

Лечение метастатической меланомы в современных клинических рекомендациях

Метастатическая меланома является наиболее агрессивной формой рака кожи, часто приводящей к летальному исходу. Пациент с метастатической меланомой обычно имеет очень короткую ожидаемую продолжительность жизни, измеряющуюся в месяцах; менее четверти больных живут более года с момента установления диагноза. Ежегодно во всем мире регистрируется около 40 тыс. смертельных исходов, вызванных этим заболеванием. По прогнозам, на протяжении следующих 10 лет количество больных меланомой в развитых странах удвоится. В 2011–2012 гг. арсенал средств для лечения метастатической меланомы впервые за последние три десятилетия пополнился двумя действительно эффективными препаратами – ипилимумабом и вемурафенибом. (Весной 2013 г. вемурафениб под торговым названием Зелбораф был зарегистрирован и в Украине. – Прим. ред.) На основании результатов клинических исследований III фазы и одобрения регуляторными органами Канады, США, Европейского союза и других стран ипилимумаб и вемурафениб были включены в последние версии рекомендаций по ведению меланомы, разработанных наиболее авторитетными в области онкологии организациями – Европейским обществом медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) и Национальной всеобщей онкологической сетью США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN). Ниже представлены разделы данных рекомендаций, посвященные ведению метастатической меланомы.

Рекомендации ESMO (2012) [1]

В недавних клинических исследованиях выраженную противоопухолевую активность продемонстрировали новые терапевтические стратегии, в частности иммунотерапия с использованием ипилимумаба и анти-PD1 антител, селективные ингибиторы BRAF, такие как вемурафениб и дабрафениб, а также ингибиторы c-Kit и MAPK/ERK-киназы (MEK). В популяциях пациентов – участников проспективных рандомизированных исследований ипилимумаба, вемурафениба, дабрафениба и траметиниба значительно улучшилась частота ответа и/или выживаемость.

Опухолевые ткани (предпочтительно метастатических очагов) рекомендуется исследовать на наличие мутаций (BRAF, NRAS, c-Kit, GNA11, GNAQ), что помогает направлять пациентов в соответствующие клинические исследования и валидировать отдаленную прогностическую значимость этих мутаций.

Ипилимумаб и (при наличии мутации BRAF V600) вемурафениб – оптимальные препараты для 1-й линии терапии у пациентов с метастатической меланомой (II, B). На основании результатов рандомизированных контролируемых исследований III фазы вемурафениб получил одобрение Управления по контролю за безопасностью продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) и Европейского агентства по лекарственным препаратам (EMA) для применения у пациентов с нерезектабельной меланомой и метастатической меланомой, а ипилимумаб был одобрен для применения у таких больных в 1-й и 2-й линии терапии (EMA).

У пациентов с симптомными, объемными метастазами, происходящими из меланомы с мутацией BRAF V600, предпочтительно использовать селективный ингибитор BRAF вемурафениб, так как этот препарат с высокой вероятностью обеспечивает быстрый ответ, в том числе улучшение качества жизни. Убедительных данных, на основании которых можно было бы принимать решение о последовательности назначения ипилимумаба и вемурафениба пациентам с метастатической меланомой с мутацией BRAF, на сегодня пока нет; тем не менее появляется все больше сведений о том, что ингибирование BRAF эффективно даже после иммунотерапии. В настоящее время ипилимумаб одобрен EMA только в качестве 2-й линии терапии у пациентов с поздними стадиями заболевания. Селективные ингибиторы BRAF могут быть назначены пациентам с метастазами в головном мозге, при данной локализации эти препараты показывают многообещающие результаты. Пациентов, получающих вемурафениб, необходимо периодически

наблюдать, уделяя при этом особое внимание потенциальным вторичным новообразованиям кожи и других органов.

У пациентов с меланомами без мутаций BRAF рекомендованным препаратом 1-й и 2-й линии (FDA) или 2-й линии (FDA и EMA) является ипилимумаб, блокирующий CTLA4 (протеин 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами) и таким образом активирующий Т-лимфоциты с развитием иммунного ответа против опухолевых клеток. Учитывая постоянные совершенствование методов лечения и появление новых препаратов, пациентов с меланомой поздних стадий рекомендуется направлять в специализированные центры, принимающие участие в масштабных программах клинических исследований. На сегодня получены предварительные указания о том, что пациенты с меланомами с мутациями NRAS могут получать пользу от лечения ингибиторами MEK-киназы.

