

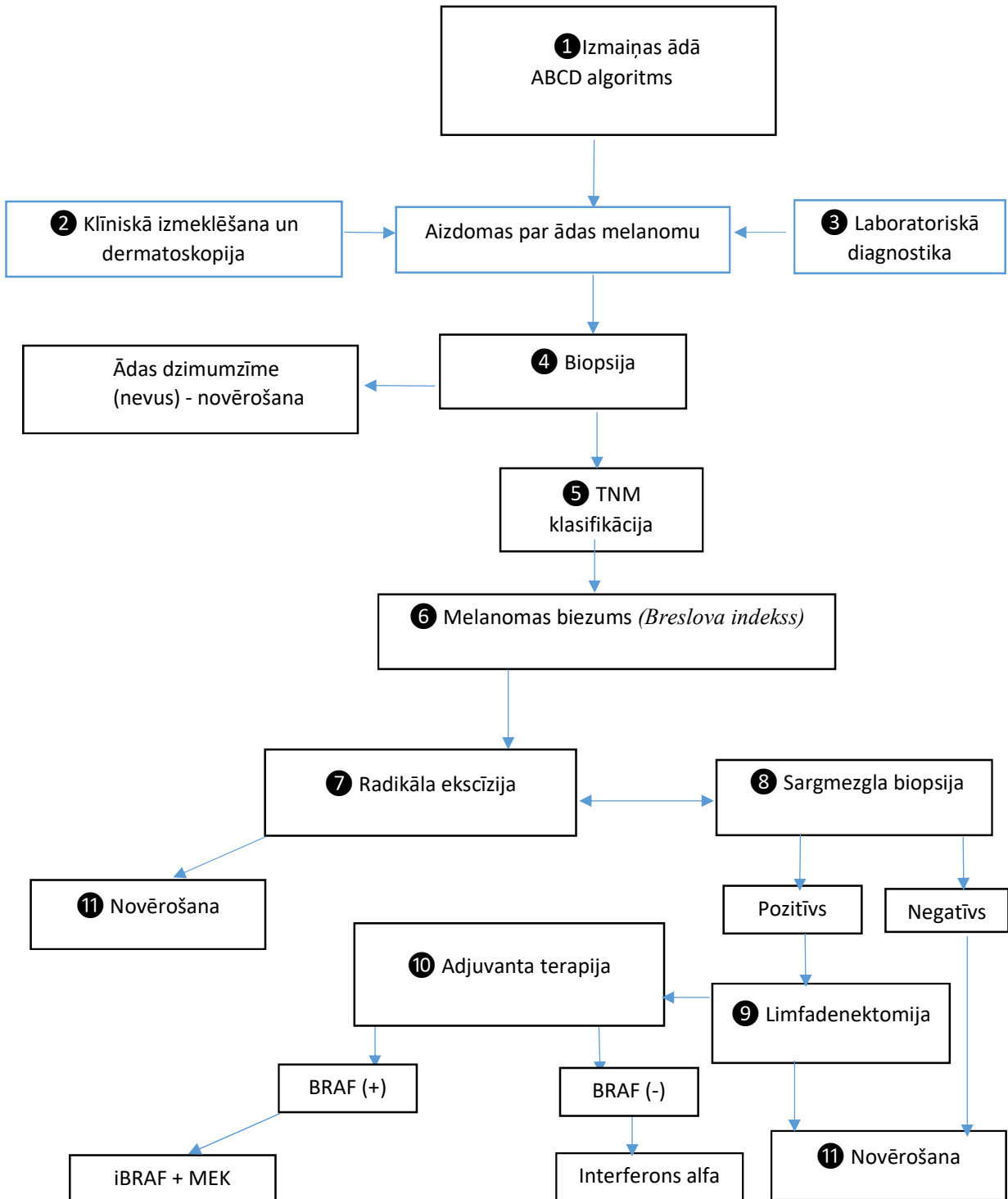
**Latvijā biežāk sastopamo audzēju
primārā un metastāžu terapija**

Ādas melanoma (C43)

ALGORITMI

Autori: Dr. Aija Geriņa Bērziņa,
Asoc. prof. Dace Baltiņa

Nemetastātiskas ādas melanomas terapijas principi



1 Izmaiņas ādā

Melanoma ir melanocītu ļaundabīgs audzējs, kam, agrīni atklājot, ir ļoti laba prognoze, taču tā ir ādas onkoloģiskā slimība, kas visbiežāk metastāzē. Melnomas attīstībā ļoti liela nozīme ir vides apstākļiem (insolācija), īpaši agrā bērnībā, un virknei saimniecorganisma faktoru, tai skaitā ģenētisko. Vairums (> 90%) melanomu attīstās ādā un ievērojami retāk – acī vai gļotādās. Primāra melanoma var attīstīties *de novo* pilnīgi veselā ādā vai uz iepriekšēja pigmentveidojuma fona, saulei atklātās un saulei neatklātās ķermeņa daļās.

Diagnozi apstiprina, veicot bioptāta morfoloģisku izmeklēšanu. Strauja pigmentveidojuma augšana – gan plašumā, gan dziļumā parasti norāda uz iespējamu melanomu, tādēļ steidzami nepieciešama tā pārbaude. Melnomas iedala *in situ*, virspusējās, mezglveida, *lentigo maligna*, akrālās lentigiozās un zemnaga un reto formu melanomās. Dažkārt melanomu atklāj kā sākotnēji metastātisku procesu bez zināma primārā audzēja vai arī tad, kad tas ir jau regresējis.

