

Новости в терапията на меланом малигнум на кожата

Д-р Елмира Павлова д.м.

Малигненият меланом е потенциално тежка злокачествена неоплазия на кожата. Води началото си от пигментните клетки – меланоцити и се развива в резултат на неконтролирания растеж на патологично променените меланомни клетки. В повече от 95% от случаите е локализиран върху кожата, а в 5% възниква в областта на окоото и лигавиците (носна кухина, влагалище, уста и др).

Съвременният голям научно - практически интерес към малигнения меланом се обуславя от нарастващата му честота сред всички бели популации в света през последните години, както и високата смъртност, която предизвиква. Ранното откриване на ранния "тънък" меланом е най-добрият начин за намаляване на смъртността. Макар, че обхваща приблизително около 4% от всички случаи с рак на кожата, той е отговорен за повече от 74% от смъртните случаи с рак на кожата. В Съединените щати, на всеки час един човек умира от метастатичен меланом. Откриването на меланом в начален етап осигурява най - добрата възможност за лечение. Преживяемостта при болните с меланом строго корелира с туморната дебелина (Breslow) и дълбочината на инвазия (Clark). Туморната дебелината е най - важният самостоятелен прогностичен критерий. При началните, тънки меланоми пет - годишната преживяемост е над 95% Наблюдава се нарастваща заболяемост - 4.62% ежегодно. Нарастваща смъртност - 3.13% ежегодно. Късно откриване - 24.2% в (III и IV стадии). ММК не дава първоначално никакви субективни оплаквания и пациентите не се обръщат за лекарска помощ. Ниска е диагностична точност - 52.33%. Средната възраст на меланомната диагноза е 53 г. При жените това е най - честият рак във възрастовата група 25 - 29 г. и е на второ място след рака на гърдата при жените на възраст 30 - 34 г. Най-впечатляващи разлики в меланомната честота и смъртност се появят при лицата над 65 г., но леки различия започват след 50-годишна възраст. Основните рискови фактори за развитие на ММ са: излагане на слънце (особено през детството и в кърчаческа възраст !!!) т.нар. ваканционно излагане на слънчева радиация, в частност ултравиолетовите В лъчи. Касае се за комплексен процес на малигнизация, свързан с ендогенни фактори, най – важни от които са: кожен фототип I и II (бяла кожа, която изгаря лесно, светли очи, руса коса, лунички), голям брой обикновени меланоцитни невуси, наличие на диспластични невуси, фамилна анамнеза за меланом, прекарани слънчеви изгаряния, особено в детството, предишествуващ немеланомен рак на кожата и др.

Меланомите се описват в съответствие с външния им вид и биологичното им поведение. Съществуват няколко клинични вида. Тези, които започват като плоски петна (имат хоризонтална фаза на растеж) са : **superficial spreading melanoma т.е. повърхностно разпространяващ се меланом (SSM)**. Това е най – често срещания

клиничен вид на меланом ок. 70% от всички ММ. Среща се във възраст около 40 – 50 години. Засяга еднакво мъже и жени. Представява разнообразна комбинация от цветове, като първоначално възниква като неравномерно оцветена леко надигната плака, която постепенно нараства периферно в продължение на месеци, дори години. Може да даде нодуларни образувания, които корелират с фазата на вертикален растеж. Локализира се по – често по торакс при мъжете и по долни крайници при жените. **Lentigo maligna melanoma** - лентиго малигна меланом (появява се върху увредената от слънцето кожа на лицето, главата и шията т.е. фотоекспонираните участъци), представлява 5% от всички ММК. Представява широка макулозна лезия, с неправилни граници и неравномерна пигментация с лентигинозен вид. Развива се бавно в продължение на години. Понякога се появяват черни папулки или възелчета. **Acral lentiginous melanoma** - акрален лентигинозен меланом (по стъпалата на краката, дланите на ръцете или под ноктите - субунгвален меланом). Започва обикновено като неправилна, плоска, пигментна макула, която нараства периферно в продължение на месеци или години. Субунгвалния меланом се представя като пигментна макула в нокътното легло. Върху лигавиците като неравномерно пигментирана макула с нееднородна повърхност и неправилни граници. Меланомите, които бързо засягат по - дълбоките тъкани са: **Nodular melanoma, нодуларен меланом** – представя се като бързо нарастващ възел. Това е вторият по честота морфологичен тип ок.15% от случаите. Обикновено има вид на добре очертан възел, често е с разязвена повърхност, понякога е амеланотичен. **Mucosal melanoma, мукозален меланом** (възниква върху устните, клепачите, вулва, penis, анус). **Desmoplastic melanoma** - дезмопластичен меланом (фиброзен тумор с тенденция да расте дълбоко към нервите).

