



МОРЕ  
2015

национален  
експертен борд

[www.more-conference.com](http://www.more-conference.com)

# ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МЕЛАНОМ

включително немеланомни кожни тумори

клинично ръководство,  
основано на доказателства

Варна, 2015



# НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД 2015

**доц. д-р Ангел МИЛЕВ**  
СБАЛО – София

**д-р Борислав ЧАУШЕВ**  
УМБАЛ Св. Марина – Варна

**д-р Валентин ИВАНОВ**  
МБАЛ Токуда – София

**д-р Веселина КОЛЕВА**  
МБАЛ Токуда – София

**д-р Гергана ШАЛАМАНОВА**  
КОЦ – Пловдив

**доц. д-р Димитър КАЛЕВ**  
УМБАЛ Св. Марина – Варна

**чл. кор. проф. д-р Драга ТОНЧЕВА**  
Медицински университет – София

**проф. д-р Екатерина ПЕЙЧЕВА**  
СБАЛО – София

**доц. д-р Елица ЕНЧЕВА**  
УМБАЛ Св. Марина – Варна

**д-р Емил КОСТАДИНОВ**  
УМБАЛ Царица Йоанна – София

**д-р Иво ГЕРГОВ**  
СБАЛО – София

**проф. д-р Ирена КОСТАДИНОВА**  
УМБАЛ Александровска – София

**доц. д-р Красимир КИРОВ**  
СБАЛО – София

**д-р Красимир КОЙНОВ**  
МБАЛ Сердика – София

**д-р Мариана ЗАМИР**  
*Hadassah-Hebrew University Medical Center, Jerusalem*

**доц. д-р Мария БАЛАБАНОВА**  
УМБАЛ Александровска – София

**доц. Милка ГЕОРГИЕВА**  
УМБАЛ Св. Марина – Варна

**проф. д-р Милчо МИНЧЕВ**  
СБАЛХЗ – София

**доц. д-р Надя ДИМИТРОВА**  
СБАЛО – София

**проф. д-р Петранка ТРОЯНОВА**  
УМБАЛ Царица Йоанна – София

**д-р Петя ПЕЕВА**  
КОЦ – Стара Загора

**доц. д-р Румен ГАБРОВСКИ**  
КОЦ – Шумен

**д-р Румен ЛАЗАРОВ**  
МБАЛ Токуда – София

**проф. д-р Светлана ХРИСТОВА**  
УМБАЛ Александровска – София

**проф. д-р Татяна ХАДЖИЕВА**  
УМБАЛ Царица Йоанна – София

**д-р Яна БОЧЕВА**  
УМБАЛ Св. Марина – Варна

**СЪДЪРЖАНИЕ**

<b>ВЪВЕДЕНИЕ</b> .....	5
<b>1. КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА</b> .....	9
1.1. Симптоми и признаци при меланом, базоцелуларен, плоскоклетъчен и <i>Merkel</i> -клетъчен кожен карцином .....	9
<b>2. ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ</b> .....	17
2.1. Дерматологични изследвания.....	17
2.1.1. Оценка чрез ABCDE-правило.....	17
2.1.2. Дерматоскопия.....	19
2.2. Образни изследвания .....	25
2.2.1. Ултразвукова диагностика, компютър-томография и магнитнорезонансна томография.....	25
2.2.2. Хибридни образни изследвания .....	30
2.3. Морфологични изследвания .....	36

