

СПЕЦИАЛИЗИРАНО МЕДИЦИНСКО ИЗДАНИЕ



## *Алергология Дерматология Офталмология*





## Терапевтични подходи при малигнен меланом

И. Гаврилова<sup>1</sup>, К. Киров<sup>1</sup>, Н. Цекова<sup>1</sup>, Т. Караниколова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Клиника по онкодерматология, УСБАЛО, София

<sup>2</sup> Клиника по медицинска онкология, МБАЛ „Надежда“, София

Оперативното лечение при малигнения меланом е основното, като в до 80% от случаите то е достатъчно за контрол на заболяването. Прилага се само при първичен тумор (I и II ст.), с операбилни регионални лимфни метастази (III ст.) и в по-редки случаи на единични хематогенни метастази (IV ст.). За авансиралите меланоми прилаганата до 2010 г. химиотерапия беше неефективна. След 2010 г. в системната терапия навлезе таргетната терапия с BRAF+MEK инхибитори (Vemurafenib + Cobimetinib и Dabrafenib + Trametinib), както и имунотерапия с check-point инхибитори (анти-CTLA4 антитела – Ipilimumab, и анти-PD1 антитела - Pembrolizumab и Nivolumab). Те са показани при метастазирал (IV ст.) и нерезектабилен (IIIc-d ст.) меланом. През 2018 г. тези препарати бяха одобрени от ЕМА и за адювантна терапия в III стадий (1, 2, 3). При повърхностни кожни и подкожни метастази в IIIc-d и IV стадии средство на избор са и интра-лезионални методики като T-Vec и BCG ваксини и електрохимиотерапия.

**Ключови думи:** лечение на малигнен меланом, имунотерапия, таргетна терапия, метастатичен малигнен меланом

## Melanoma Malignum: strategies in the treatment

I. Gavrilova<sup>1</sup>, K. Kirov<sup>1</sup>, N. Tsekova<sup>1</sup>, T. Karanikolova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oncodermatology department, National Oncology Hospital, Sofia

<sup>2</sup>Medical Oncology department, MHAT Nadezhda Hospital, Sofia

Surgery is the main treatment in melanoma malignum cases with up to 80% control of the disease. Surgery treatment has been recommended in cases of primary skin tumor in I and II stage, resectable regional lymph nodes in stage III and in particular cases with solitary distant metastasis in stage IV. In advanced cases, chemotherapy administered until 2010 was ineffective. After 2010, target therapy with BRAF+MEK inhibitors (Vemurafenib+Cobimetinib and Dabrafenib+ Trametinib) and immunotherapy with checkpoint inhibitors (anti-CTLA 4 antibodies - Ipilimumab and anti-PD1 antibodies - Pembrolizumab and Nivolumab) has been used. Those systematic therapyagents are recommended in metastatic (IV st) and non-resectable (IIIc-d st) melanoma. In 2018, those drugs were approved by EMA as adjuvant therapy in stage III (1, 2, 3). In surface skin and subcutaneous metastases in IIIc-d and IV-stages, agents of choice include intralesional therapy such as T-Vec and BCG vaccines and electrochemistry.

**Keywords:** melanoma malignum, treatment, immunotherapy, targettherapy, metastatic melanoma malignum

### Въведение

Малигненият меланом е злокачествено заболяване, което възниква от меланоцитите и засяга основно кожата. Заболеваемостта от малигнен меланом продължава да нараства по целия свят, но с по-бавни темпове. Най-висока е в Нова Зеландия – 37/100 000, а най-ниска в Индия 0,2/100 000. В България е 7,5/100 000, годишно около 500 нови случая. Благодарение на ранната диагноза смъртността се понижава и от 30% преди 30 години, сега вече в страни като САЩ е спаднала на 10%. За Европа тя е между 5% и 22% (4, 5, 6).

### Разпространение

Малигненият меланом се разпространява по лимфен път в регионалния лимфен басейн. В 80% от случаите

метастазира лимфогенно още в първите 2 години. При прогресия на заболяването при 52% от пациентите се наблюдава ангажиране само на регионални лимфни възли, при 30% - лимфни и хематогенни метастази, и при 18% - само хематогенни метастази (7).

При поставяне на диагнозата 32,4% от пациентите са с локализиран първичен тумор или в I клиничен стадий, 43,3% - във II клиничен стадий, 14,9% - в III ст, 9,4% - с далечни метастази, и 24,3% - с лимфогенно и хематогенно разпространение на заболяването. Причината е не само в късната диагноза. Още в началния стадий на заболяването могат да настъпят генетични изменения, които доведат до бърза прогресия. Затова сега се извършват многобройни генетични и молекулярно биологични про-



учвания и се въвеждат терапии, съобразени с установените мутации (7).

