузлах

Рекомендовано выполнять регионарную лимфаденэктомию всем пациентам с резектабельными метастазами ПКРК в регионарных лимфоузлах. После радикального хирургического лечения по поводу метастазов ПКРК в регионарных лимфатических

узлах рекомендовано проведение адъювантной ЛТ. При наличии экстракапсуллярного распространения рекомендовано рассмотреть проведение ХЛТ с применением схем ХТ, представленных в табл. 8.

Пациентам с ПКРК головы и шеи высокого риска без признаков клинического поражения регионарных лимфатических узлов с целью снижения риска рецидива после хирургического лечения первичной опухоли следует рассмотреть вопрос о проведении ЛТ области регионарных лимфоколлекторов в СОД 50 Гр за 5 недель. Пациентам с клинически поражёнными лимфоузлами после лимфаденэктомии рекомендовано проведение адъювантной ЛТ (кроме пациентов с опухолью не выявленной первичной локализации с поражением одного шейного лимфоузла размером < 3 см без экстракапсуллярной инвазии). При отсутствии экстракапсуллярного распространения опухолевого процесса рекомендовано подведение СОД 50–60 Гр за 5–6 недель, при экстракапсуллярном распространении — СОД 60–66 Гр за 6–7 недель. Пациентам с клинически поражёнными лимфоузлами при невозможности выполнения лимфаденэктомии рекомендовано проведение ЛТ в радикальных дозах СОД 60–70 Гр за 6–7 недель.

Рекомендуемый алгоритм лечения ПКРК срезектабельными метастазами в регионарных лимфоузлах представлен на рис. 10.

4.2.5. Лекарственная терапия ПКРК

При локальных операбельных формах ПКРК после радикального хирургического лечения адъювантная системная лекарственная терапия не рекомендована.

При первичных и рецидивных местно-распространенных формах, в т. ч. при резидуальной болезни, когда дальнейшее хирургическое лечение невозможно, рекомендовано проведение ЛТ и мультидисциплинарное обсуждение вопроса о проведении ХЛТ (табл. 8).

При первичных и рецидивных местно-распространенных формах, при невозможности проведения радикального хирургического лечения и/или ЛТ, либо в ситуации, когда их проведение может привести к значительным функциональным или косметическим дефектам рекомендуется рассмотреть возможность/целесообразность проведения неoadъювантной анти-PD1 иммунотерапии по решению мультидисциплинарного онкологического консилиума.

При первичных и рецидивных местно-распространенных формах, когда радикальное хирургическое лечение или радикальная ЛТ невозможны, рекомендовано мультидисциплинарное обсуждение вопроса о проведении только системной лекарственной терапии (табл. 9).

После радикальной лимфаденэктомии при наличии регионарных метастазов ПКРК адъювантная лекарственная терапия вне рамок клинического исследования в настоящее время не рекомендована. Лишь отдельным пациентам с высоким риском прогрессирования и рецидива после радикальной лимфаденэктомии может быть рекомендовано проведение адъювантной ХЛТ (табл. 8).

При наличии удаленных метастазов рекомендовано мультидисциплинарное обсуждение вопроса о лекарственной терапии (табл. 9) или ХЛТ (табл. 8). Предпочтительным режимом I линии системной терапии ПКРК на основании данных клинических иссле-

дований I-II фазы является использование МКА блокаторов PD1 или участие пациента в клинических исследованиях.

Таблица 8. Режимы химиотерапии, применяемые вместе с лучевой терапией

Препарат	Схема применения
Цисплатин ^{1,2}	40 мг/м ² в/в еженедельно (6 недель) в течение всего курса ЛТ
Карбоплатин ¹	AUC2 в/в еженедельно (6 недель) в течение всего курса ЛТ
Цетуксимаб ^{1,2}	400 мг/м ² в/в за 4–5 дней до ЛТ и 250 мг/м ² в/в еженедельно во время ЛТ

¹ Входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов;

² Препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата, назначают по решению врачебного консилиума.

Предпочтительным режимом ХТ в составе ХЛТ при отсутствии противопоказаний является цисплатин. В некоторых случаях может быть использован карбоплатин в сочетании с паклитакселом (табл. 9). Последние данные литературы свидетельствуют о возможности сочетания ЛТ с иммунотерапией анти-PD1 МКА (табл. 9).

Таблица 9. Схемы лекарственной терапии, используемые в самостоятельном режиме при местно-распространенном неоперабельном и/или метастатическом ПКРК

Препараты	Схема применения
Предпочтительные режимы I линии	
Цемиплимаб ¹	350 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 3 нед.
Пембролизумаб ²	200 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 3 нед.
Ниволумаб ^{2,3}	240 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 2 нед. или 480 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 4 нед.
При недоступности перечисленных выше препаратов может быть рассмотрена возможность терапии другим анти-PD1 МКА	
Пролголимаб (анти-PD1 МКА) ³	1 мг/кг 30-минутная в/в инфузия каждые 2 нед.
Режим лекарственной терапии, используемый при прогрессировании или в случае достижения стабилизации заболевания на фоне иммунотерапии анти-PD1 МКА	
Пембролизумаб ² + цетуксимаб ^{2,3}	Пембролизумаб 200 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 3 нед. + цетуксимаб 400 мг/м ² в/в в 1-й день (первая доза) и далее — 250 мг/м ² в/в еженедельно
Режимы лекарственной терапии, используемые при прогрессировании на фоне иммунотерапии анти-PD1 МКА или при невозможности ее проведения	
Цисплатин ^{2,3} + доксорубицин ^{2,3}	Цисплатин 50–75 мг/м ² в/в в 1-й день + доксорубицин 50 мг/м ² в/в в 1-й день. Цикл каждые 21–28 дней
Карбоплатин ² + паклитаксел ^{2,3}	Карбоплатин AUC2 в/в еженедельно + паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно

Препараты	Схема применения
Цетуксимаб ^{2,3}	Цетуксимаб 400 мг/м ² в/в в 1-й день (первая доза) и далее — 250 мг/м ² в/в еженедельно
Капецитабин ^{2,3} + цисплатин ^{2,3}	Капецитабин 1000 мг/м ² в сутки внутрь 2 раза в день с 1-го по 14-й дни + цисплатин 60 мг/м ² в/в в 1-й день. Цикл каждые 21–28 дней

¹ Препарат не одобрен в России на момент написания рекомендаций (июль 2023 г.) и может быть рекомендован решением консилиума.

² Входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

³ Препарат применяется не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата, и может быть рекомендован решением консилиума.

Рекомендуемые режимы лекарственной терапии ПКРК представлены на рис. 10.

4.3. Лечение карциномы Меркеля

4.3.1. Лечение локальных форм карциномы Меркеля (I-II стадия)

Хирургическое лечение (радикальное иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей) является обязательным этапом лечения локальных форм КМ при отсутствии противопоказаний к хирургическому лечению, а также в тех случаях, когда хирургическое лечение не приведет к выраженным нарушениям функции органа или выраженным косметическим дефектам. Алгоритм принятия решения о тактике лечения пациента с КМ (первичная опухоль без клинических признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов) представлен на рис. 12.

При противопоказаниях к радикальному хирургическому лечению или высокой вероятности осложнений (деформации, выраженные нарушения функции органа, серьезный косметический дефект) хирургический этап может быть заменен на радикальный курс ЛТ (режимы ЛТ представлены в табл. 10).

Проведение адьювантной лекарственной терапии после радикального хирургического лечения и ЛТ при I-II стадии не рекомендовано.

При КМ БСЛУ рекомендована всем пациентам с наличием первичной опухоли или п/о рубца после ее удаления при отсутствии клинических и рентгенологических признаков поражения региональных лимфоузлов в сроки до 3-х месяцев после удаления первичной опухоли (в случае, если она удалена).

В случае выполнения БСЛУ при отсутствии признаков метастатического поражения лимфатического узла при окраске срезов гематоксилином и эозином необходимо проведение ИГХ исследования с применением следующих маркеров: СК 20 (цитокератин 20) — обязательный маркер, дополнительно — панцитокератины (AE1/AE3).

В 2022 г. получены данные, свидетельствующие о высокой диагностической чувствительности ИГХ маркера SATB2 при выявлении метастазов КМ в лимфатических узлах, особенно при СК20-негативных опухолях.

Таблица 10. Рекомендуемые дозы ЛТ на область первичного очага у пациентов с КМ

Первичный очаг после хирургического лечения (данные патологоанатомического исследования операционного материала)	Рекомендуемая СОД, Гр
Края резекции без признаков опухолевого роста	50–56
В крае резекции микроскопические признаки опухолевого роста	56–60
Макроскопически измененные края резекции и последующая резекция невозможна	60–66
Первичный очаг не был удален (отказ пациента/наличие противопоказаний к операции/возможное выраженное нарушение функции при хирургическом лечении)	60–66

Проведение ЛТ должно быть начато максимально быстро после хирургического лечения (3–4 недели). Необоснованная отсрочка ЛТ может привести к ухудшению результатов лечения и прогноза. Для достижения адекватной дозы на область первичной опухоли необходимо использовать боляс. Широкие края (5 см) вокруг первичной опухоли должны быть использованы, если это возможно. При использовании электронов энергия и предписанная изодоза должны быть выбраны так, чтобы подвести адекватную дозу на латеральный и глубокие края. Стандартный режим фракционирования — 2 Гр в день. При паллиативной ЛТ любой режим фракционирования может быть выбран в зависимости от основных целей терапии (30 Гр за 10 фракций, 20 Гр за 4–5 фракций, или 8 Гр за 1 фракцию).

4.3.2. Лечение пациентов с метастазами КМ в регионарных лимфоузлах (III стадия)

Обязательное лечение при резектабельном процессе включает:

- адекватное иссечение первичной опухоли (если не было выполнено ранее);
- регионарную лимфаденэктомию (у всех пациентов);
- адъювантную ЛТ (дозы и условия представлены в табл. 11);
- адъювантная ХТ в рамках рутинной клинической практики не рекомендована, но может быть назначена при определенных обстоятельствах: молодой возраст пациента, наличие неблагоприятных прогностических факторов (более 4 пораженных лимфоузлов и выход за пределы капсулы лимфоузла) (табл. 12);
- приоритетным является участие пациентов в клинических исследованиях с использованием **адъювантной и/или неoadъювантной терапии**.

Таблица 11. Рекомендуемые дозы лучевой терапии при поражении регионарных лимфоузлов

Состояние регионарных лимфатических узлов (различные клинические сценарии)	Рекомендуемая СОД, Гр
БСЛУ или лимфаденэктомия не выполнялись	
• клинически не измененные (но есть риск субклинических проявлений)	46–50
• клинически определяемые метастазы	60–66

БСЛУ выполнена, лимфаденэктомия не выполнялась	
• метастазов в лимфоузлах нет	ЛТ не показана
• метастазов в лимфоузлах нет; в связи с локализацией опухоли в области головы и шеи существует риск ложноотрицательного результата БСЛУ	46–50
• микроскопически N + при БСЛУ	50
Выполнена лимфаденэктомия	
• неблагоприятные прогностические факторы: ≥ 4 пораженных лимфоузлов, выход за пределы капсулы лимфоузла	50–60
• неблагоприятных прогностических факторов нет	ЛТ не показана

Таблица 12. Возможные режимы адьювантной химиотерапии

Этопозид + цисплатин	Этопозид ¹ 120 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + цисплатин ¹ 60–80 мг/м ² в/в в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день
Этопозид + карбоплатин	Этопозид ¹ 100–120 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день

¹ Препарат, применяется не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата, и может быть рекомендован решением консилиума.

Рекомендуемый алгоритм лечения пациентов с метастазами КМ в регионарных лимфоузлах (III стадия) представлен на рис. 13.

4.3.3. Лечение пациентов с метастатической или неоперабельной КМ

В качестве терапии I линии при ожидаемой продолжительности жизни более 12 недель рекомендовано использование МКА блокаторов PD1 (пембролизумаб, ниволумаб), МКА блокаторов PDL1 (авелумаб) или комбинированной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом (табл. 13).