При невозможности участия в клинических исследованиях и недоступности современных таргетных препаратов могут быть назначены цитотоксические средства, такие как дакарбазин (DTIC), темозоломид, таксаны, фотемустин, производные платины, цитокины (интерферон, интерлейкин-2) и их комбинации. В данной ситуации референтным препаратом пока остается дакарбазин. В случае агрессивного метастатического процесса полихимиотерапия, включающая паклитаксел и карбоплатин или цисплатин, виндезин и дакарбазин, у значительного количества пациентов обеспечивает частичный ответ или стабилизацию заболевания. В целом, несмотря на более высокую частоту ответа, полихимиотерапия по сравнению с монокимиотерапией не улучшает выживаемости и поэтому не рассматривается в качестве 1-й линии лечения. Некоторое улучшение выживаемости без прогрессирования может обеспечивать бевацизумаб, однако при метастатической меланоме препарат используется редко.

Рандомизированные клинические исследования с интерлейкином-2 не проводились. В некоторых клинических центрах этот цитокин до сих пор используется в качестве 1-й линии терапии у пациентов с низкой опухолевой нагрузкой. Результаты многочисленных клинических исследований высокоинтенсивной биохимиотерапии, включавшей интерлейкин-2, не показали какого-либо преимущества в отношении выживаемости.

У некоторых пациентов с хорошим функциональным статусом и изолированными проявлениями опухолевого процесса может применяться хирургическое иссечение висцеральных метастазов. Целью операции у таких больных является резекция R0.

Следует рассмотреть целесообразность проведения паллиативной лучевой терапии, особенно при симптомных метастазах в головном мозге, а также при локализованных и болезненных

костных метастазах. При ограниченном метастатическом поражении головного мозга предпочтительным методом является стереотаксическое облучение.

Продолжение на стр. 20.

Таблица 1. Основные рекомендации по ведению меланомы (ESMO, 2012) [2]

- Диагноз должен основываться на результатах эксцизионной биопсии с небольшими боковыми краями, проведенной через всю толщину кожи (II, A).
- Гистологическое заключение должно включать как минимум следующую информацию: тип меланомы, актиническое повреждение, максимальная толщина в мм (по Breslow), митотический индекс (при pT1), наличие изъязвлений, наличие и степень регрессии, чистота хирургических краев (II, A).
- Обязательным является физикальное обследование, при котором особое внимание следует уделять другим подозрительным пигментированным очагам, опухолевым сателлитам, транзитным метастазам, метастазам в регионарных лимфоузлах и системным метастазам. При меланоме низкого риска (pT1a) дальнейшее обследование не является необходимым. При опухолях более высоких стадий рекомендуется провести визуализирующие исследования для уточнения стадии заболевания (III, C).
- Рекомендуется широкое иссечение первичных опухолей с безопасными краями 0,5 см при меланоме in situ, 1 см при опухолях толщиной 2 мм по Breslow и 2 см для опухолей большей толщины (II, B).
- При меланоме толщиной >1 мм и/или с изъязвлением для точного установления стадии необходима биопсия сторожевого лимфоузла (II, B).
- Пациенты с резецированной меланомой III стадии являются кандидатами на назначение адьювантной терапии высокими дозами интерферона α2b в течение 1 года либо пегилированным α-интерфероном 1 р/нед длительностью до 5 лет (II, B). Анализ подгрупп указывает на то, что наибольшую пользу от адьювантной терапии α-интерфероном получают пациенты с микрометастазами в регионарных лимфоузлах и/или изъязвленными первичными опухолями. Рекомендуется участие в клинических исследованиях.
- У оперебельных пациентов хирургическая резекция локорегионарного рецидива или единичного отдаленного метастаза может улучшить долгосрочный контроль заболевания (III, C).
- Пациентам с метастатической меланомой показан скрининг на наличие мутации BRAF V600 в первичной опухоли или (предпочтительно) метастазах. Варианты 1-й и 2-й линии терапии включают ипилимумаб (антитела против CTLA4; у всех больных) и вемурафениб (ингибитор BRAF; у пациентов с меланомами с мутацией BRAF) (II, B). EMA одобрило ипилимумаб только для 2-й линии терапии.
- При невозможности участия в клинических исследованиях и недоступности современных таргетных препаратов могут быть назначены цитотоксические препараты, такие как дакарбазин и темозоломид, однако их активность ограничена (II, C).
- На сегодня отсутствует консенсус относительно оптимального объема и периодичности контрольных обследований, равно как и целесообразности визуализирующих исследований и анализа крови, у пациентов с резецированной меланомой.

