

ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА В РАНЕН СТАДИЙ НА МАЛИГНЕН МЕЛАНОМ



доц. д-р Ива
Гаврилова

Клиника по
онкодерматология,
УСБАЛ по онкология
„Проф. Иван
Черноземски“ ЕАД,
гр. София

Малигненият меланом (ММ) е агресивен злокачествен кожен тумор с все още висока смъртност както у нас, така и в световен мащаб. Особено притеснителни са трайно нарастващият годишен темп от 3-5% на честота на това заболяване и тенденцията за подмладяване на пациентите, което налага прецизиране на терапевтичните решения в ранен стадий за ограничаване на метастатичния потенциал на заболяването^[1].

В 80% от случаите ММ се разпространява по лимфен път в регионалния лимфен басейн в първите 2-3 години. При прогресия обаче при половината от пациентите се наблюдава ангажиране само на регионалните лимфни възли, при 30% – комбинация от лимфни и хематогенни метастази и в 18% – само хематогенни метастази. При поставяне на диагнозата у нас, по последни официални данни от БНРР от 2016 г., 32.4% от пациентите са с локализиран ММ в I^{ва} клиничен стадий, 43.3% – във II^{ра} клиничен стадий, 14.9% – в III^{та} ст., а 24.3% – с лимфогенно и хематогенно разпространение на заболяването^[2]. Ето защо стремежът ни е не само към прецизна своевременно диагно-

МАЛИГНИЯТ МЕЛАНОМ Е НЕПРЕДСКАЗУЕМО ЗАБОЛЯВАНЕ СЪС СЕРИОЗЕН МЕТАСТАТИЧЕН ПОТЕНЦИАЛ, за чието

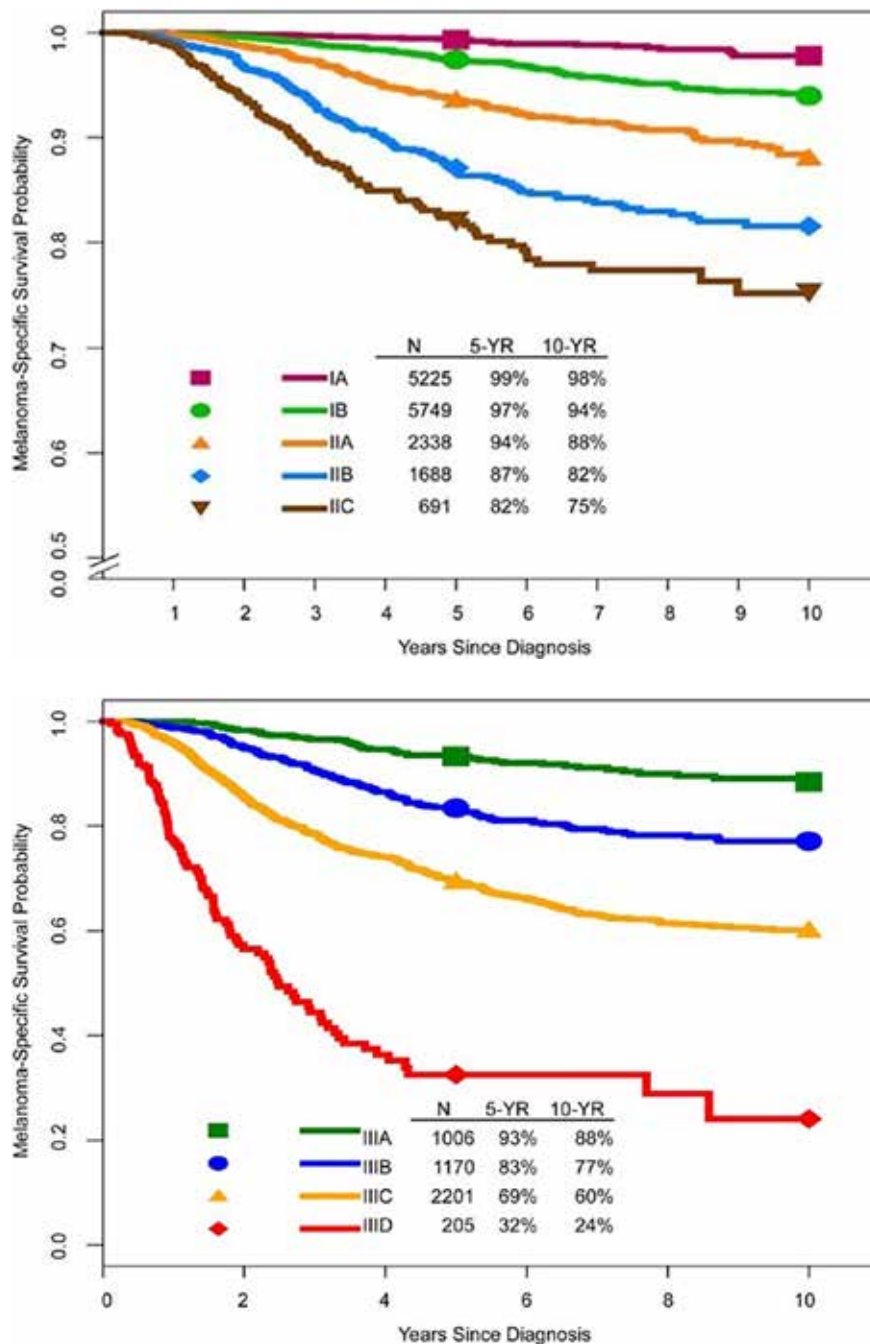
ограничаване ранната диагностика и своевременното адювантно лечение са с доказана полза. Липсата на ефективни биомаркери и утвърдени лечебни алгоритми ни изправят пред редица терапевтични предизвикателства в ранния стадий на това заболяване. Доказаната успеваемост на съвременните адювантни имуно- и таргет терапии при III^{та} клиничен стадий показва необходимостта от прилагането на адекватен диагностичен алгоритъм за коректно престадиране и проследяване на ранния малигнен меланом. От друга страна, скорошната регистрация на адювантна имунотерапия за високорисков IIB и IIC стадий постави още по-големи диагностични предизвикателства пред специалистите, с изключително прогностично значение за прецизното и своевременно разпознаване на пациентите в „прикрит“ III^{та} стадий. Клиничната практика ни учи, че туморният товар в ранен стадий е от съществено значение не само за прогнозата на пациентите, но и за потенциалния ефект от лечение. Затова взимането предвид на вида лимфогенно засягане по микро-, макро- или огигометастатичен модел, в съвкупност с редица индивидуални фактори, може да даде на клинициста отговори на много въпроси и възможност за изработване на алгоритъм при избора на подходящо системно лечение.