Таблица 13. Рекомендуемые режимы иммунотерапии, применяемые для лечения метастатической и нерезектабельной КМ в I и последующих линиях терапии

Препарат	Схема
Авелумаб	10 мг/кг или 800 мг 60-минутная в/в инфузия каждые 2 нед.
Пембролизумаб ^{1,2}	200 мг 30-минутная в/в инфузия каждые 3 нед.
Ниволумаб ^{1,2}	240 мг 60-минутная в/в инфузия каждые 2 нед. или 480 мг 60-минутная в/в инфузия каждые 4 нед.
Ниволумаб ^{1,2} + ипилимумаб ^{1,2}	Ниволумаб 240 мг в/в инфузия каждые 2 нед. + ипилимумаб 1 мг/кг в/в инфузия каждые 6 недель.

При недоступности перечисленных выше препаратов может быть рассмотрена возможность терапии другим анти-PD1 МКА

Пролголимаб ² (анти-PD1 МКА)	1 мг/кг в/в 30-минутная инфузия каждые 2 нед.
---	---

¹ Входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

² Препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата, и может быть рекомендован решением консилиума.

В качестве терапии второй и последующих линий, а также в качестве первой линии терапии при значительной распространенности процесса и ожидаемой продолжительности жизни менее 12 недель рекомендовано проведение ХТ (табл. 14.).

Таблица 14. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии II и последующих линий, используемые при метастатической и нерезектабельной КМ

Этопозид + цисплатин	Этопозид 120 мг/м ² в/в в 1–3–й дни + цисплатин 60–80 мг/м ² в/в 1–й день. Начало очередного курса на 22–й день
Этопозид + карбоплатин	Этопозид 100–120 мг/м ² в/в в 1–3–й дни + карбоплатин AUC5–6 в/в в 1–й день. Начало очередного курса на 22–й день
CAV	Циклофосфамид 600–1000 мг/м ² в/в в 1–й день + доксорубицин 50 мг/м ² в/в в 1–й день + винクリстин 1,4 мг/м ² в/в в 1–й день. Начало очередного курса на 22–й день
Паклитаксел ¹ + карбоплатин	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1–й день + карбоплатин AUC5–6 в/в в 1–й день. Начало очередного курса на 22–й день
Этопозид ¹	50 мг/м ² внутрь в 1–21–й дни внутрь. Начало очередного курса на 29–й день
Ипилимумаб ¹ + ниволумаб ¹	Ипилимумаб 1 мг/кг в/в + ниволумаб 3 мг/кг в/в капельно в 1–й день. Максимум — 4 введения. Начало очередного курса на 22–й день ЛИБО Ипилимумаб 3 мг/кг в/в капельно + ниволумаб 1 мг/кг в/в капельно в 1–й день. Максимум — 4 введения. Начало очередного курса на 22–й день
Пазопаниб ¹	Пазопаниб 800 мг в сутки внутрь длительно
Аналоги соматостатина пролонгированного действия (в случае наличия экспрессии рецепторов соматостатина 2 типа (SSTR2) в опухоли)	Октреотид — 30 мг в/м 1 раз в 28 дней, длительно либо Ланреотид — 120 мг п/к 1 раз в 28 дней, длительно

¹ Препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата, и может быть рекомендован решением консилиума.

ЛТ может быть рекомендована пациентам с распространенной стадией КМ с паллиативной целью. Показанием к ЛТ терапии при лечении метастатической КМ с паллиативной целью может быть уменьшение объема опухолевого поражения (в том числе в сочетании

с ХТ или иммунотерапией) или купирование болевого синдрома. С паллиативной целью ЛТ может быть использована в дозе 30 Гр за 10 фракций или в режиме гипофракционирования в сочетании с иммунотерапией анти-PD1/PDL1 МКА.

Рекомендуемый алгоритм лечения пациентов с метастатической или неоперабельной КМ представлен на рис. 14.

5. ПРОФИЛАКТИКА НЕМЕЛАНОЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

В целях снижения риска возникновения БКРК, ПКРК и КМ рекомендуется избегать избыточной инсоляции, солнечных ожогов или воздействия искусственного УФ излучения. Специфической профилактики ПКРК и КМ не существует. Применение никотинамида позволяет снизить риск возникновения БКРК.

6. НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С НЕМЕЛАНОЦИТАРНЫМИ ОПУХОЛЯМИ КОЖИ

Наблюдение направлено не только на исключение прогрессирования заболевания, но и на выявление новых случаев рака кожи и меланомы, риск появления которых у пациентов с БКРК, ПКРК и КМ значительно повышен. На протяжении жизни пациент должен избегать солнечных ожогов и регулярно самостоятельно осматривать кожные покровы на предмет подозрительных в отношении рака кожи и меланомы новообразований.

6.1. Наблюдение за пациентами с БКРК

Пациентам с БКРК после завершения лечения рекомендовано проведение физикальных осмотров с оценкой состояния кожных покровов, видимых слизистых оболочек и периферических лимфатических узлов каждые 6–12 месяцев в течение первых 5 лет, затем — ежегодно на протяжении всей жизни. Проведение инструментальных методов обследования рекомендовано только при БКРК III и IV стадии. Рекомендуемый алгоритм наблюдения за пациентами с БКРК представлен на рис. 6.

6.2. Наблюдение за пациентами с ПКРК

В зависимости от риска рецидива (табл. 7) пациентам с ПКРК после завершения лечения локализованных форм заболевания рекомендовано проведение физикальных осмотров с оценкой состояния кожных покровов, видимых слизистых оболочек и периферических лимфатических узлов со следующей периодичностью: при низком риске — каждые 3–12 месяцев в течение первых 2 лет, затем — каждые 6–12 месяцев в последующие 3 года, затем — ежегодно на протяжении всей жизни. При высоком риске рецидива — каждые 3–6 месяцев в течение первых 2 лет, затем — каждые 6–12 месяцев

в последующие 3 года, затем — ежегодно на протяжении всей жизни. При очень высоком риске рецидива — каждые 3–6 месяцев в течение первых 2 лет, затем — каждые 6 месяцев в последующие 3 года, затем — ежегодно на протяжении всей жизни. Наблюдение за пациентами после завершения лечения распространённых форм заболевания включает проведение физикальных осмотров с оценкой состояния кожных покровов, видимых слизистых оболочек и периферических лимфатических узлов каждые 2–3 месяца в течение первого года, затем — каждые 2–4 месяца в течение второго года, далее — каждые 4–6 месяцев в течение ещё трёх лет и затем — каждые 6–12 месяцев на протяжении всей жизни. Дополнительно рекомендован самостоятельный осмотр лимфатических узлов. Рекомендуемый алгоритм наблюдения за пациентами с ПКРК представлен на рис. 11.