Лечението на първичния ММК е **хирургичната ексцизия**. Това е основният терапевтичен подход при всички клинични форми на ММ. Ширината и обема на защитната зона се определят от дебелината на меланом. Съвременното хирургично лечение има за цел да постигне максимална радикалност. При особенни локализации се прилага Мос хирургия. **Профилактичната лимфна дисекция** се прилага при ММ с туморна дебелина от 1 мм до 4 мм. Извършване на **биопсията на стражевия лимфен възел** се провежда при ММ над 1 мм. **Медикаментозната терапия** включва системна ХТ или регионална ХТ. Един вид на регионалната химиотерапия е хипертермична изолирана перфузия на крайника при 41 градуса. С този метод, цитостатиците, отиват директно в горен или долен крайник, притока на кръв към и от крайник е временно спряна с турникет. Топъл разтвор с цитостатици се поставя директно в кръвта на крайника. За съжаление този метод у нас не се прилага. При различни метастази се прилага палциативна терапия с палиативна цел.

Биологичната терапия е лечение, което използва имунната система на пациента за борба с рака. Вещества, направени от органа или направени в лаборатории, се използват за стимулиране на преки или възстановяване на естествените защитни сили на организма срещу рак. Този тип на лечение се нарича биотерапия или имунотерапия. Адювантната имунотерапия се прилага при пациенти с туморна дебелина на ММ над 1 мм, които имат по – висок риск за прогресия на заболяването. Това са: IFN алфа-2b в много високи дози, меланомни ваксини например VCG (Калгевакс). В повечето страни тази ваксина не се използва поради нисък ефект. При интранзитни метастази се използват интерферон и интерлевкин - 2(IL-2). Интерферонът засяга деленето на туморните клетки и

може да увеличи безрецидивния период. IL - 2 стимулира активността на много имунни клетки, особено лимфоцитите (вид бели кръвни клетки), които атакуват и унищожават туморните клетки. Тези медикаменти се прилагат при напреднал ММ и могат да бъдат комбинирани заедно с химиотерапевтични медикаменти (известни като *biochemotherapy*). Тумор - некротичен фактор (TNF) терапия е вид биологична терапия използва се с други видове терапии при меланом. TNF е протеин, направен от бели кръвни клетки.

Моноклонално антители терапия: Ipilimumab е антители насочено към CTLA-4 протеин в организма. Той обикновено потиска Т-клетъчния имунен отговор. Влива се веднъж на всеки три седмици в продължение на 4 курса. Моноклоналните антители се прилагат чрез инфузия. Те могат да бъдат използвани с химиотерапия като адювантна терапия. Използват се за лечение на някои пациенти с напреднал меланом или тумори, които не могат да бъдат отстранени чрез хирургична ексцизия т.е. при неоперабилни пациенти. Едно скорошно проучване установи, че рано комбиниране на Ipilimumab с друга имунотерапия, известен като GM-CSF, увеличава преживяемостта при пациенти с напреднал меланом, отколкото тези, които използват монотерапия само с Ipilimumab.

Нови лекарства, които блокират протеина PD-L1, могат да помогнат на имунната система да разпознава меланомните клетки и да ги атакува. В по-ранни изследвания, лекарства, които блокират тези протеини, като Nivolumab и Lambrolizumab, са намалили размера на тумора в около една трета от хората с ММК. Тези резултати са по-добри от резултатите при употреба на ипилимумаб. Тези лекарства имат по-малко сериозни странични ефекти, както и много от туморни отговори са дълготрайни.

Меланомни ваксини: Ваксините, насочени към меланом са обект на клинични проучвания. Това са експериментални терапии, които все още не са доказали своята ефективност. Тези ваксини са подобни на използваните ваксини за предотвратяване на заболявания като: полиомиелит, морбили, паротит, които са причинени от вируси. Такива ваксини обикновено съдържат отслабени вируси или частици от вируса, които не могат да доведат до заболяване. Ваксината стимулира имунната система на организма, за да унищожи по-вредния щам на вируса.

По същия начин, убити меланомни клетки или части от клетки (антигени) може да се инжектират в пациента като ваксина, за да се опита да се стимулира имунната система на организма, за да унищожи други меланомни клетки в тялото. Обикновено, клетките или антигени са смесени с други вещества, които помагат да се стимулира имунната система на организма като цяло. Но за разлика от ваксини, които са предназначени за предотвратяване на инфекции, тези ваксини са предназначени за лечение на съществуващо заболяване. Осъществяване на ефективна ваксина срещу ММК доказва, че е по-трудно да се създаде, отколкото да се правят ваксина за борба с вируси.