стика на локализираното заболяване, но и ранно откриване на пациенти в окултен III^{та} стадий и провеждане на адювантно системно лечение с цел ограничаване на далечна дисеминация. Наг десетилетие вече разпо-

лагаме с надеждни възможности за системно лечение на заболяването ММ в напреднал стадий, развиваме нови стратегии и ставаме свидетели на исторически преход с разнообразни терапевтични тактики.

Ключови думи:
малигнен меланом,
ранен стадий,
адювантно
лечение, макроме-
тастатично
лимфно засягане,
микромета-
статично лимфно
засягане, БСЛВ

фигура 1:
А. Меланом-специфична преживяемост на пациенти с ММ за ст. I, II по AJCC 8 версия;
Б. Меланом-специфична преживяемост на пациенти с ММ за ст. III по AJCC 8 версия.



След преосмисляне на риска от далечна дисеминация в операбилен стадий III, от 2019 г. у нас бяха регистрирани адювантни режими на лечение, с продължителност 1 година след пълна туморна резекция, независимо от размера на туморната метастаза в лимфен възел (ЛВ) или

типа ѝ в съответния стадий. Индикирани за лечение са всички пациенти с микрометастази, локализирани чрез биопсия на стражевия лимфен възел (БСЛВ), макрометастази след радикална лимфна дисекция (РЛД), както и такива след изолирани радикални метастазектомии в III^{та} ста-

дий на сателити и интразиторни метастази. У нас са регистрирани адювантна комбинирана таргетна терапия при BRAF-позитивните пациенти с препаратите Dabrafenib + Trametinib и адювантна моноимунотерапия независимо от BRAF статуса, с анти-PD1 антитяло Pembrolizumab и Nivolumab. Данните за 5-годишна преживяемост са почти еднакви за комбинацията BRAF + MEK инхибитори и за имунотерапия с анти-PD1 антитела – съответно 50% и 55%^[3,4].

За всички новодиагностицирани пациенти с ММ в ранен стадий знаем, че ст. IA и IB са с най-добра и еднаква меланом-специфична преживяемост на 5^{та} и 10^{та} година, достигаща до 99% (Фиг. 1-А)^[5,6].

При разглеждане на данните за групите стадии обаче установяваме, че пациенти в стадий IIB и IIC или с туморна дебелина над 2 mm по Breslow, на 5^{та} година имат меланом-специфична преживяемост, близка до тази на IIIB ст. Близко 17% от пациентите в ст. IIC и IIIB ще прогресират и то с далечни метастази (Фиг. 1-Б).