6.3. Наблюдение при карциноме Меркеля

В настоящее время нет единого мнения относительно оптимального графика наблюдения за пациентами с КМ. Всем пациентам с ранее установленным диагнозом КМ рекомендовано проводить регулярное самообследование кожных покровов и периферических лимфатических узлов и своевременно обращаться к врачу при выявлении каких-либо отклонений. В целях наиболее раннего выявления рецидива или прогрессирования заболевания рекомендуется осмотр: в течение первых 3 лет — не реже 1 раза в 3 мес., затем в течение 2 лет — каждые 6 мес. и далее — ежегодно. График и объем обследования зависит от стадии заболевания и степени риска рецидива и представлен в табл. 15. У пациентов с высоким риском рецидива перерыв между обследованиями может быть сокращен при необходимости. Медиана времени до возникновения рецидива составляет приблизительно 8–9 мес., а большинство рецидивов (90%) возникают в срок до 24 мес.

Таблица 15. Объем обследований при наблюдении за пациентами с КМ

Стадия заболевания (или эквивалент)	Годы наблюдения							
	1–3	4–5	6–10	1–3	4–5	6–10	1–3	4–5
	Физикальный осмотр			УЗИ лимфоузлов			Лучевая диагностика в полном объеме	
I-II	Каждые 3 мес.	Каждые 6 мес.	Каждые 12 мес.	Каждые 3 мес.	Каждые 6 мес.	По показаниям	Каждые 3 мес.	Каждые 6 мес.
III-IV	Каждые 3 мес.	Каждые 6 мес.	Каждые 6 мес.	Каждые 3 мес.	Каждые 6 мес.	По показаниям	Каждые 6 мес.	Каждые 6 мес.

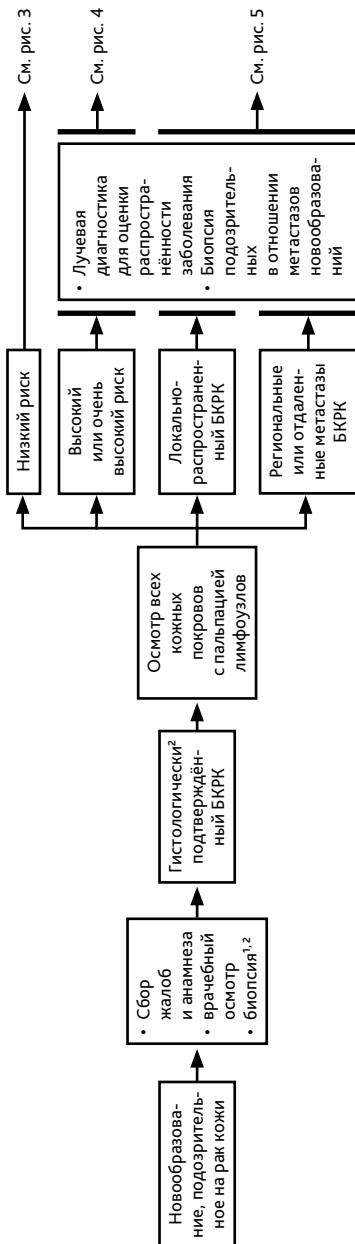


¹ Тип биопсии определяют индивидуально в зависимости от размеров, локализации новообразования и предполагаемого диагноза (экзцизионная биопсия, инцизионная биопсия, панч-биопсия).

² Для всех злокачественных опухолей кожи предпочтительным методом патологоанатомического исследования является гистологическое, а не цитологическое (!) исследование.

³ При карциноме Меркеля гистологическое исследование должно быть дополнено ИГХ исследованием для подтверждения диагноза и дифференциальной диагностики с другими опухолями. Рекомендовано использовать следующие ИГХ маркеры: цитokerатин 20, панцитокератины, тиреоидный фактор транскрипции 1, маркеры нейроэндокринной дифференцировки (хромогранин А, синаптофизин, CD56, Ki-67, SATB2).

Рисунок. 1. Рекомендуемый диагностический алгоритм при выявлении новообразования кожи, подозрительного в отношении злокачественной опухоли.



¹ Тип биопсии определяют индивидуально в зависимости от размеров, локализации новообразования и предполагаемого диагноза (эксцизионная биопсия, инцизионная биопсия или панч-биопсия).

² Для всех злокачественных опухолей кожи предпочтительным методом патологогистологического исследования является гистологическое, а не цитологическое (1) исследование.

Рисунок 2. Рекомендуемый общий алгоритм диагностики базальноклеточного рака кожи (БКРК)