#### Терапевтични подходи

*Оперативното лечение* при меланома е основното, като в до 80% от случаите то е достатъчно за контрол на заболяването. Прилага се при първичен тумор (I и II ст.) в обем широка ексцизия, като целта е да се постигне максимален локален контрол на заболяването. При клинично позитивни и операбилни метастази в лимфни възли (III ст.) се препоръчва извършване на радикална лимфна дисекция в съответния лимфен басейн: шийна, аксиларна, повърхностна или дълбока ингвинална. Биопсията на стражевия лимфен възел (БСЛВ) представлява минимално инвазивна процедура, алтернатива на профилактичната лимфна дисекция. Приета е за стандарт в много страни преди всичко като диагностичен метод за ранно престадиране на пациентите, тъй като все още няма категорични данни, че регионалният контрол на заболяването променя прогнозата му. През 2014 г. окончателните резултати на воденото от Donald Morton проучване Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial - I (MSLT-I) показват, че БСЛВ е процедура предимно за ранно престадиране на пациента от I и II в III ст. Подобрене на преживяемостта се установява единствено при пациенти със среден риск – дебелина на тумора 1,2-3,5 мм (8, 9, 10).

Оперативното лечение е средство на избор в по-редки случаи на единични хематогенни метастази (IV ст.), особено ако операцията е с витални индикации (мозъчни, чревни и др. метастази)

#### Лечение в неоперабилен IIIc-d и IV стадий

За авансиралите случаи прилаганата до 2010 г. химиотерапия беше неефективна. След 2007 г. в клиничната практика навлезе таргетната терапия и имунотерапия с анти-тела срещу блокаторите на имунната реакция (check-point inhibitors).

*Таргетната терапия* изисква да се определят наличните мутации при всеки отделен случай. В България се изследва рутинно единствено наличието на BRAFV600-мутация. Постига се бърз клиничен ефект за няколко седмици при висок процент от пациентите с BRAFV600-мутация (50%), но той е ограничен от появата на резистентност към лечението. Комбинацията BRAF+МЕК-инхибитори увеличава процента на повлиялите се пациенти (70%), удължава медианния период до поява на нови метастази, както и повишава медианната обща преживяемост (1).

*Имуноterapia* има много по-широки индикации от таргетната терапия – пациенти с BRAF-wt-меланоми, независимо от клиничната и молекулярната подгрупа, както и пациенти с BRAFV600-мутация, като втора линия (8). Ефектът е по-бавен, настъпва едва след 2-3 месеца и при по-малък процент от пациентите (12 - 40%), но е по-дълготраен. За постигане на добри резултати прецизният подбор на пациентите е от водещо значение. Това налага допълнително проучване на възможностите на препаратите при отделни групи болни за постигане на максимален ефект (субстратификация на пациентите), т.е. определяне на прогностичните и предиктивни фактори и откриване на нови валидирани молекулярни биомаркери. Към мо-

мента само S100 и LDH имат прогностично и предиктивно значение.

В резултат на проведените проучвания се установи, че комбинираната терапия е категорично по-добра от монотерапията, особено приложена като I линия. В процес на проучване е комбинацията на таргетна и имунотерапия – бърз ефект при висок процент от пациентите, съчетан с увеличение на продължителността на отговора и на преживяемостта. Освен това при последователно провеждане на различните терапии ефектът на препарата, включен като II линия, е винаги по-слаб, отколкото приложен като I линия. Затова трябва при всеки пациент да се направи прецизен избор на препарата за I линия. Първото лечение може да е решаващо.

Регистрираните у нас и в Европа препарати са BRAF+МЕК-инхибитори (Vemurafenib+Cobimetinib и Dabrafenib+Trametinib), както и имунотерапия с check-point-инхибитори (анти-CTLA4-антитела – Ipilimumab, и анти-PD1 антитела - Pembrolizumab и Nivolumab). Те са показани при метастазирал (IV ст.) и нерезектабилен (IIIc-d ст.) меланом (1, 2, 3). Препаратът BRAF-i Encorafenib е в процес на регистрация у нас. Обект на проучвания е новият МЕК инхибитор Binimetinib.