Melanomu veicinošie vides faktori ir ultravioletais starojums, kā arī būtiska loma ir saules apdegumiem, īpaši bērnībā un agrā jaunībā un solāriju apmeklēšana. Tāpat nozīmīgi ir arī virkne saimniecorganisma faktoru:

- Pastiprināta individuāla jutība pret saules starojumu (viegli apdeg, slikti iedeg (bronzējas), saules ietekmē ātri veidojas vasarraibumi un pigmenta plankumi).
- Gaiši, rudi mati, gaišas krāsas acis.
- Liels iegūto nēvusu (pigmentveidojumu) skaits.
- Atipiski vai displastiskie nēvusi (pigmentveidojumi).
- Nemelanomatozs ādas audzējs (bazalioma, plakanšūnu ādas karcinoma) personīgā anamnēzē.
- Vēždraudes patoloģijas (aktīniskās keratozes, Bouena slimība).
- Melanoma personīgā anamnēzē.
- Melanoma ģimenes anamnēzē.
- Imūnsupresija (HIV, onkohematoloģiskas slimības, stāvoklis pēc orgānu transplantācijas vai hroniska imūnsupresīvu medikamentu lietošana).

Sākotnēji melanomas parasti attīstās asimptomātiski un tikai audzējam progresējot, parādās arī lokālās sūdzības. Uzmanība pievēršama visiem ādas

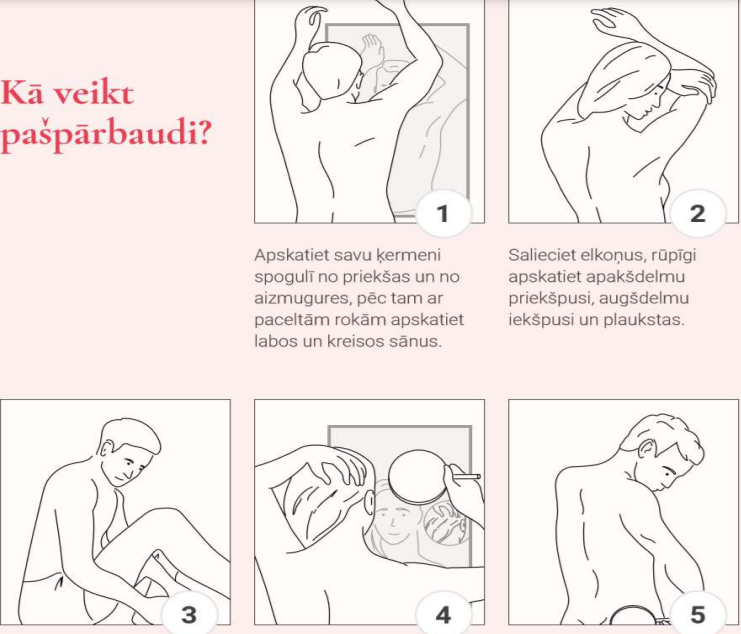
veidojumiem, kas mainās izmēros, formā, krāsā, izskatā un sajūtās. Dažkārt veidojums var niezēt, asiņot vai sāpēt. Veidojumus biežāk pamana pacients pats vai tuvinieki veicot visas ķermeņa ādas apskati.

Melanomu vieglākai atpazīšanai var izmantot ABCDE principu:

- A (Assymetry) – asimetrija – melanoma ir asimetrisks veidojums
- B (Border) – robežas – melanomai malas ir neregulāras vai pat ievēlētā
- C (Colour) – krāsa – melanoma var būt daudzkrāsaina
- D (Diameter) – diametrs – melanomas lielums mainās ātri
- E (Evolving) – evolūcija – ādas veidojums mainās

Ja pamanāt kādas no šīm brīdinājuma pazīmēm vai JAUNUS, IZMAINĪTUS vai NEPARASTUS ādas veidojumus, nekavējoties vērsieties pie sava ģimenes ārsta.

Kā veikt pašpārbaudi?



1 Apskatiet savu ķermeni spogulī no priekšas un no aizmugures, pēc tam ar paceltām rokām apskatiet labos un kreisos sānus.

2 Salieciēt elkoņus, rūpīgi apskatiet apakšdelmu priekšpusi, augšdelmu iekšpusi un plaukstas.

3 Apskatiet kāju aizmuguri un pēdu virspusi, pirkstu starpas un pēdu apakšas.

4 Apskatiet kakla aizmuguri un skalpu, izmantojot rokas spoguļi. Pašķīriēt un paceliet matus ar pirkstiem.

5 Visbeidzot pārbaudiet muguru un sēžas daļu, izmantojot rokas spoguļi.

2 Klīniskā izmeklēšana un dermatoskopija.

Ārsts iztaujā pacientu par iespējamiem riska faktoriem un aizdomīgās dzimumzīmes (vai dzimumzīmju) attīstību, ģimenes slimību vēsturi, īpaši par ādas vēža un melanomas gadījumiem tuviem radiniekiem. Tiek arī veikta aizdomīgās dzimumzīmes (vai dzimumzīmju) un visa ķermeņa ādas apskate, t.sk. ārsts aplūko galvas mataino daļu, ieskatās mutē, izpēta roku un kāju nagus, starpenes un anālās atveres apvidu. Esiet gatavi izģērbties!

Dermatoskopija. Šajā pārbaudē tiek izmantota neliela ierīce – dermaskops jeb dermatoskops – ādas veidojumu izgaismošanai un pietuvinātai apskatei. Dermatoskopa izmantošana būtiski uzlabo agrīno diagnostiku, jo daudz agrāk ļauj pamanīt aizdomīgus veidojumus, kurus ar neapbruņotu aci grūti atšķirt no parastas dzimumzīmes. Dermatoskopijā ļoti liela nozīme ir ārsta praktiskajai pieredzei. Ja jūsu ģimenes ārstam nav personīga pieredze un iespējas strādāt ar dermatoskopu, viņš var nosūtīt jūs dermatoskopijas veikšanai pie dermatologa venerologa vai zaļā koridora ietvaros – uz kādu no onkoloģiskajām iestādēm (RAKUS, P.Stradiņa KUS, Liepājas RS, Daugavpils RS).

Dažkārt arī labdabīgi veidojumi var šķīst aizdomīgi, tādēļ īpaši jāuzmanās, ja veidojums ir parādījies no jauna vai arī tas kaut kādā mērā atšķiras no pārējiem indivīda pigmentveidojumiem (angļu literatūrā – „*neglītā pilēna*” simptoms).Tāpat veicama arī paša veidojuma un reģionālo limfmezglu palpācija.