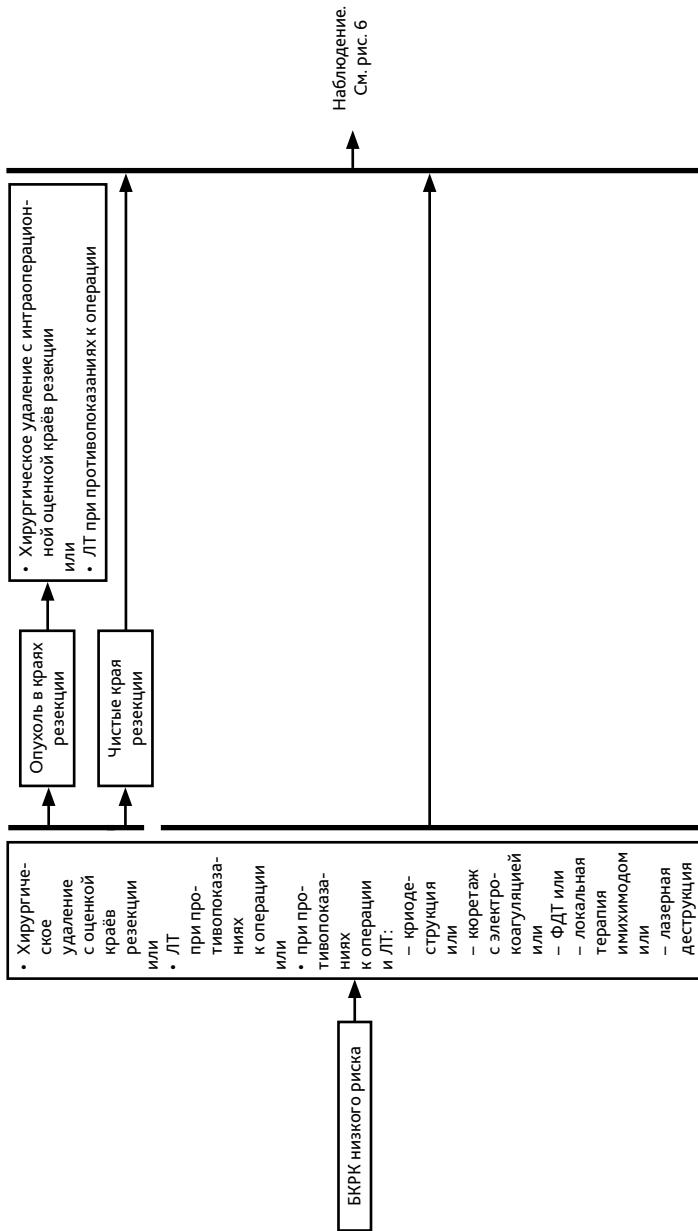


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм лечения БКРК низкого риска

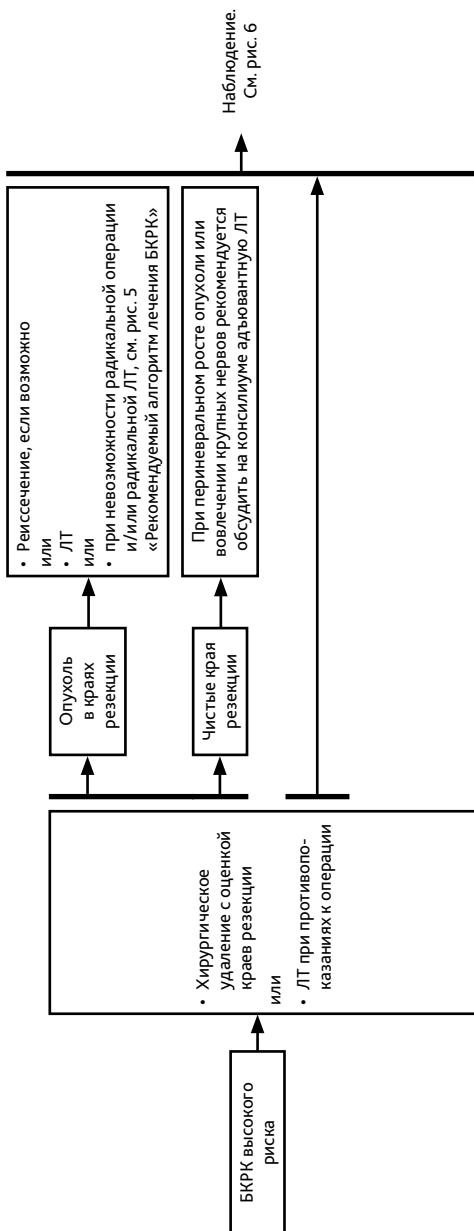


Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм лечения БКРК высокого риска