2.3.1. Биопсични техники при кожен меланом, базоцелуларен, плоскоклетъчен и <i>Merkel</i> -клетъчен кожен карцином.....	36
2.3.2. Патологична диагноза и класификации на кожен меланом, базоцелуларен, плоскоклетъчен и <i>Merkel</i> -клетъчен кожен карцином .....	39
2.4. Молекулярно-патологични маркери при меланом, базоцелуларен и плоскоклетъчен кожен карцином.....	50
2.5. Имунологичен профил на кожен меланом.....	58
2.6. Оценка на риск при кожен меланом, базоцелуларен и плоскоклетъчен кожен карцином .....	63
<b>3. СТАДИРАНЕ.....</b>	<b>71</b>
3.1. TNM-стадиране на кожен меланом, базоцелуларен, плоскоклетъчен и <i>Merkel</i> -клетъчен кожен карцином .....	71
3.2. Оценка на общо състояние (пърформанс статус) .....	78
<b>4. ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>81</b>
4.1. Широка ексцизия .....	81
4.2. Микрографска хирургия по <i>Mohs</i> .....	84
4.3. Сентинелна лимфна дисекция при кожен меланом и <i>Merkel</i> -клетъчен кожен карцином .....	88

4.4. Регионална цялостна лимфна дисекция .....	93
<b>5. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ.....</b>	<b>97</b>
5.1. Следоперативно лъчелечение при кожен меланом и немеланомни кожни тумори.....	97
5.2. Дефинитивно лъчелечение при кожен меланом, базоцелуларен и плоскоклетъчен кожен карцином .....	106
5.3. Палиативно лъчелечение .....	110
<b>6. СИСТЕМНА ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ.....</b>	<b>115</b>
6.1. Адювантна системна терапия при кожен меланом.....	115
6.2. Системна терапия при рецидив и метастатична болест от кожен меланом.....	120
6.3. Системна терапия при рецидив и метастатична болест от базоцелуларен, плоскоклетъчен и <i>Merkel</i> -клетъчен кожен карцином.....	129
<b>7. АЛТЕРНАТИВНИ МЕТОДИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА КОЖНИ ТУМОРИ.....</b>	<b>133</b>
7.1. Кюретаж и електродесикация при базоцелуларен и плоскоклетъчен кожен карцином .....	133
7.2. Повърхностни и интралезионални терапевтични подходи при кожен меланом, базоцелуларен и плоскоклетъчен кожен карцином .....	135

<b>8. ПОСЛЕДВАЩО НАБЛЮДЕНИЕ .....</b>	<b>143</b>
8.1. Алгоритъм за последващо наблюдение при кожен меланом и немеланомни кожни тумори .....	143
8.2. Туморни маркери за мониториране на меланом.....	149
8.3. Поведение при преканцерози и превенция на кожни тумори.....	153
8.4. Поведение при орган-трансплантирани пациенти с кожни тумори.....	160

### ВЪВЕДЕНИЕ

Настоящото ръководство е консенсусно становище на мултидисциплинарен екип, включващ експерти в областта на кожен меланом от осем медицински специалности и техни национални браншови организации: Българско дерматологично дружество, Българско дружество по патология, Българско онкологично дружество, Българска асоциация по радиология, Българско дружество по нуклеарна медицина, Българско дружество по генетика на човека, Българско дружество по клинична лаборатория и Гилдия на лъчетерапевтите в България.

Нуждата от национално ръководство за поведение при малигнен кожен меланом, базоцелуларен, плоскоклетъчен и *Merkel*-клетъчен кожен карцином е обусловена от клиничната му актуалност за световната и българската онкология, свързана с нарастване заболяемостта и въвеждането на нови лекарствени средства. Малигният кожен меланом представлява 3% от всички злокачествени болести в Европа. Всяка година се диагностицират над 100 000 нови случаи и умират над 22 000. Средните стойности на заболяемост и смъртност за Европа са съотв. 11.1/100 000 и 2.3/100 000<sup>1, 2</sup>, а в България – съотв. 4.5/100 000 и 1.8/100 000.<sup>3</sup> Петгодишната преживяемост в Европа е 83.2%, варирайки от 74.3% в Източна Европа и 87.7% в Северна Европа до 49.6% в България.<sup>3, 4</sup>

Цел на ръководството е да представи съвременни алгоритми за клинично поведение при малигнен кожен меланом и немеланомни кожни тумори в есенциална форма, адаптирани за медицинската практика в България.