Invazīva diagnostika (biopsija) veicama tikai specializētā iestādē, kur pieejams tieši melanomas atpazīšanā un aprakstīšanā pieredzējuša klīnicista un patologa slēdziens, tai skaitā paātrināti.

③ Laboratoriskā diagnostika

Specifisku laboratorisku analīžu, kas palīdzētu diagnosticēt melanomu nav. Pacientam veic pilnu asins analīzi, asins bioķīmisko analīzi, bet pacientiem ar aizdomām uz metastātisku melanomu - LDH (laktātdehidrogenāzi). Tās noteikšana neļauj diagnosticēt melanomu, taču LDH līmeņa pieaugums serumā slimības gaitā var norādīt uz procesa progresiju (biežāk - uz metastāžu attīstību viscerālos orgānos).

④ Biopsija

Ja vizuāli vai dermatoskopiski ārsts lemj, ka ādas veidojums ir aizdomīgs, tiek veikta neliela operācija un veidojumu izņem ar 1-2 mm šaurām atkāpēm. Šo procesu sauc par ekscīzijas biopsiju. Aizdomīgu pigmentveidojumu biopsija jāveic pareizi. To nedrīkst apstrādāt ar kriodestrukciju, elektroekscīziju, kiretāžu vai destruktīviem lāzeriem. Nepareiza materiāla paņemšana vai ārstēšana bez pierādītas diagnozes melanomas gadījumā var būt liktenīga pacientam. Ja vien iespējams, veicama ekscīzijas biopsija ar 1 - 2 mm atkāpi perifēriski veselos audos un 4 mm atkāpi dziļumā taukaudos līdz pieguļošajai fascijai. Tā reizē būs diagnostiska un terapeitiska manipulācija. Pareizi veiktas biopsijas laikā pigmentveidojums tiek izņemts visā tā dziļumā ietverot epidermu, dermu un augšējos zemādas taukaudus. Ja ir šaubas par veidojuma dabu vai pilna apjoma ekscīzijas biopsija

nav iespējama, tad var veikt pilna dziļuma incīzijas biopsiju. Ekscīzijas biopsija ir piemērota maziem (< 1,5 cm diametrā) veidojumiem. Kosmētiskos nolūkos nav pieļaujama virspusēja skuves biopsija. Biopsiju veic lokālā anestēzijā. Vispiemērotākais ir elipsveidīgs griezum ar skalpeli vai asām šķērītēm, lai atvieglotu brūces slēgšanu.

Melanomas gadījumā veidojuma biezums ir ļoti svarīgs precīzai stadijas noteikšanai, tāpēc daļēja veidojuma izņemšana (piemēram, skuves biopsija) notiek ļoti reti. Ekscīzijas biopsija parasti notiek vietējā anestēzijā un lielākajai daļai pacientu nav nepieciešama darbnespējas lapa. Šis ir ārkārtīgi nozīmīgs melanomas diagnostikas posms, tāpēc svarīgi to izdarīt savlaicīgi un pareizi.

Incīzijas biopsija pieļaujama lieliem veidojumiem uz sejas, plaukstām vai pēdām, taču audu parauga dziļumam ir būtiska nozīme stadijas precizēšanai. Nav pierādīts, ka incīzijas biopsija veicinātu melanomas disemināciju. Šo biopsiju parasti veic visbiežākajā vai vistumšākajā pigmentveidojuma daļā.

Perforācijas jeb *punch* biopsija piemērojama ļoti mazu veidojumu pilnīgai izņemšanai, materiāla iegūšanai no lielu veidojumu visaizdomīgākajām vietām. Ja ir šaubas par veidojuma dabu, tad punkcijas biopsiju var ņemt no lielu veidojumu vairākām vietām.

Veicot uz melanomu aizdomīga veidojuma biopsiju, jāpatur prātā iespējamās atkārtotas paplašinātas rezekcijas iespējamība, tādēļ grieziens veicams tā, lai atvieglotu brūces slēgšanu.

Materiāls jāanalizē patologam ar pieredzi melanomas diagnostikā. Slēdzienā jānorāda:

- melanomas biezums pēc Breslova (milimetros līdz decimāldaļai aiz komata);
- histoloģiski apstiprināts izčūlojums (ir vai nav);
- mitožu skaits 1 mm²;
- perifērisko un dziļuma griezuma līniju novērtējums;
- mikrosatelīti (ir vai nav);
- invāzijas dziļums pēc Klārka (ja veidojums nav izčūlojis, nav noteikts mitotiskais indekss, vai audzēja biezums ≤ 1 mm);
- vaskulārā un perineirālā invāzija.

Patologa slēdzienā atbilstoši Amerikas Apvienotās vēža komitejas (*American Joint Cancer Committee*; AJCC) klasifikācijai jāiekļauj visi minētie rādītāji. Papildus vēl būtu jānorāda arī anatomiskā lokalizācija (āda, gļotāda, konjunktīva u.tml.), saules starojuma bojājuma pakāpe un melanomas veids (virpusējā, nodozā u.c.).