Сигнификантният риск доведе до основателни тревоги, че начален стадий IIB и по-специално IIC се доближават прогностично до ст. IIIB и също се нуждаят от адювантно лечение^[6]. Това предизвика одобрение и регистрация у нас през август 2023 г. на препарата Pembrolizumab в адювантен режим именно за тези стадии, с продължителност на лечението 1 година.

В ерата на нови терапевтични възможности от изключително значение е реалистичната оценка на стадия на заболяването, вида на метастазите, възрастта на пациента и много други фактори. Преценката

на метастатичния риск и изготвянето на индивидуализиран план за лечение в ранен стадий, от мултидисциплинарен борд, е в основата на всички международни онкологични практики. От съществено значение е да се вземе предвид и туморният обем при дефинирането на подходящи групи пациенти за различните видове адювантно лечение.

Микрометастатично заболяване на РЛВ и адювантно системно лечение

Като микрометастатично заболяване на регионалните лимфни възли се дефинира такова с разсейки до 2 mm в ЛВ, детектирани посредством БСЛВ. Индикациите и спецификите за ранното им откриване залягат в добре познат и широко застъпен у нас диагностичен алгоритъм.

Следването му гарантира прецизно извършване и на самото оперативно стадиране, с възможност за детекция дори на микроразсейки в интранзитни лимфни възли^[7,8,9]. За младите пациенти във високорисков II^{пу} стадий, схемата на проследяване, прогноза, възможност и срокове за репродуктивно планиране значително се различават в сравнение с III^{пу} стадий. Своевременното оперативно стадиране е единствената възможност за тези пациенти, а ранна детекция на III^{пу} ст. е от съществено значение^[10].

Макрометастатично заболяване на РЛВ и адювантно системно лечение

Всички новодиагностицирани пациенти с клинични и образно-диагностични данни за патологични регионални лимфни възли, подлежат на оперативно лечение, в обем радикална лимфна дисекция. Те са в кли-

нично изявен III^{пу} стадий и е редно да ги категоризираме на база туморен товар или размер на метастаза, като макрометастатично заболяване на РЛВ. Разбира се, това е относително понятие, тъй като всяка разсейка над 2 mm спада към тази група, но в практиката си ставаме свидетели на пациенти с размер на лимфните възли над 4-5 cm, което трябва да бъде взето предвид като изходен туморен товар при избора на адювантна терапия.

Олигометастатичен вариант на макрометастатично заболяване на РЛВ

Към макрометастатично заболяване на РЛВ причисляваме и пациентите с изолирани резектабилни сателити и/или интранзитни метастази, които по дефиниция също принадлежат към III^{пу} клиничен стадий с категория N1c и за съжаление, нерядко биват пропускани като индикация за провеждане на адювантна терапия.

Интранзитните метастази дефинираме като лимфни възли, разположени по пътя на лимфния дренаж от първичния тумор до регионален лимфен басейн. За да ги прием за такива, трябва да са на отстояние над 2 cm от зоната на първичния тумор (Фиг. 2)^[7,8,9].

Като сателити дефинираме туморни кожни или подкожни депа, в зона под 2 cm от първичния тумор (Фиг. 3)^[7,9].

С пациентите от всяка от посочените групи трябва да бъдат обсъдени всички възможности за адювантно лечение. При избора (и за индивидуализиране на терапевтичните стратегии) се препоръчва да се взимат предвид следните факто-



Фигура 2:
А. Интранзиторна метастаза, дясно лумбално, на отстояние над 3 cm от оперативен цикатрикс, дорзално
Б. Улцерирала интранзиторна метастаза, паравертебрално, над 2 cm от оперативен цикатрикс, дясно дорзално, с рецидив на първичния тумор

Фигура 3:
А. Солитарна кожна сателитна метастаза на 1 cm от първичен авансирал тумор на гърба
Б. Солитарна подкожна сателитна метастаза на 0.5 cm от първичен авансирал тумор на десен брахиум



НОВИНИ

▶ Данни за механизма на резистентност към лечение на МЕЛАНОМА

Злокачественият меланом е един от най-агресивните видове рак. Въпреки напредъка в ефективните терапии, туморите на много пациенти са резистентни от самото начало или стават такива по време на лечението.

„Следователно е изключително важно да се разбере механизмът зад развитието на резистентност при меланом“, казва Лукас Зомер от Университета в Цюрих (UZH). Проучване под негово ръководство вече идентифицира механизъм, който пречи на ефективността на терапиите. Резултатите са публикувани в *Cell Reports Medicine*. За изследването екипът използва иновативна тънкоиглена биопсия за вземане на проби от туморни клетки преди и по време на терапията. „Беше важно, че някои от туморите реагират на терапията, докато други показват резистентност“, казва Зомер. Това позволи на екипа да сравни метаболизма и околната среда на резистентни и нерезистентни туморни клетки и да потърси значителни разлики.