Ръководството е предназначено за всички медицински специалности в България, които се занимават с различни направления на поведение при злокачествени кожни тумори: дерматолози, патолози, радиолози, нуклеарни медици, медицински генетици, медицински онколози, лъчетерапевти, общопрактикуващи лекари, фармацевти и медицински сестри.

Документът има препоръчителен характер и никое негово становище не е задължително.

### МЕТОДИ

Ръководството за клинично поведение при малигнен кожен меланом, включително базоцелуларен, плоскоклетъчен и *Merkel*-клетъчен кожен карцином, е основано на доказателства и е структурирано в седем раздела. Всеки от тях е съставен най-малко от двама експерти, съдържа резюмиран литературен обзор върху съответния проблем и изцяло се позовава на медицина, основана на доказателства. В края на всеки раздел са дефинирани препоръки, описани с четири степени на препоръчителност (А, В, С и D) според Оксфордския център за медицина, основана на доказателства (CEBM)<sup>5</sup>, и към тях са добавени акценти за добра практика.

*Нива на доказателственост*

Ниво	Тип на доказателство
1	Доказателство, получено от системен обзор или рандомизирани проучвания.
2	Доказателство, получено от отделно рандомизирано проучване или наблюдателно проучване с драматичен ефект.
3	Доказателство, получено от нерандомизирани контролирани кохортни проучвания.
4	Доказателство, получено от серии на случаи, контроли на случаи или исторически контролирани проучвания.
5	Аргументи, основани на рутинна практика.

*Степени на препоръчителност*

Степен	Съвместимост с ниво на доказателственост
A	Съвместима с проучвания с ниво на доказателственост 1.
B	Съвместима с проучвания с ниво на доказателственост 2 или 3 <i>или</i> екстраполации* от проучвания с ниво на доказателственост 1.
C	Проучвания с ниво на доказателственост 4 <i>или</i> екстраполации от проучвания с ниво на доказателственост 2 или 3.
D	Ниво на доказателственост 5 <i>или</i> непоследователни или неубедителни проучвания на всяко ниво.

\* *Екстраполация* – използване на данни при възможност за клинично значими разлики в сравнение с оригиналната ситуация на проучването.



## Акценти за добра практика



Препоръки за най-добър подход, основани на клиничния опит на експертния борд.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49 (6): 1374-403
2. Dummer R, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (Suppl. 5): v126-v132
3. Заболеваемост от рак в България, 2010. Български национален раков регистър. Ред. Н. Димитрова, М. Вуков, З. Валерианова. Том XXI, София, 2012
4. De Angelis R, et al., the EURO CARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5 – a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15 (1): 23-34
5. *Howick J, et al.* The 2011 Oxford CEBM levels of evidence. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>



# 1 Клинично представяне и маршрут на пациента



1

КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА

**1.1. СИМПТОМИ И ПРИЗНАЦИ ПРИ МЕЛАНОМ, БАЗОЦЕЛУЛАРЕН, ПЛОСКОКЛЕТЪЧЕН И MERKEL-КЛЕТЪЧЕН КОЖЕН КАРЦИНОМ**  
*Гергана Шаламанова, Екатерина Пейчева*

**Меланом.** Кожният меланом (КМ) е злокачествен тумор, произхождащ от пигментните клетки – меланоцити. Може да се развие *de novo* или върху предшестваш невус, претърпял малигна трансформация. Клиничната диагноза се поставя по няколко признаци, превърнали се в клиничен и диагностичен алгоритъм през 1985 г. и отразяващи начални атипични изменения – система ABCDE. Акронимът означава: А – асиметрия във форма, В (border) – неправилни граници, С (colour) – промени в цвят и интензивност на оцветка, D – диаметър над 5 mm и E – елевация на лезия. Използва се и седемточкова система на *Glasgow*, като признаците са разделени на големи и малки. При наличие на един голям признак – съмнение; при един голям и един или няколко малки – голяма вероятност; при няколко малки признака – голяма вероятност за малигненост (Табл. 1).