5 TNM klasifikācija

Stadija	Definīcija
0 stadija	Audzējs skar tikai ādas virsējo slāni (epidermu). 0 stadijas melanomu dēvē arī par <i>in situ</i> (uz vietas) melanomu. Nav pierādījumu, ka vēža šūnas būtu izpletušās uz limfmezgliem vai citām ķermeņa daļām.
I stadija TNM0	<p>I stadija tiek iedalīta IA un IB stadijā pēc audzēja biezuma un izčūlojuma esamības.</p> <p>Audzēja biezums ir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T1a - mazāks par 0.8 mm, bez izčūlojuma - I A stadija • T1b - mazāks par 0.8 mm, ar izčūlojumu - I B stadija • T1b - lielāks par 0.8 mm, mazāks par 1mm, ar vai bez izčūlojuma - I B stadija • T2a - no 1 -2 mm, bez izčūlojuma - I B stadija <p>Limfmezglos melanomas šūnas nav konstatētas. Metastāžu nav.</p>
II stadija TNM0	<p>II stadija tiek iedalīta IIA, IIB un IIC stadijā pēc biezuma un izčūlojuma esamības.</p> <p>Audzēja biezums ir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T2b - 1-2 mm, ar izčūlojumu - II A stadija • T3a - 2- 4 mm, bez izčūlojuma - II A stadija • T3b - 2-4 mm, ar izčūlojumu - II B stadija • T4a - lielāks par 4 mm, bez izčūlojuma - II B stadija • T4b - lielāks par 4 mm, ar izčūlojumu - II C stadija <p>Limfmezglos vēža šūnas nav konstatētas. Metastāžu nav.</p>
III stadija TNM0	<p>III stadija tiek iedalīta IIIA, IIIB, IIIC un IIID, ņemot vērā iesaistīto limfmezglu skaitu, kas novērtēti kā okulti vai klīniski nosakāmi, satelīta metastāzes (līdz 2 cm attālumā no sākotnējā veidojuma) un tranzīta metastāzes (ceļā no sākotnējā audzēja uz limfmezgliem).</p> <p>Jo vairāk iesaistīto limfmezglu, jo plašāka iesaiste, jo lielāka stadija. Trešās stadijas precizēšanā summē gan audzēja kategoriju T, gan limfmezglu kategoriju N.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • N1, viens audzēja skarts mezgls vai tranzīta / satelīta metastāze • N2, divi vai trīs audzēja skarti mezgli vai tranzīta / satelīta metastāzes ar vienu audzēja skarto mezglu • N3, četri vai vairāk audzēja skarti mezgli vai tranzīta / satelīta metastāzes ar diviem vai vairākiem audzēja skartiem mezgliem vai tranzīta mikrosatelīta metastāzes <p>Katra N kategorija iedalās apakštipos a,b,c.</p>
IV stadija TNM	<p>IV stadijā audzējs ir izplatījies ārpus reģionālajiem (tuvākajiem) limfmezgliem. M (metastāžu) kategorijas novērtējumā ņem vērā melanomas metastāzes lokalizāciju (vietu) un laktātdehidrogenāzes (LDH, asins analīzēs nosakāms rādītājs) līmeni - vai tas ir normāls vai paaugstināts.</p> <ul style="list-style-type: none"> • M1a - audzējs izplatījies ādā, zemādā, muskuļos un tālākajos limfmezglos • M1b - melanomas metastāzes plaušās • M1c - citos iekšējos orgānos (izņemot centrālo nervu sistēmu) • M1d - centrālā nervu sistēmā (smadzenes)

6 Melanomas biezums

Melanomas biezums jeb dziļums ir esenciāli svarīgs izvēloties re-ekscīzijas atkāpi veselajos audos.

Melanomas biezums mm (Breslova indekss)	Re-ekscīzijas malas, cm
Melanoma <i>in situ</i> (pTis N0 M0)	0,5
≤ 2mm (pT1a - pT2 N0 M0)	1
> 2mm (pT3a - pT4b N0 M0)	2
<i>ESMO Clinical practice guidelines, 2019.</i>	

7 Radikāla ekscīzija

Ļoti svarīga ir adekvāta primārā audzēja ekscīzija 4-6 nedēļu laikā kopš diagnosticēšanas un apsverama sargmezgla biopsija ar sekojošu limfadenektomiju, ja tāda ir nepieciešama. Precīza slimības stadijas noteikšana, ievērojot visas patologa norādes, ir būtiska terapijas tālākai plānošanai.

Ārstēšanas plāns visiem pacientiem apspriežams multidisciplinārā ārstu konsīlijā ar ķirurga, mutes un sejas žokļu ķirurga, onkologa ķīmijterapeita, radiologa terapeita, imunologa, patologa, dermatologa, venerologa un/vai citu speciālistu līdzdalību (viedokļiem).

Operācija ir pamata ārstēšanas metode visiem pacientiem ar 0-III stadijas melanomu. Izvēles metode ir plaša lokāla ekscīzija ar atkāpi veselos audos un ieskaitot piegulošo fasciju (ievērojot apvidus anatomiskās īpatnības) atkarībā no melanomas biezuma pēc Breslova:

- *in situ* melanomai – 0,5 – 1,0 cm;
- invazīvai melanomai ar biezumu $\leq 1,0$ mm $\rightarrow 1,0$ cm;
- invazīvai melanomai ar biezumu 1,01 – 2,0 mm $\rightarrow 1,0$ -2,0 cm;
- invazīvai melanomai ar biezumu $\geq 2,01$ – 4,0 mm $\rightarrow 2,0$ cm;
- invazīvai melanomai ar biezumu $> 4,0$ mm $\rightarrow 2,0$ cm.

Ja atlicis reziduāls audzējs vai griezuma līnijās atrastas vēža šūnas, veicama re-ekscīzija tik plašā apjomā, kas nodrošinātu pilnīgu melanomas izņemšanu veselu audu robežās, nepieciešamības gadījumā brūci slēdz, izmantojot ādas lēveru vai citu plastiskās ķirurģijas metodi.

Pirmās un otrās stadijas pacientiem parasti ārstēšana beidzas ar plašu lokālu ekscīziju un citas ārstēšanas metodes nav nepieciešamas.

Ja melanomas biezums ir ≥ 1 mm, vai tas ir mazāks, bet pastāv citi agresīvas augšanas rādītāji, tad veicama sargmezglā biopsija stadijas precizēšanai.

Iespējamās komplikācijas pēc melanomas operācijas ir:

- infekcija;
- asiņošana;
- neradikāla operācija (R1, R2).

Slimības iznākumu lielā mērā nosaka atkāpe veselos audos, kas savukārt ir tieši atkarīga no audzēja biezuma.