#### Адjuвантна терапия в IIb-III стадий

Концепцията за адjuвантно лечение на меланома, както и на другите тумори, е да се елиминират или държат под контрол предполагаеми субклинични метастази при приемлива токсичност на терапията. Това налага да се определят рисковите групи пациенти, при които се очаква да има реална полза от такова лечение. От 2015 г. единственият одобрен, широко използван медикамент за адjuвантна терапия беше интерферон алфа. При нито едно проучване, независимо от дозата и продължителността на лечението обаче, няма убедителни данни за промяна на преживяемостта. Ползата от терапията се свежда предимно до удължаване на светлия период до поява на метастази. В резултат на едно изследване се смята, че пациенти, при които може да се очаква положителен резултат, са с улцерация на първичния тумор и с минимална метастаза в стражевия лимфен възел или размер под 1 мм. По данни от няколко други проучвания разликата в 5- и 10-годишната преживяемост на групата пациенти с улцерация на тумора спрямо контролната група, при която е проведено само наблюдение, е съответно 10% и 8% (11). Затова адjuвантната терапия с интерферон вече е изместена от тази с check-point инхибитори (имунотерапия) и таргетната терапия, като използваните в практиката в метастазирал стадий препарати бяха одобрени през 2018 г. от ЕМА и за III стадий.

Често прилагана при определени индикации е *адjuвантата радиотерапия*. При първичен кожен меланом се използва в редки случаи само при избрани пациенти с първичен тумор в областта на глава и шия, близки или положителни резекционни линии, неподходящи за реексцизия, екстензивен невротропизъм, лимфоваскуларна инвазия, локален рецидив, дезмопластичен хистологичен тип и екстракапсулна експанзия (12, 13). След радикална лимфна дисекция може да се проведе адjuвантно лъчелечение при определени условия - като екстракапсуларно разпространение на тумора и над определен брой метастатичните лимфни



възли: 1 бр. в паротидна жлеза, 2 бр. за шийни лимфни възли, 3 бр. в аксилата и 4 бр. в ингвиналната област (14). Определяща индикация е и размер на метастазата над 4 см. Аджовантното лъчелечение само намалява риска от локален рецидив с 20%, без да променя времето до поява на нови метастази или общата преживяемост (14).

Особено внимание трябва да се обръща на последователността при комбинирано лечение на адювантна радиотерапия със системно лечение с BRAF+MEK инхибитори, check-point инхибитори и интерферон алфа поради риск от повишена токсичност.

**Повърхностни и интралезионални терапевтични подходи при малигнен кожен меланом**

**BCG ваксината** (Bacille Calmette-Guérin) е първата интралезионална терапия при кожни метастази от малигнен меланом. Освен регресия на тумора в до 80% от случаите има отделни казуси на повлияване на далечни неинжестирани метастази, т.е. ако при онколитичните вируси системният ефект е правило, то при BCG е изключение (15). BCG е първият препарат, използван за адювантна имунотерапия при меланом. Никое рандомизирано проучване обаче не потвърди статистически значимо подобрене на преживяемостта (16). От приложението ѝ се очаква предимно локален ефект – повлияване на инжестирания тумор и намаляване на риска от метастази в регионалните лимфни възли (17). При имунно маркиране и стимулация на стражевия лимфен възел с перитуморно инжестирание на BCG (формиране на първичен ТБЦ комплекс) се откриват само микрометастази, по-големи от 1.8 мм, като се приема, че по-малките метастази са унищожени при имунната модулация на възела (18).

Интралезионалното приложение на BCG може да се потенцира с електропорация 4-5 часа след инжестирането на ваксината. Докато за пълното повлияване на по-големи от 5 мм лезии само с BCG обикновено е необходимо неколккратно инжестирание, с електропорация окончателно повлияване може да се постигне само с една процедура (19). **Електропорацията**, или електропермеабилзацията, е молекулярно биологична техника, при която чрез създаване на електрично поле се увеличава пермеабилитетът на клетъчната стена и различни медикаменти, цитокини или ДНК могат да проникнат в клетката (20). Електрохимиотерапията може да се прилага при единични повърхностни кожни и подкожни метастази от меланом (21).

**Онколитични вируси** се прилагат интралезионално в кожни и подкожни метастази от меланом. Засега най-напреднали са клиничните проучвания с генномодифицирания Herpes simplex вирус Talimogene laherparepvec (T-Vec). Вирусът се репликира само в меланомните клетки. В момента на разпад на туморната клетка в околната микросреда се освобождават репликирани вируси, стимулира се потиснатата от тумора функция на дендритните клетки и онколитичният вирус се „превърща“ вече в противотуморна ваксина. Туморен разпад се установява също в неинжестирани метастази по съседство, както и в 30% от далечните метастази. През 2015 г. интралезионалната терапия с T-Vec беше регистрирана от ЕМА. Стартирани са и редица клинични проучвания на комбинацията T-Vec+check-point

инхибитори (anti-CTLA4-i и PD1-i) с очакван синергизъм на действието, ipilimumab (NCT01740297) и с Pembrolizumab (NCT02263508) (22, 23).