Таблица 2. Принципы системной терапии распространенной и метастатической меланомы (NCCN, 2013) [2]

Предпочтительные схемы
<ul style="list-style-type: none"> • Ипилимумаб (категория 1)^{1, 2} • Вемурафениб (категория 1)^{3, 4} • Участие в клиническом исследовании • Интерлейкин-2 в высоких дозах^{5, 6}
Другие схемы, продемонстрировавшие активность
<ul style="list-style-type: none"> • Дакарбазин • Темозоломид • Иматиниб (при опухолях с мутацией c-Kit) • Комбинированная химиотерапия на основе дакарбазина или темозоломида / биохимиотерапия (включающая цисплатин и винбластин ± интерлейкин-2 и α-интерферон) (категория 2B), паклитаксел в монотерапии и в комбинации с карбоплатином (категория 2B)⁶ • Паклитаксел (категория 2B) • Паклитаксел/карбоплатин (категория 2B)
<p>¹ Ипилимумаб может вызывать тяжелые иммуноопосредованные побочные реакции. Рекомендуется участие в программе REMS (стратегия оценки и уменьшения риска) и/или наблюдение врачом, имеющим опыт назначения препарата. Пациента необходимо тщательно наблюдать. У пациентов с тяжелыми сопутствующими аутоиммунными заболеваниями ипилимумаб должен использоваться с исключительной осторожностью (или не использоваться вообще).</p> <p>² Повторная индукционная терапия может проводиться у пациентов, не испытывавших серьезных побочных эффектов во время предшествующего лечения препаратом, у которых произошел рецидив после первичного клинического ответа или заболевание прогрессировало после стабилизации длительностью >3 мес.</p> <p>³ Вемурафениб рекомендуется пациентам с мутацией V600 гена BRAF.</p> <p>⁴ Вемурафениб может вызывать значительные осложнения со стороны кожи, в т. ч. плоскоклеточный рак кожи и тяжелую фоточувствительность. Рекомендуется регулярные дерматологические обследования с направлением к дерматологу. Пациентов также необходимо наблюдать на предмет развития других побочных реакций, в частности суставной боли и отека.</p> <p>⁵ Интерлейкин-2 в высоких дозах не должен назначаться пациентам с неадекватным органом резервом, низким функциональным статусом, нелеченным или активным метастатическим поражением головного мозга. Терапия интерлейкином-2 может проводиться у больных с ограниченным количеством метастазов в головном мозге без значимого перитуморального отека (категория 2B).</p> <p>⁶ Назначение нескольких препаратов и высоких доз интерлейкина-2 является сложным в реализации и ассоциируется с выраженной токсичностью. Такая терапия может использоваться только в специализированных учреждениях и проводится медперсоналом с соответствующим опытом.</p>

выживаемость
у пациентов с
лечение ранее².

жет способствовать пролифе-

дования.
ать утром, вторую – вечером,
я стаканом воды. Таблетки не

ее 4 часов. Не следует прини-

ие интервала QT, повышение

я препарата (приказ МЗ

вездов, конгрессов,

Лечение метастатической меланомы в современных клинических рекомендациях

Продолжение. Начало на стр. 19.