⑧ Sargmezglā biopsija

Metastāzes limfmezglos ir vispārliciecināmais recidīva un dzīvildzes prognozes rādītājs. Ekspertu viedoklis nereti dalās – veikt terapeitisko limfadenektomiju tikai tad, kad limfmezglu bojājums parādās klīniski vai veikt selektīvu limfadenektomiju melanomas operācijas laikā. Vairumam pacientu nav klīnisku pazīmju par limfmezglu bojājumu, taču tanī pašā laikā novērots, ka vismaz 15-20% gadījumu metastāzes limfmezglos ir okultas, pat ja limfmezglā izmēri nepārsniedz 1 cm. Pacientiem ar metastāzēm limfmezglos piecgadu dzīvildze ir par 32%

zemāka nekā pacientiem ar to pašu melanomas biežumu pēc Breslova tikai bez metastāzēm limfmezglos.

Sargmezglu biopsija ieteicama pacientiem ar melanomu, kuras biezums pēc Breslova ir ≥ 1 mm vai arī biezums ir < 1 mm, bet ir konstatēti citi agresīvas augšanas parametri (izčūlojums, mitožu skaits $\geq 1/\text{mm}^2$, griezuma līnijās atrastas audzēja šūnas). Savukārt pacientiem ar taustāmiem vai attēldiagnostiski redzamiem izmainītiem limfmezgliem, indicēta limfmezglu punkcija, svārpsta vai ekscīzijas biopsija. Šī procedūra ļauj atlasīt pacientus, kuriem varētu būt nepieciešama limfadenektomija (ja ir atrastas vēža šūnas). Metastātiska audzēja gadījumā sargmezgla biopsija nav nepieciešama.

Ja izmanto tikai krāsošanu ar hematoksilīnu un eozīnu, tad apmēram 15% gadījumu metastāzes var arī neieraudzīt. Tādēļ vēlams papildus imūnhistoķīmiska izmeklēšana (ar S-100, MAGE3, HMB-45).

Sargmezglu biopsija jāveic reizē ar plašo lokālo ekscīziju! Ja šīs abas procedūras veic atsevišķi, pat tikai ar dažu nedēļu starpību, limfas plūsma var izmainīties, sargmezglu biopsijā netiek paņemti pareizie limfmezgli un var tikt iegūts kļūdaini negatīvs rezultāts - trešās stadijas pacients klasificēts kā pirmās vai otrās stadijas pacients. Arī re-ekscīzijas materiāls tiek sūtīts uz histoloģijas laboratoriju.

9 Limfadenektomija

Nav pierādīts, ka limfadenektomija gadījumos, ja sargmezgla biopsijā vēža šūnas nav atrastas, sevi attaisnotu, tādēļ to šādās situācijās neveic. Savukārt pacientiem ar metastāzēm limfmezglos standarta terapijas metode ir attiecīgā reģionālā baseina limfadenektomija.

Totāla reģionālā limfadenektomija ir indicēta tikai pacientiem ar klīniski vai attēldiagnostiski aizdomīgi palielinātiem limfmezgliem, vai gadījumos, ja sargmezglā atrastas audzēja šūnas. Parasti limfadenektomiju veic pacientiem ar melanomām, kas ir biežākas par 1,0 mm vai arī jebkura biezuma melanomas ar citiem agresīvas augšanas rādītājiem, piemēram, invāzija pēc Klārka IV/V vai izčūlojums. Totāla reģionālā limfadenektomija indicēta visiem pacientiem ar N+ audzēju.

Limfadenektomijas iespējamās komplikācijas ir:

- limfedēma;
- seroma;
- funkcionāli traucējumi (kustību ierobežojumi attiecīgajā locītavā);
- infekcija;
- nerva bojājums;
- sāpes,

- hemorāģija;
- sejas nerva bojājums;
- īslaicīga *n.temporalis* parēze.

Nav pierādīts, ka veselu nemetastātisku limfmezglu izņemšana uzlabotu primāras ādas melanomas terapijas rezultātu.

10 Adjuvantā terapija

Augsta riska melanomas pacientiem, kuriem melanoma izplatījies limfmezglos, ir liels risks, ka melanoma progresēs, jo iespējams, cilvēka ķermenī ir saglabājušās melanomas šūnas, kas nav nosakāmas ne ar kādiem testiem vai izmeklējumiem. Šādiem pacientiem pēc operācijas var tikt piedāvāta adjuvantā jeb profilaktiskā terapija.

Adjuvantās terapijas stratēģiju un taktiku vērtē specializētas onkoloģiskas ārstniecības iestādes multidisciplinārā konsīlijā.

Pagaidām nav drošas pārliecības par adjuvantas jeb profilaktiskas terapijas nepieciešamību pacientiem ar 0, IA/IB un IIA stadijas melanomu, visu izšķir recidīva un metastazēšanās risks. Katrā ziņā šo jautājumu lemj onkologs ķīmijterapeits multidisciplināra konsīlija ietvaros.

Pirms adjuvantās terapijas uzsākšanas jāveic **BRAF mutāciju tests**. Adjuvantās terapijas galvenais uzdevums - novērst melanomas tālāku progresēšanu un metastazēšanos. Slimības stadijas precizēšanai rekomendē veikt datortomogrāfiju plaušām un vēdera dobuma orgāniem vai pozitronu emisijas tomogrāfiju (PET/CT), kas ir valsts apmaksāts pakalpojums ar onkologu konsīlija lēmumu.