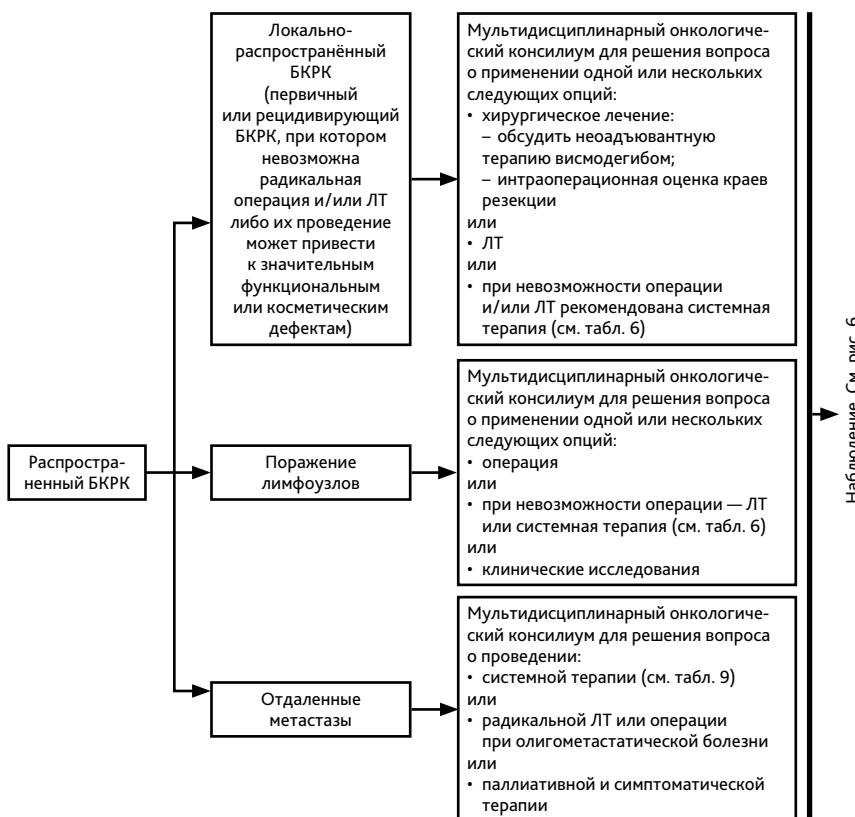


Рисунок 5. Рекомендуемый алгоритм лечения распространенного БКРК

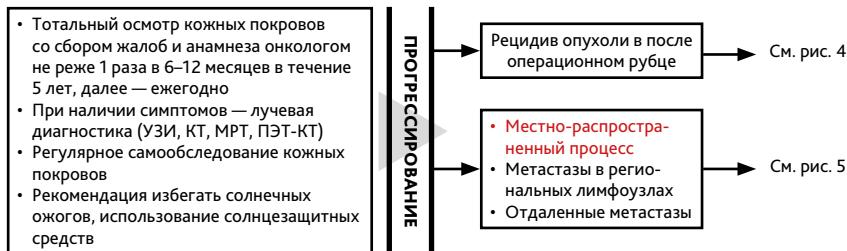
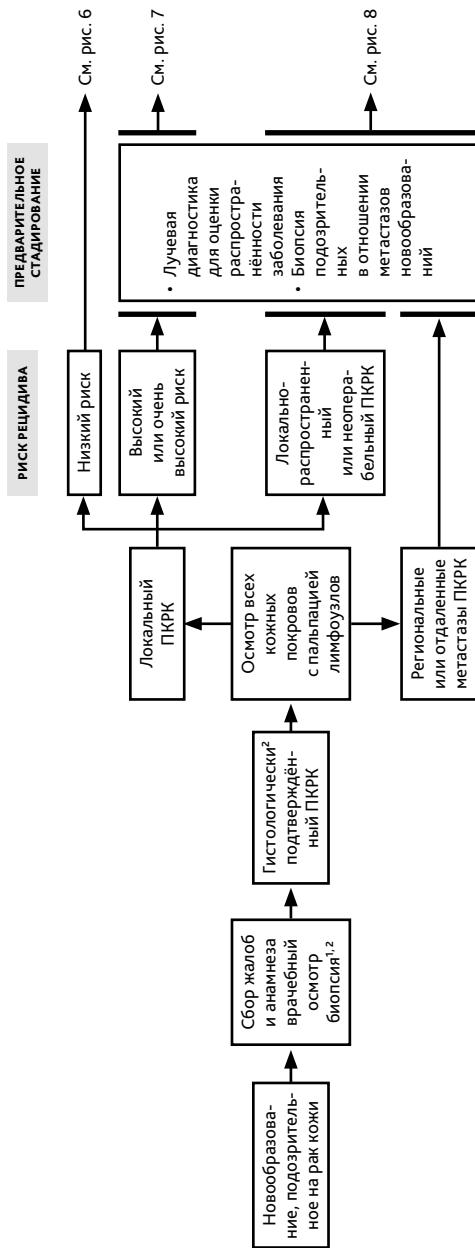


Рисунок 6. Рекомендуемый алгоритм наблюдения за пациентами с БКРК без признаков заболевания



- 1 Тип биопсии определяют индивидуально в зависимости от размеров, локализации новообразования и предполагаемого диагноза (эксцизионная биопсия, пункционная биопсия или прямая биопсия).

² Для всех злокачественных опухолей кожи предпочтительным методом патолого-анатомического исследования является гистологическое, а не цитологическое (I) исследование.

Рисунок 7. Рекомендуемый общий алгоритм диагностики плоскоклеточного рака кожи (ПКРК)