Едно от най-важните открития се отнася до гена POSTN: той кодира секретирани фактори, който играе важна роля в резистентните тумори. Чрез серия от допълнителни експерименти (както с човешки ракови клетки, така и с мишки) изследователският екип успя да покаже как взаимодействието на повишените нива на POSTN и този тип макрофаги предизвиква резистентност: POSTN факторът се свързва с рецептори на повърхността на макрофагите и ги поляризира, за да защити меланомните клетки от клетъчна смърт. „Ето защо таргетната терапия вече не работи“, казва Зомер. „Проучването подчертава потенциала за насочване към специфични видове макрофаги в микросредата на тумора за преодоляване на резистентността“, допълва Зомер. „В комбинация с вече известни терапии, това може значително да подобри успеха на лечението на меланом“.

ри за пациента:

- BRAF статус.
- Възраст.
- Семейно положение и репродуктивни планове.
- Професия и активност.
- Анамнеза за аутоимунни заболявания: на щитовидна жлеза, гуабет, ревматоидна патология, лупус и други.
- Туморен товар: микро-, макрометастатично или олигометастатично заболяване в РЛВ.
- Риск от прогресия: хистологични характеристики и параметри на първичния тумор.
- Туморни маркери: ЛДХ и S-100 протеин.

Съобразявайки различните фактори, трябва да се оформи индивидуален профил на подходящия пациент за адювантна таргетна или съответно имунотерапия, с максимален шанс за успех при минимален риск от нежелани реакции и влошаване на качеството на живот. Наличието на адювантна имунотерапия за ранен ІІВ-ІІС ст. не само не обезсмисля оперативно стадиранието посредством БСЛВ, но и налага още по-стриктно и мотивирано търсене на пациенти в окулен ІІІ ст.

Заклучение

Разглеждането на пациентите с ММ при поставяне на диагнозата като ниско- и високорискови, е в основата на адекватната оценка на риска от последващо развитие на заболяването и силна мотивация за извършване на ранна диагностика и престадиране посредством стадираща сентинелна биопсия. Определянето

на риска би спомогнало при взимане на решение за подлежащите на адювантна имунотерапия пациенти във ІІВ и ІІС ст. независимо от възрастта, с цел по-добър контрол на заболяването. Въвеждането на понятията микро-, макрометастатично заболяване на РЛВ и олигометастатичен вариант на макрометастатично заболяване на РЛВ, ясно дефинира туморния обем и риска от далечни метастази в ІІІ ст. Лечебните възможности при ММ вече се простират далеч извън стремежа за животоудължаване на нашите болни и ни позволяват смело да вярваме в добър и дългосрочен контрол на заболяването. ■

Книгопис:

1. Globocan 2022 <https://gco.iarc.fr>.
2. Заболеваемост от рак в България – Български национален раков регистър, Годишник 2016 г. и 2017 г., др. София.
3. Dummer R et al Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2020 Sep 17;383(12):1139-1148. doi: 10.1056/NEJMoa2005493. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32877599.
4. Eggermont et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 May;22(5):643-654. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00065-6. Epub 2021 Apr 12. PMID: 33857412.
5. Gerstenwald JE et al. Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 Nov;67(6):472-492. doi: 10.3322/caac.21409. Epub 2017 Oct 13. PMID: 29028110.
6. Svedman FC, Pillas D, Taylor A, Kaur M, Linder R, Hansson J. Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe – a systematic review of the literature. *Clin Epidemiol*. 2016 May 26;8:109-22.
7. Георгиев В., "Съвременни принципи на интра-оперативната диагностика и хирургично лечение на режки злокачествени кожни тумори", монография, 2023, под редакцията на: проф. д-р Е. Пулперкова, гм, гмн, д-р Венелин Георгиев, гм, ISBN 978-619-92574-4-9.
8. Чавдарова А., "Съвременни нуклеарно-медицински методи в диагностиката, стадиранието, рестадирането и мониторинга на лечението на режки злокачествени кожни тумори", монография, 2023, Под редакцията на: проф. д-р Е. Пулперкова, гм, гмн; д-р Лидия Чавдарова, гм, ISBN 978-619-92574-2-5.
9. Георгиев В., „Ролята на хирурга в оперативното лечение на малигния меланом“, сп. Наука Онкопатология, бр.1 & 2/III/2023, стр. 42-50, ISSN 2815-2514.
10. Стаменов Г., Габрилова И. "Репродуктивни пресективи при малигнен меланом-светлофарбит свети зелено", Академично издание „Дермато-онкология“, брой 1, том 1, 2022; 2815-4223.