Mērķterapija darbojas uz konkrētu mērķi uz šūnas virsmas – receptoru, izmainītu proteīnu, gēna mutāciju. Aptuveni pusē gadījumu melanomas slimniekiem atrod BRAF gēna mutāciju, kas veicina vēža šūnu nekontrolētu augšanu. Mērķterapijas zāles, ko sauc par BRAF inhibitoriem, bloķē vēža šūnu augšanu, vienlaikus ierobežojot veselo šūnu bojājumus. Mērķterapijas zāles lieto tablešu veidā. Šai grupā ietilpst vairāki medikamenti. Adjuvantajā terapijā pacientiem ar pierādītu BRAF mutāciju un III stadijas melanomu *Dabrafenibum*, *Trametinibum* pēc melanomas rezekcijas izraksta onkologs ķīmijterapeits saskaņā ar konsīlija slēdzieni, ja vispārējais stāvoklis pēc Karnofska > 70 balles, paredzamā dzīvildze > 6 mēneši. Adjuvanto terapiju lieto vienu gadu vai līdz slimības progresijai, vai nepieņemamai terapijas toksicitātei.

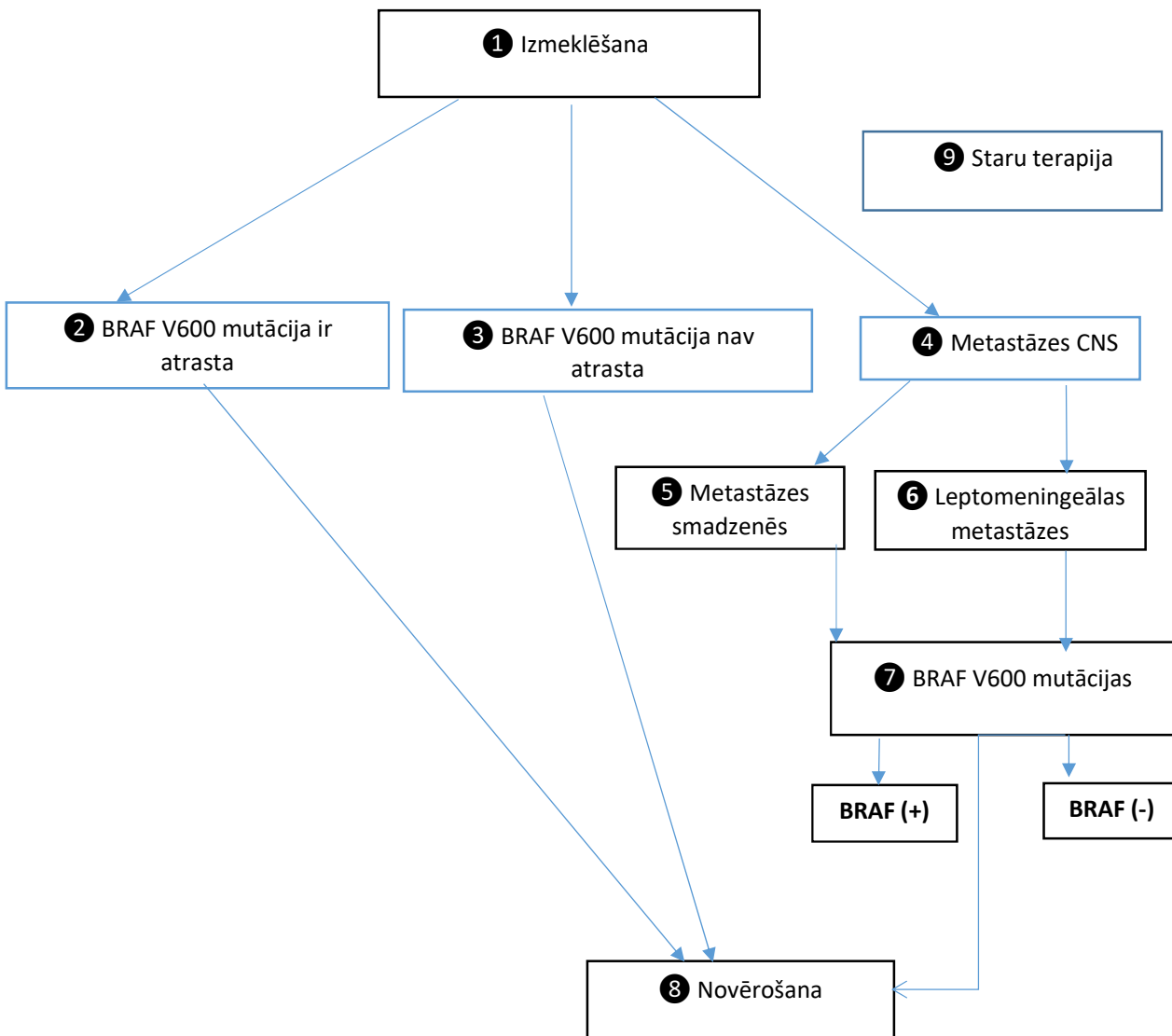
Imūnterapija stimulē organisma dabīgo aizsargsistēmu – imunitāti, ļaujot tai labāk atpazīt un iznīcināt melanomas šūnas. Adjuvantā terapijā izmanto Interferonu alfa vai interleikīnu, kas pēc noteiktas shēmas tiek ievadīti zemādā. Terapijas ilgums 6-12 mēneši.

Indikācijas adjuvantai apstarošanai pacientiem ar lokālizplatītu melanomu ir, ja, metastāzes cauraug limfmezgla kapsulu, veido konglomerātus, limfmezgli ir ≥ 3 cm diametrā un/vai LDH 1.5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu.

11 Novērošana

Pēc pabeigtas adjuvantās terapijas vai, ja tāda nav bijusi – pēc radikālās operācijas (ar vai bez sargmezgla limfadenektomijas) nekāda ilgtermiņa uzturošā terapija melanomas pacientiem netiek paredzēta. Gluži tāpat kā citu audzēju gadījumā pacienti sāk dinamisko novērošanu, kur katras vizītes laikā ļoti rūpīgi pārbaudāma ne tikai operācijas rētas un reģionālo limfmezglu baseins, bet arī visa ķermeņa āda, jo pastāv palielināts risks citu ādas audzēju (bazalioma, plakanšūnu vēzis), ne tikai melanomas, attīstībai.