Таблица 1. Признаци за малигнизация на пигментна лезия по система *Glasgow*.

Признаци за малигненост на невус			
Големи	промяна във форма	Малки	възпаление наоколо
	промяна в цвят		сърбеж
	промяна в размер		кървене, залющване
			диаметър над 7 mm

Малките признаци – сърбеж, кървене, залющване – често са клиничен признак на улцерация на тумора и са по-късни прояви, а зачервяването – на възпалителна реакция, често свързана с имунния отговор. При тези клинични признаци дерматоскопията може да потвърди или понякога да предизвика съмнение за начална малигнизация. При начални изменения в 60% от случаите диагнозата се поставя на базата на клиничен преглед от опитен дерматолог с “невъоръжено око” и в 25% – на базата на дерматоскопски преглед, а в 15% от случаите в подкрепа идват методи, като конфокална микроскопия, оптична кохерентна томография, електроимпеданс. Диагнозата на авансирал КМ обикновено не е проблем за специалиста.<sup>6,7</sup> Окончателната диагноза е хистопатологично изследване, което, освен потвърждаване или уточняване на диагнозата, определя и хистологични прогностични критерии за стадиране – дебелина в mm, наличие на улцерация и брой на митози.

**Клинични форми на кожен меланом.**<sup>8, 18</sup> Съществуват четири клиникопатологични подвида, които притежават различни характеристики и прогностично-метастатичен потенциал: (1) повърхностно-разпространяващ се КМ (superficial spreading) – свързан с интермитентно излагане на ултравиолетова (UV) светлина; това е най-честият подтип с пик между 40 и 50 години, еднакво засяга двата пола, при жени най-често е на долни крайници, а при мъже – на гърба; най-често започва *de novo*, без предхождаща лезия; представлява въгленочерно петно/плака с полициклични очертания, леко и нееднородно инфилтрирана, рязко ограничена, с неравномерна пигментация, с признаци на спонтанна регресия, без разязвяване; това е прединвазивен стадий на развитие (пролиферация) – хоризонтална фаза на растеж, който е с благоприятна прогноза; при достигане на диаметър обикновено > 2 cm започва вертикалната фаза на растеж, свързана с усилваща се пролиферация, инвазия и повишен риск от метастазирание; (2) нодуларен КМ – втори по честота, започва *de novo* или от граничен невус при млади хора, по-често засяга мъже на места на интермитентно излагане на UV-лъчи; демонстрира се като полусферичен тъмнокафяво-черен възел, проминаращ над околна кожа, с тенденция за дълбока инвазия до субкутис (липсва хоризонтална фаза на растеж), улцерация и бързо метастазирание; негови разновидности са: (i) верукозен КМ – с неравна налобена повърхност с фисури и крипти; (ii) фунгозен КМ – възел на широка основа, оформящ масивни екзофитни нараствания с разпади; (iii) инфилтративно-улцерозен КМ – големи и дълбоки кървящи язви, с неравно дъно и инфилтриране на субкутис; (3) по-особен тип е ахроматичният КМ, който започва като розово или месесто, бързо нарастващо възелче, може да е педикулирано; при разпад се образува язва с твърди и надигнати ръбове и папиломатозно дъно; кожните метастази могат да бъдат интензивно пигментирани и често по тях се поставя диагноза; поради липса на пигмент в