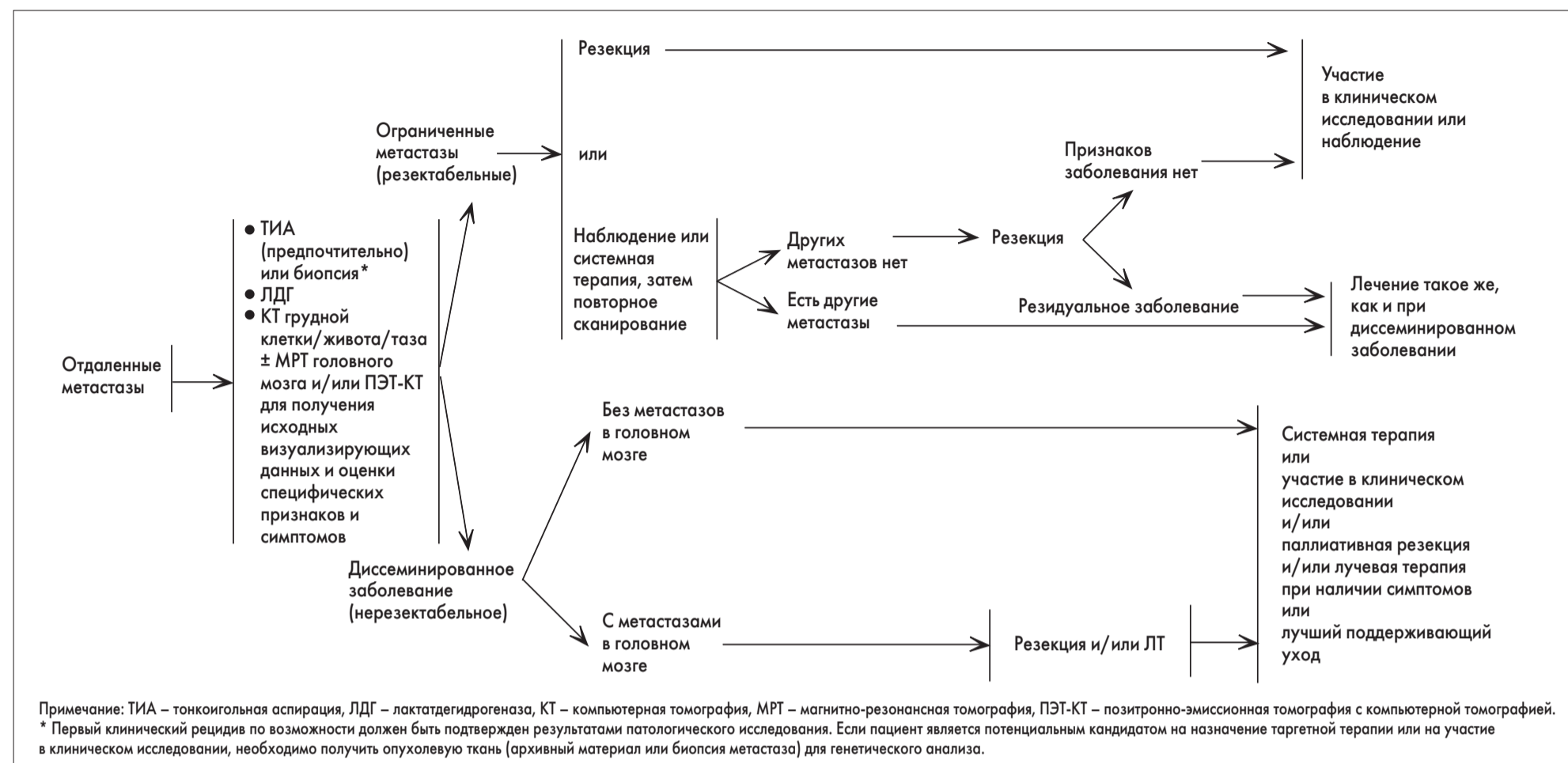


Рис. Алгоритм ведения метастатической меланомы (NCCN, 2013) [2]

В целом ведение пациентов с меланомой IV стадии должно осуществляться в высокоспециализированном центре с применением мультидисциплинарного подхода.

Основные рекомендации ESMO по ведению больных меланомой представлены в таблице 1.

Рекомендации NCCN (2013) [2]

Лечение метастатической меланомы IV стадии зависит от того, является заболевание ограниченным (резектабельным) или диссеминированным (нерезектабельным).

При ограниченном заболевании рекомендуется резекция (если она осуществима). У пациентов с единичным очагом висцеральной метастатической меланомы рациональной тактикой может быть наблюдение или системная терапия для исключения вероятности того, что висцеральный метастаз является первым из многочисленных метастатических очагов, а также для оптимального отбора пациентов – кандидатов на хирургическое вмешательство. После наблюдения или системной терапии пациентов с резектабельными солитарными метастазами необходимо обследовать повторно для оценки операбельности. В случае резекции метастазов пациентам может быть предложена адъювантная терапия в рамках клинических исследований. В соответствии с консенсусом экспертов NCCN адъювантная монотерапия α -интерфероном при резекции метастазов меланомы IV стадии может применяться только в клинических исследованиях. В качестве альтернативы при ограниченном метастатическом заболевании может проводиться системная терапия в рамках клинических исследований (предпочтительно) или в условиях обычной практики. Ведение резидуального заболевания после неполной резекции ограниченных метастазов осуществляется так же, как и диссеминированного заболевания.

При диссеминированном заболевании возможны такие варианты: системная

терапия, участие в клиническом исследовании или лучший поддерживающий уход. В качестве системной терапии используются, в частности, ипилимумаб (категория 1), вемурафениб у пациентов с верифицированной мутацией BRAF V600 (категория 1), лечение в рамках клинических исследований и интерлейкин-2 в высоких дозах. Могут также применяться дакарбазин, темозоломид, иматиниб при опухолях с мутациями c-Kit, химиотерапия на основе дакарбазина или темозоломида и биохимиотерапия (включающая цисплатин и винбластин \pm интерлейкин-2 и α -интерферон) (категория 2B), паклитаксел в монотерапии и в комбинации с карбоплатином (категория 2B).