Metastātiskas ādas melanomas terapijas principi



1 Izmeklēšana

Atkarībā no slimības izplatības, atsevišķos gadījumos iespējama arī ķirurģiska palīdzība (operācija ir indicēta pacientiem ar izolētu vai solitāru metastātisku slimību, kad ķirurģiskā ceļā iespējama pilnīga gan melanomas, gan metastāzes izoperēšana) un apstarošana (metastāzes ādā, kaulos, smadzenēs), taču metastātiskas melanomas pamata ārstēšanas metode būs sistēmiska medikamentoza terapija specializētās terciārās aprūpes ārstniecības iestādēs, kur iespējams nodrošināt multidisciplināru pieeju. Pacienti ar metastātisku melanomu izmeklējami pēc iespējas ātrāk (7 dienās), lai sāktu atbilstošo terapiju, piemēram, smadzeņu metastāžu gadījumā.

Pēdējo gadu jaunākās iespējas – imūnterapija ar ipilimumabu, selektīviem BRAF inhibitoriem (vemurafenibu un dabrafenibu), c-Kit un MEK kināžu inhibitoriem klīnisko pētījumu ietvaros uzrādījuši vērā ņemamu pretvēža aktivitāti ar būtisku atbildes reakcijas īpatsvara un dzīvildzes pieaugumu. Tādēļ arī pacientiem ar metastātisku slimību ļoti būtiska ir laboratoriskā diagnostika, iespēju robežās, iekļaujot konkrētu mutāciju noteikšanu (BRAF, NRAS, c-Kit, GNA11, GNAQ), lai atlasītu pacientus, kuri būtu piemēroti tam vai citam medikamentam. BRAF mutācijas atrodamas vidēji 50% un vairumā gadījumu tās ir BRAF V600E.

Pacientam ar metastātisku melanomu, paralēli citiem izmeklējumiem slimības izplatības novērtēšanai, lai lemtu par terapijas niansēm, veicama BRAF mutāciju noteikšana.

BRAF ir cilvēku gēns, kas atrodas 7. hromosomā un ko vēl sauc arī par B-RAF proteīnu, kas pieder proto-onkogēnu klasei. Šī gēna mutācija noved pie pastiprinātas melanomas šūnu augšanas un vairošanās. BRAF mutācijas ir dzīves laikā iegūtas mutācijas un no visiem BRAF mutāciju paveidiem pacientiem ar melanomu visbiežāk atrod tieši BRAF V600 E and BRAF V600K mutācijas, ko šobrīd ir iespējams noteikt laboratorijā.

BRAF mutāciju inhibitori ir jaunas klases medikamenti, kas pēdējos gados ievērojami uzlabojuši BRAF+ melanomas pacientu dzīvildzes rādītājus.

Visus melanomas pacientus tādējādi var dalīt divās lielās grupās – tādos, kam mutācija ir atrasta un tādos, kam nav. Papildus būtiska vēl ir arī metastāžu esamība CNS.

2 BRAF V600 mutācija ir atrasta

Pacientiem ar atrastu BRAF mutāciju un bez pierādītām metastāzēm CNS iespējama vairāku līniju terapija:

1. Līnijas terapija:

- BRAF inhibitori kombinācijā ar MEK inhibitoriem;
- Monoterapija ar anti-PD-1 (pembrolizumabs vai nivolumabs);

- Ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu ;
- dalība klīniskā pētījumā ar jauniem medikamentiem vai to kombinācijām;
- metastāžu rezekcija (lokālas, solitāras).

2. Līnijas terapija:

- BRAF inhibitoru kombinācijā ar MEK inhibitoriem, ja audzējs iepriekš bijis refraktārs uz anti-PD-1 terapiju;

- Anti-PD-1 vai ipilimumabs ar nivolumabu, ja iepriekš novērota refraktārā reakcija uz iBRAF + MEK terapiju;

- Ipilimumabs monoterapijā vai ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu, ja iepriekš audzējs bijis refraktārs pret anti-PD-1 terapiju;

- augstu devu interleikīns-2
- dalība klīniskā pētījumā;
- lokāla metastāžu rezekcija, staru terapija, TACE, T-VEC
- Ķīmijterapija.

Ipilimumabs ir anti CTLA-4 monoklonāla antivielas, kas bloķē citotoksisko T limfocītu antigēnu-4 (CTLA-4) aktivāciju, tā bloķējot T šūnu supresiju. Medikaments indicēts nerezecējamām vai metastātiskām melanomas ārstēšanai. Medikaments nosacīti kontraindicēts pacientiem ar jebkādu autoimūnu slimību. Atbildes reakcija svārstās 10-15% robežās, bet lielai daļai novēro slimības stabilizāciju vai daļēju reakciju.

Nivolumabs ir antivielas pret programmētās nāves receptoru-1 [PD-1] (*programmed death receptor-1*). Pacientiem ar metastātisku melanomu, kuri saņēma anti-PD1 imūnterapiju atbildes reakciju novēroja 32% gadījumā, salīdzinot ar 11% ķīmijterapijas grupā.

Vemurafenibs ir perorāli lietojams mazmolekulārs selektīvs tirozīnkināžu inhibitors (V600E mutētā BRAF kināze). Medikaments indicēts metastātiskām vai nerezecējamām melanomas terapijai, ja pacientam ir konstatēta BRAF V600E mutācija. Medikaments lietošanai reģistrēts ASV 2011. gadā un Eiropā – 2012. gadā. Vemurafenibu lieto pa 960 mg (4 tabletes) perorāli divas reizes dienā ar apmēram 12 stundu intervālu līdz turpmākai slimības progresijai vai nepanesamu blakņu parādīšanās brīdim. Vemurafenibu pagaidām neordinē adjuvantai terapijai, izņemot tikai klīniskā pētījuma ietvaros.

Dabrafenibs līdzīgi kā vemurafenibs nomāc BRAF kināzi.