началото наподобява други болести като пиогенен гранулом, инфламиран папилом и др.; данните за по-лоша прогноза при него са противоречиви и обикновено са свързани със забавяне на диагнозата и/или неправилно начално лечение; (4) лентиго меланом (LM) – възниква върху меланоза на *Dubreuilh* (lentigo maligna) или соларно лентиго, най-често при възрастни жени, на лице и ръце, свързано с кумулативно излагане на UV-светлина; меланозата присъства над 10-15 години и добива голям размер от 3-6 cm преди да се появи малигнена трансформация; лентигото се появява като кафяво петно с пъстра пигментация; при наличие на малки индурации, нодуларни изменения или фунгозен тумор, който може дори да не е пигментиран, вече се касае за LM; разпад и метастазирание настъпват късно; (5) акролентигинозен КМ (ALM) – най-рядък подвид (2-8% при Кавказка раса), но е най-чест (35-90%) при афроамериканци и азиатци; типично се появява по длани, стъпала, фаланги и субунгвално; характеризира се с неравномерна пигментация, размер над 3 cm, по-късно оформяне на индурации и възли, с ранно улцерациране във фаза на вертикален растеж; често е заобиколен от рогов вал, няма спонтанна регресия; субунгвалният КМ спада също към ALM, като се характеризира с поява на надлъжни пигментирани ивици или дифузно нокътно пигментиране; допълнително пигментиране на странични нокътни гънки (знак на *Hutchinson*) е много характерен диагностичен признак; при екзофитно разрастване се стига до изместване и разрушаване на нокътна плочка; спонтанен тумор, в чиято патогенеза може да се мисли и за хронична травма; в 25% може да е от ахроматичен тип; в диференциалната диагноза трябва да се изключат доброкачествен граничен невус, пиогенен гранулом и субунгвален хематом.

**Извънкожни меланом.** Възникват в очи, лигавици на уста, полови органи, менинги и други вътрешни органи.

*Окуларен меланом.* Той е втора най-разпространена проява след кожната и е най-чест след очните тумори при възрастни от Кавказка раса. Повечето произхождат от увея, като първият симптом е промяна или загуба на зрение. Екстрабулбарно се разпространяват по хода на оптичния нерв и е типична липсата на регионални лимфни метастази (РАВ) с поява само на чернодробни метастази (в 80%) много години след енуклеация.

По-рядка локализация е конюнктивата, където възникват *de novo* или в 75% се предшества от първично придобита меланоза (РАМ). Клиничната му изява е под форма на плоска или нодуларна пигментна лезия по булбарна или по палпебрална конюнктива и нарушено зрение. Има склонност към мултифокално развитие и инфилтративен растеж. Болката е късен симптом, породен от асоцииран кератит и вторична глаукома. Честотата на локален рецидив е 50%, а метастазиране в РАВ – 20-40%; деструктира по съседство орбити и максиларни синуси. Възникналите *de novo* са с повишен далечен метастачен потенциал в черен дроб, мозък, бял дроб, гастроинтестинален тракт.<sup>9,10</sup>

*Мукозен меланом (ММ).* В устна кухина. Представява пигментна макула с неправилна форма и недобре ограничени ръбове. Показва клинично-патологични сходства с акроленгинозен меланом, като повърхностният растеж може да продължи с години. Началната диагноза често се пропуска и се диагностицира при поява на вторични туморни лезии и метастази.<sup>11</sup>

*Вулварен меланом.* Той е рядка болест с агресивно протичане и лоша прогноза. Съставя 3-7% от всички злокачествени тумори на вулва и е втори по честота хистологичен вариант на вулварен тумор след плоскоклетъчен карцином. Най-често се локализира по малки лабии и клитор. Възниква от граничен или диспластичен невус, или *de novo*.

Клинично се изява като асимптоматична пигментна и рядко атипична лезия, а в напреднали стадии – като недобре отграничена маса с белези на разязвяване, кървене, неспецифична жълтеникава секреция, придружени от сърбеж, дискомфорт и болка. Нодуларният вариант е с по-лоша прогноза, в 10% е ахроматичен, рецидивира и метастазира по съседство – уретра, влагалище, анус, по лимфогенен път към РАВ, а хематогенно – към черен дроб, бели дробове и кости. Прогнозата за средна преживяемост е по-лоша от кожна форма, вероятно поради късно диагностициране; петгодишната преживяемост е под 50%.<sup>12</sup>