Пациенты, получающие ипилимумаб, нуждаются в тщательном мониторинге для выявления потенциально фатальных иммуноопосредованных побочных реакций, при этом настоятельно рекомендуется включать больных в программу стратегии оценки и уменьшения риска (risk evaluation and mitigation strategy – REMS) на протяжении всего курса лечения препаратом. У пациентов, получающих ипилимумаб, у которых наблюдались стабилизация заболевания длительностью 3 мес после 12 нед индукционной терапии либо частичный или полный ответ, в случае последующего прогрессирования заболевания можно провести повторную индукционную терапию до 4 доз ипилимумаба 3 мг/кг каждые 3 нед.

Пациентам, получающим вемурафениб, рекомендуется регулярное дерматологическое обследование с направлением к дерматологу для выявления возможных осложнений со стороны кожи.

При назначении высоких доз интерлейкина-2 или биохимиотерапии требуется особая осторожность вследствие высокой токсичности. В некоторых случаях биохимиотерапия может использоваться с паллиативной целью или для получения ответа, после чего появится возможность осуществить другие методы лечения. В любом случае эксперты NCCN рекомендуют, чтобы такая

терапия проводилась в специализированных учреждениях, имеющих соответствующий опыт. Противопоказаниями к назначению интерлейкина-2 являются неадекватный органный резерв, низкий функциональный статус и нелеченное или активное метастатическое поражение головного мозга. Следует учитывать потенциальную синергическую токсичность ипилимумаба и высокодозовой терапии интерлейкином-2, особенно в отношении пищеварительного тракта.

При выборе 1-й линии системной терапии меланомы необходимо учитывать ряд факторов, в частности мутационный статус BRAF, темпы прогрессирования заболевания, наличие или отсутствие обусловленных опухолью симптомов. Пациенты с малообъемной бессимптомной метастатической меланомой могут быть кандидатами для назначения иммунотерапии (ипилимумаб или интерлейкин-2), так как ожидаемая продолжительность их жизни позволяет надеяться на развитие противоопухолевого иммунного ответа. Пациентам с меланомой с мутацией BRAF, у которых заболевание проявляется симптомами или, несмотря на иммунотерапию, прогрессирует, рекомендуется вемурафениб. В настоящее время продолжаются клинические исследования, призванные ответить на вопросы относительно оптимальной последовательности и комбинирования этих препаратов.

У пациентов с метастазами в головном мозге на первый план обычно выходит лечение поражения центральной нервной системы (ЦНС) с целью предотвращения или отсрочивания внутриопухолевых кровотечений, судорожных припадков и неврологической дисфункции. Лечение метастазов в головном мозге зависит от симптомов, количества очагов и их локализации. Стереотаксическая радиохirurgия (СТРХ) и/или облучение всего головного мозга (ОВГМ) могут использоваться в качестве первичного метода терапии либо в адъювантном режиме после хирургической резекции. По завершении лечения заболевания ЦНС

ведение внечерепных метастазов осуществляется так же, как и у больных без метастазов в головном мозге. Долгосрочный контроль заболевания за пределами ЦНС может обеспечить ипилимумаб; в этом контексте, учитывая негативное влияние ОВГМ на когнитивную функцию, предпочтение может отдаваться СТРХ. Кроме того, СТРХ позволяет быстрее по сравнению с ОВГМ достичь стабилизации заболевания ЦНС и, следовательно, раньше назначить системную терапию или включить пациента в клиническое исследование. Следует также отметить, что непроведение ОВГМ у пациентов с ≤ 5 метастазами не снижает общую выживаемость.

У пациентов с одновременным метастатическим поражением головного мозга и других органов системная терапия может назначаться во время лечения заболевания ЦНС (за исключением высокодозовой терапии интерлейкином-2, которая характеризуется низкой эффективностью у пациентов с ранее не лечеными метастазами в головном мозге и может усугублять отек вокруг непрелеченных метастазов) или после его завершения. Относительно целесообразности назначения интерлейкина-2 пациентам с небольшими метастазами в головном мозге без значимого перитуморального отека эксперты NCCN единого мнения не выработали; в некоторых случаях препарат может назначаться (категория 2B).

Основные принципы ведения метастатической меланомы и лечебно-диагностический алгоритм представлены в таблице 2 и на рисунке.

Литература

1. Dummer R., Hauschild A., Guggenheim M., Keilholz U., Pentheroudakis G., on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2012; 23 (Suppl. 7): vii86–vii91.
2. Melanoma: NCCN Clinical Practice Guidelines, version 2.2013. Доступно на: www.nccn.org

Подготовил **Алексей Терещенко**
UA.ZEL.Pr.M.2013.06.07