Лекарства, които атакуват таргетни клетки с промени в гена BRAF: Около половината от всички пациенти с ММК имат мутации в гена *BRAF*. Тези промени предизвикват гена да активира протеини, които сигнализират меланомните клетки да растат и да се разделят бързо. Ако меланомът е дисиминиран, хистологичната проба от него би могла да бъде тествана, за да се види дали тя съдържа *BRAF* мутация. Медикаменти, които са насочени към протеина BRAF (или MEK протеини) не влияят при пациенти, чиито меланоми имат нормално *BRAF* ген.

Лекарства, които са насочени към BRAF протеин, като vemurafenib (Zelboraf) и dabrafenib (Tafinlar), както и лекарства, които са насочени към свързани MEK протеини, като trametinib (Mekinist), са показали ефективност. Един от недостатъците на тези ваксини е, че те са ефективни само за ограничен период от време, преди меланомните клетки да започнат да дисиминират отново. Нов подход в момента е да се комбинират инхибитор BRAF с инхибитор MEK. Ранните резултати са обещаващи, като показват, че комбинирането им има ефект за по – дълъг период от време.

Лекарства, които са насочени към други генни или протеинови промени: Няколко лекарства, които са насочени към други аномални гени или протеини, като сорафениб (Nexavar), бевацизумаб (Avastin), пазопаниб (Votrient) и еверолимус (Afinitor), в момента се изпитват.

BRAF инхибитори - атакуват директно BRAF протеините.

Vemurafenib (Zelboraf): Този медикамент предизвиква тумора да се свие в около половината от хората, чиито метастатичен меланом има промяна на *BRAF* ген. Това също удължава времето преди туморите да започнат да растат отново и удължава преживяемостта при някои пациенти. Това лекарство се приема като таблетка, два пъти на ден. Най-честите нежелани реакции са: болки в ставите, умора, косопад, кожен екзантем, сърбеж, фоточувствителност и гадене. По-рядко срещани, но сериозни нежелани реакции могат да се появят, като например: проблеми със сърдечния ритъм, проблеми с черния дроб, тежки алергични реакции, кожни екзантеми или засягане на очите. Някои хора, лекувани с това лекарство развиват нови форми на кожен рак и то спиноцелуларен карцином.

Dabrafenib (Tafinlar): Този медикамент не изглежда да работи толкова добре, колкото vemurafenib от гледна точка на намаляването на дисиминацията на меланома. Той се приема като капсули, два пъти на ден. Честите нежелани реакции включват задебеляване на кожата (хиперкератоза), главоболие, висока температура, болки в ставите, кожни тумори, косопад и синдром ръка-крак (зачервяване, болка и дразнене на ръцете и краката). Въпреки това също може да доведе до плоскоклетъчен карцином на кожата, това може да се случи по-често, отколкото при употреба на vemurafenib. Някои други по-сериозни нежелани реакции, които могат да възникнат с dabrafenib, включват тежки трески, дехидратация, бъбречна недостатъчност, проблеми с очите, както и повишени нива на кръвната захар.

MEK инхибитори

Медикаменти, които блокират MEK протеините, също може да помогнат при лечението на меланом с *BRAF* генни промени.

Trametinib (Mekinist): Това лекарство е таблетна форма, която се употребява веднъж дневно. Честите нежелани реакции включват: обрив, диария и отоци. Редки, но сериозни странични ефекти могат да са: увреждане на сърцето, загуба на зрение, проблеми с белите дробове и кожни инфекции. Когато се използва само по себе си, това лекарство не намалява разпространението на тумора. Един подход в момента е да се комбинира с BRAF инхибитор, за да се постигне по - дълга ремисия. Ранните резултати от изследването са обещаващи, които показват, че някои странични ефекти

(като например развитието на други видове рак на кожата) може в действителност да са *по-рядко* срещани при комбинация, но са необходими допълнителни изследвания.

Лекарства, които таргетни клетки са с промени в гена *C-KIT*.

Една малка част от меланомите имат промени в ген, наречен *C-KIT*. Тези генни промени са по-чести при някои локализации на ММК: при акрални меланоми, при лигавични или при ММ локализиращи на фотоизложени участъци. Някои лекарства, използвани за лечение на други видове рак, като например иматиниб (Gleevec) и нилотиниб (Tasigna), влияят върху клетки с промени в *C-KIT* гена.

Непрекъснато се работи в света за развитието на нови ваксини за лечение на ММК. Бъдещето ще покаже тяхната ефективност или отхвърлянето им.

Важно е наблюдението на пациенти с ММК най-интензивно в началото, защото повечето метастази се появяват през първите 1-3 години след лечението на първичния тумор. Наблюдението продължава цял живот, защото около 4-8% от пациентите с анамнеза за меланом развиват нови първични меланоми, обикновено в рамките на първите 3-5 години след диагнозата на първия ММК.