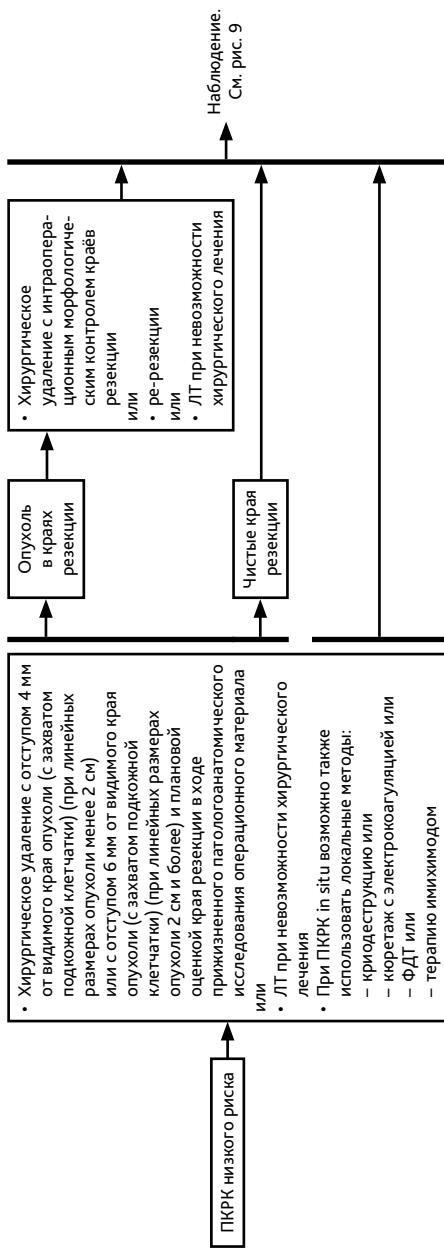


Рисунок 8. Рекомендуемый алгоритм лечения ПКРК низкого риска

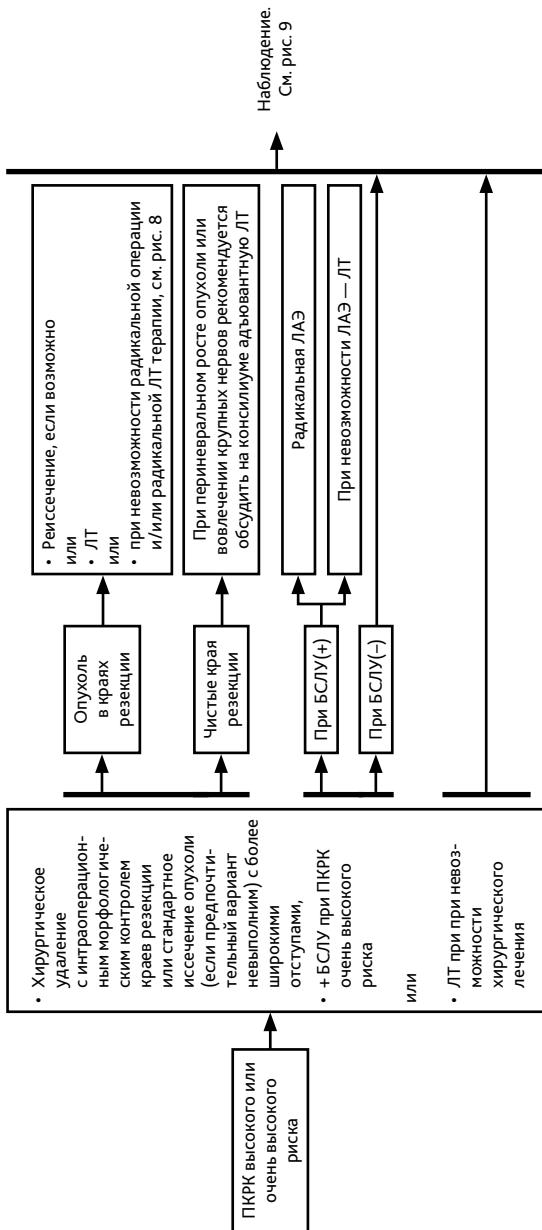


Рисунок 9. Рекомендуемый алгоритм лечения ПКРК высокого или очень высокого риска

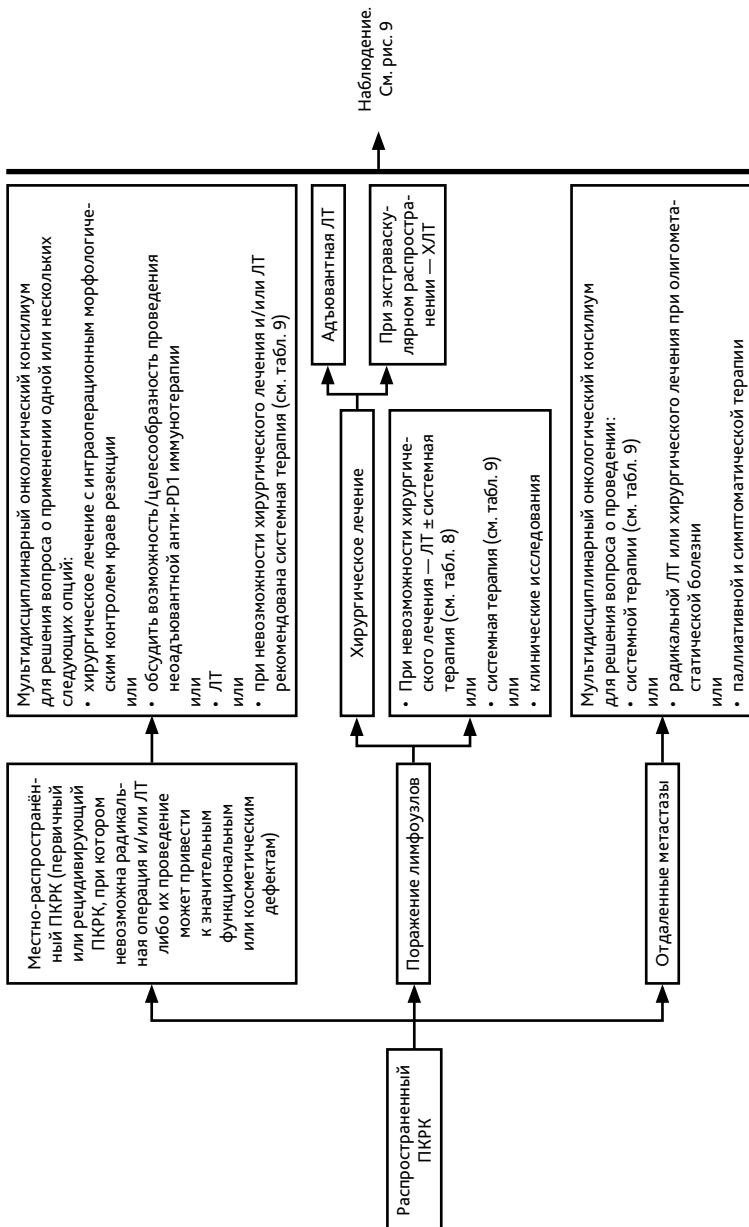
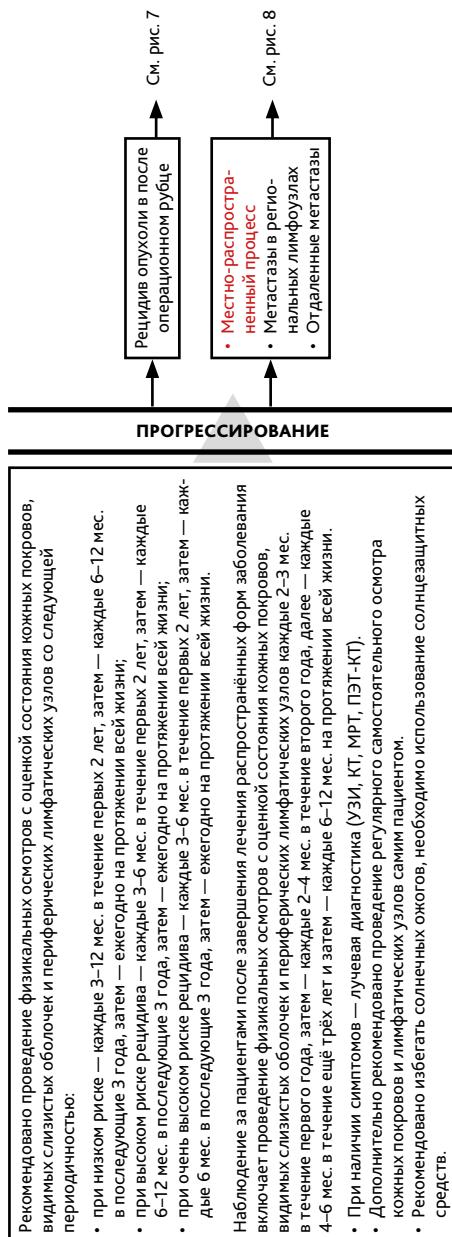
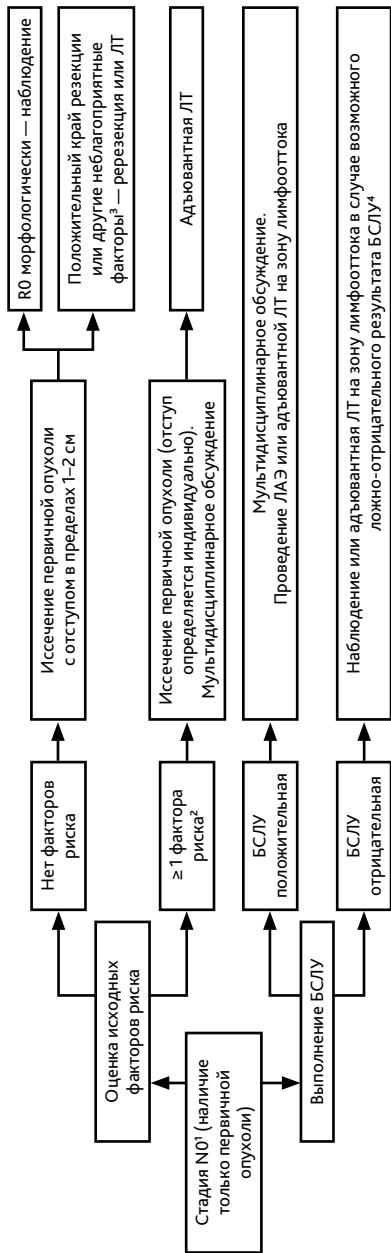