**Адювантна химиотерапия**

В продължение на 40 години основният метод на системно лечение при неоперабилен малигнен меланом в стадий IIIb и дисеминиран стадий IV беше химиотерапията с Dacarbazine с общ системен отговор 12%, средна обща преживяемост 10 месеца и 5-10% - петгодишна. При съвременните постижения в лечението на метастазирания малигнен меланом тя има ограничено приложение с палиативен характер при изчерпани всякакви други терапевтични възможности.

**Библиография:**

1. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2017; 377:1813-1823.
2. Weber J, Grob J, Margolin KA, et al. A phase III study (Check Mate 238) of adjuvant immunotherapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage IIIb/corstage IV melanoma (MEL) inpatients (pts) at high risk for recurrence. J Immunother Cancer 2015; 2:3-3.
3. Alexander M.M. Eggermont, Christian U. Blank, Mario Mandala, Georgina V. Long, Victoria Atkinson, Stéphane Dalle, Andrew Haydon, Mikhail Lichinitser, Adnan Khattak, Matteo S. Carlino, Shahneen Sandhu, James Larkin. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med 2018; 378:1789-1801.
4. Заболяемост от рак в България за 2014 – 2015. Български национален раков регистър. Том XXV, София 2017.
5. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries
6. Димитрова Н. Значимост на редките злокачествени болести в България: резултати от проекта RARECARENet. Онкология 4/2015:25-41.
7. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg 1970; 172: 902-08.
8. NCCN Guidelines, Melanoma, Version 1.2017, NCCN.org
9. Morton, Donald L., Thompson, John F. Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. N Engl J Med 2014; 370:599-609.
10. Kirov K, Gavrilova I. Predictability of the true sentinel node's anatomic localization. Proceedings of the conference „Perspectives in Melanoma XIV”, 17-18 September 2010, Amsterdam.
11. Ives NJ, Suci S, Eggermont AMM, Kirkwood J. Adjuvant interferon-α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. Eur J Cancer. 2017 Sep; 82:171-183.
12. Rao NG et al. The role of radiation therapy in the management of cutaneous melanoma. Surg. Oncol. Clin. N. Am. 20(1), 115–131 (2011).
13. Ballo MT et al. Radiotherapy for cutaneous malignant melanoma: rationale and indications. Oncology (Williston Park) 18(1), 99–107; discussion 107–110, 113–104 (2004).
14. Agrawal S et al. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. Cancer. 2009; 115: 5836–5844.
15. Mastrangelo MJ, Bellet RE, Berkelhammer J, et al. Regression of pulmonary metastatic disease associated with intralésional BCG therapy of intra cutaneous melanoma metastases. Cancer 1975; 36:1305–1308.
16. Agarwala SS1, Neuberger D, Park Y, Kirkwood JM. Mature results of a phase III randomized trial of bacillus Calmette-Guérin (BCG) versus observation and BCG plus dacarbazine versus BCG in the adjuvant therapy of American Joint Committee on Cancer Stage I-III melanoma (E1673): a trial of the Eastern Oncology Group. Cancer. 2004 Apr 15; 100(8):1692-8.
17. Zbar, B. & Tanaka, T. Immunotherapy of cancer: regression of tumors after intralésional injection of living Mycobacterium bovis. Science 172, 271–273 (1971).
18. Kirov Kr, Gavrilova I. Immune mapping of the sentinel lymph nodes in melanoma patients. Proceedings of the 7th World Congress of Melanoma and the 5th EADO conference, Vienna, 2009.
19. Kirov K, Peycheva E, Gavrilova I. Electro-immunotherapy with BCG of cutaneous in-transit melanoma metastases. Proceedings of the 7th EADO conference, Nantes, 2011
20. Electroporation. Wikipedia.
21. Rols MP, Bachaud JM, Giraud P. Electrochemotherapy of cutaneous metastases in malignant melanoma. Melanoma Res. 2000 Oct;10(5):468-74.
22. Lichty BD, Breitbach CJ, Stojdl DF, Bell JC. Going viral with cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2014; 14(8):559-67.
23. Puzanov I, Milhem MM, Andtbacka RHI, et al. Primary analysis of a phase 1b multicenter trial to evaluate safety and efficacy of talimogene laherparepvec (T-VEC) and ipilimumab (ipi) in previously untreated, unresected stage IIIB-IV melanoma. J Clin Oncol. 2014; 32:5s (suppl; abstr 9029).