Trametinibs ir spēcīgs un selektīvs MEK (BRAF kināzes darbības mērķis) aktivācijas un kināzes aktivitātes nomācējs. MEK inhibitora un BRAF inhibitora kombinācija (trametinibs + dabrafenibs) paver vēl plašākas iespējas metastātiskām melanomas ārstēšanā.

Melanomas ārstēšanā mēģināti dažādi ķīmijpreparāti – dakarbazīns, temozolomīds, paklitaksels, karboplatīns, urīnvielas atvasinājumi, cisplatīns, *vinca minor* alkaloidi, docetaksels un citi, taču to efektivitāte bijusi visnotaļ ierobežota. Ķīmijterapijas nozīme, lietojot adjuvanti (profilaktiski), nav pierādīta un to ordinē pamatā metastātiskas un nerezecējamās melanomas ārstēšanai. Galvenokārt ordinē dakarbazīnu, taču īpaši agresīvas melanomas gadījumā – kombinētu ķīmijterapiju ar paklitakselu un karboplatīnu vai cisplatīnu ar dakarbazīnu un vindezīnu. Tā kā polikīmijterapija nesniedz labākus dzīvildzes rādītājus, salīdzinājumā ar monoterapiju, tad kombinēto terapiju parasti neizvēlas kā pirmās kārtas ārstēšanu.

3 BRAF mutācija nav atrasta

Apmēram pusē gadījumu melanomas pacientiem BRAF mutācijas neatrod. Šādās situācijā, kā rāda ilgstoši novērojumi, vislabākie rezultāti sagaidāmi no mazliet cita veida terapijas un secības:

1. Līnijas terapija:

- Monoterapija ar anti-PD-1 (pembrolizumabs vai nivolumabs)
- Ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu
- dalība klīniskā pētījumā
- metastāžu rezekcija (lokālas, solitāras)

2. Līnijas terapija:

- Ipilimumabs vai Ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu, ja iepriekš audzējs izrādījies refraktārs pret anti-PD-1 terapiju;
- augstu devu interleikīns-2
- konsolidējoša ķirurģija pēc pozitīvas atbildes reakcijas uz sistēmisko terapiju;
- lokāla metastāžu rezekcija, staru terapija, TACE, T-VEC
- Ķīmijterapija (1)

4 Metastāzes CNS

Pacientiem ar metastāzēm CNS struktūrās, atkarībā no to daudzuma, lokalizācijas un simptomiem, apsvērt neiroķirurģiskas operācijas iespējamību. Solitāras metastāzes parenhimatozajos orgānos un smadzenēs tāpat vēlams izoperēt, iepriekš veicot rūpīgu slimības izplatības novērtējumu (CT, PET), lai izslēgtu multifokālu metastātisku procesu.

5 Metastāzes smadzenēs

Šiem pacientiem piedāvājama:

- neiroķirurģiska operācija ar vai bez papildus adjuvantas apstarošanas;
- stereotaktiskā staru terapija ar vai bez papildus imūnterapiju vai
- visu smadzeņu apstarošana ar vai bez papildus imūnterapiju.

6 Leptomeningeālas metastāzes

Diemžēl šiem pacientiem piedāvājama vien paliatīva staru terapija vai ķīmijterapija ar temozolamīdu.

7 BRAF mutācijas

Pacientiem ar smadzeņu vai leptomeningeālām melanomas metastāzēm sistēmisko medikamentozo terapiju izvēlas atkarībā no BRAF mutāciju atrades.

Pacientiem ar pierādītām BRAF mutācijām terapijā izvēlas:

- Ipilimumabu vai nivolumabu;
- BRAF inhibitorus kombinācijā ar MEK inhibitoriem ;
- Anti-PD-1 monoterapiju (nivolumabs vai pembrolizumabs)
- Ķīmijterapiju (Temozolamīds)
- Dalību klīniskā pētījumā

Savukārt pacientiem, kuru audzējā BRAF mutācijas nav atrastas piedāvā terapiju ar

- Ipilimumabu vai nivolumabs
- Anti-PD-1 monoterapija (nivolumabs vai pembrolizumabs)
- Ķīmijterapija (Temozolamīds)
- Klīniskais pētījums

8 Novērošana

Pacientus bez sākotnējām metastāzēm CNS novērošanu veic ik 3 mēnešus vai izvērtē individuāli atkarībā no slimības izplatības, terapijas efektivitātes vai klīniskā protokola ietvaros. Rekomendējamie veicamie izmeklējumi ir datortomogrāfija krūškurvim, vēdera un mazā iegurņa orgāniem ar i/v vai perorālu kontrastvielu vai pozitronu emisijas tomogrāfija (PET/CT) un magnētiskā rezonanse galvas smadzenēm (MRI) ar i/v kontrastvielu.

Pacientus ar metastāzēm CNS Novērošanu veic ik 3 mēnešus vai izvērtē individuāli atkarībā no slimības izplatības, terapijas efektivitātes vai klīniskā protokola ietvaros. Regulāra magnētiskā rezonanse galvas smadzenēm (MRI) ar i/v kontrastvielu.

9 Staru terapija

Indikācijas apstarošanai pacientiem ar metastātisku melanomu ir:

- ja metastāzes cauraug limfmezgla kapsulu, veido konglomerātus, vai recidīvs iepriekš jau veiktas limfmezglu disekcijas vietā un/vai LDH 1,5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu;
- pacientiem ar jebkura lieluma metastāzēm ≥ 1 parotīdu limfmezglos;
- pacientiem ar metastāzēm ≥ 2 paduses limfmezglos un/vai vismaz viens limfmezgls ≥ 4 cm lielākajā šķērsizmērā;
- pacientiem ar metastāzēm ≥ 3 cirkšņa limfmezglos un/vai vismaz viens limfmezgls ≥ 4 cm lielākajā šķērsizmērā;
- paliatīvos nolūkos pacientiem ar tranzītmestastāzēm vai lokālu recidīvu, ja ķirurģiska operācija nav iespējama;
 - metastāžu terapijai (smadzenes, kauli, mīkstie audi).