Рисунок 10. Рекомендуемый алгоритм лечения распространенного ПКРК





¹ Подтверждено клинически и радиологически; выполнен достаточный объем диагностических исследований для оценки распространенности процесса:

- УЗИ первичной опухоли и мягких тканей вокруг нее, регионарных лимфузлов;
- КТ органов грудной, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием или ПЭТ-КТ в режиме все тело с 18F-ФДГ и в/в контрастированием

² Факторы риска: большой размер первичной опухоли (более 1 см) локализация в области головы и шеи, наличие лимфоваскулярной инвазии, состояние иммуносупрессии, ВИЧ-инфекция, В-клеточная неоплазия, состояния после трансплантации органа.

³ Положительный край резекции или близкий край при морфологическом исследовании, положительный стортажевой лимфузел при БСЛУ или лимфоваскулярная инвазия.

⁴ Рассмотреть возможность эмпирической ЛТ на зону регионарных лимфузлов в следующих случаях:

- наличие анатомических особенностей пациента (раннее лимфоузлы были удалены по другим причинам, пораженные лимфомой лимфузлы);
- высокий риск ложно-отрицательного результата из-за возможного наличия нескольких регионарных зон лимфооттока (например, при лимфузалахции первичной опухоли в области головы и шеи);
- выявление поражения лимфузла при лимбосцинтиграфии у пациента с иммunoупрессией (после трансплантации).

Рисунок 12. Рекомендуемый алгоритм принятия решения о тактике лечения пациента с карциномой Меркеля (первичная опухоль без клинических признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов)

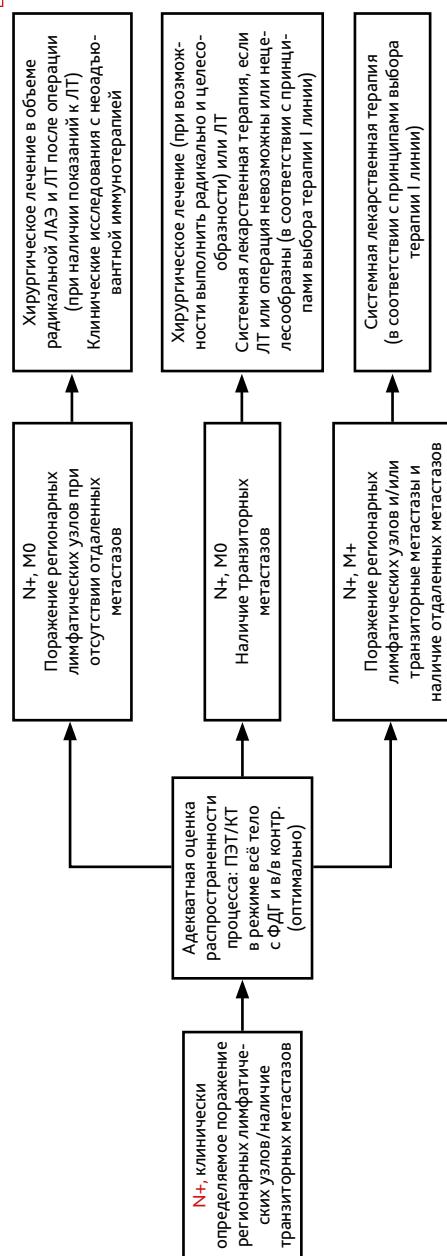
Актуальная версия
11-11-2024

Рисунок 13. Рекомендуемый алгоритм принятия решения о тактике лечения пациента с карциномой Меркеля и поражением регионарных лимфатических узлов

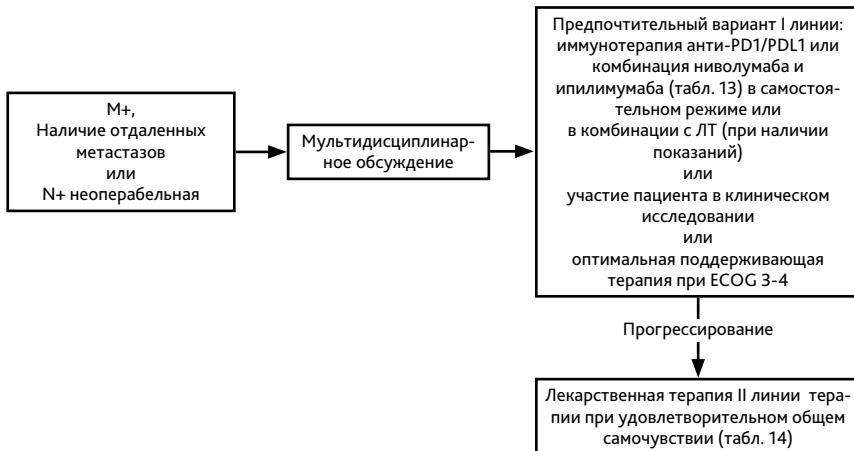


Рисунок 14. Рекомендуемый алгоритм лечения пациентов с метастатической или неоперабельной карциномой Меркеля