*Аноректален меланом.* Той е изключително рядка форма – до 1% от всички случаи; около 87% са ахроматични. Представя се с неспецифична клинична картина – преобладават субективни оплаквания, сходни на други патологии в тази област: умерена болка, дискомфорт, сърбеж, ректално кървене, нарушения в дефекация. Засяга по-често мъже около 60 години. Представява диагностична трудност и забавената диагноза при вече възникнали близки и далечни метастази влошава петгодишната преживяемост до 6-22%.<sup>13</sup>

**Немеланомни кожни тумори (НМКТ).** Разделят се на карциноми – базоцелуларен (БЦК) и плоскоклетъчен (ПКК) – и тумор на *Merkel*.

Кожните карциноми водят началото си от кератиноцити и епителни клетки на космено-мастния фоликул. Възникват *de novo* като “раничка, която не заздравява” в рамките на месец или на базата на облигатни преканцерози – соларна кератоза, сенилен кератом, кератоакантом и атрофия; начални белези на малигнизация са: инфилтрация в основата на лезия, нарастване на площ и ерозиране на повърхност; тези симптоми

задължават да се мисли за неопластична трансформация и изискват хистологично изследване чрез биопсия.

**Базоцелуларен карцином (БЦК).** Той е най-честа форма на злокачествен кожен тумор (с много нисък метастатичен потенциал) в света и България. Предилекционни локализации са лице и други открити части на кожа. Най-често срещани са три клиникопатологични субтипове: (1) повърхностно прединвазивен (*in situ*), с разновидност пейджетоиден БЦК – повърхностна овална плака с розовоеритемен цвят и размер 2-5 cm; (2) повърхностно инфилтративен (цикатризираща, склеродермiformена, морфеоподобна) – плака с типични цикатриксиални участъци, наред с перловиdni рѳбчета и повърхностно разязвяване, често слабо отграничен от здрава кожа, с повишен риск за нерадикално хирургическо отстраняване; (3) нодуларна форма – добре отграничено перловидно възелче с телеангиектазии, с разновидности язвено-инфилтративна форма, с екзулцерация и централна некроза (*ulcus rodens*, Jacobs), която може да обхване подлежащи тъкани и костни структури; (4) теребрираща форма – бързо развиващ се деструктивен карцином с възможни мутизации.<sup>14-16</sup> Сравнително често се среща пигментен БЦК – тъмнокафяво до черно оцветена плака или възел, с лъскава повърхност и перловиден рѳб, който трябва да се отдиференцира от КМ. Генетично обусловен е синдромът на *Gorlin-Goltz* – базалноклетъчен невусен синдром, съчетан с костни и мозъчни кисти, зъбни промени и понякога с лоша прогноза.

**Плоскоклетъчен карцином (ПКК).** Често се развива върху преканцерози. Започва интрадермално като карцином *in situ* и се развива като истински инвазивен злокачествен тумор с деструктивен растеж и с нисък метастатичен потенциал. Типични локализации са ушна мида, капилициум, дорзална повърхност на рѳцете. Протича в две форми:

(1) екзофитна – с характерен папиломатозен или вегетиращ вид и (2) улцеро-инфилтративна – язва с надигнати плътни рѳбове и „захаросано“ дѳно.

**Болезт на Bowen.** Представява интраепидермален кожен карцином (*in situ*), най-често по торс, с розовокафеникава плака и фини люспици; при палпация е с повърхностна инфилтрация, рязко отграничена от околна кожа.

**Карцином на косменомастен фоликул и потни жлези (аденокарцином).** Те са редки тумори с неспецифична клинична картина, доказват се хистологично, могат да рецидивират и метастазират.

**Merkel-клетъчен карцином (МКК).** Той е рядък (но с повишаваща се заболяемост) и агресивен кожен тумор, който съчетава локално-редидивиращи качества на кожен карцином с метастатичен потенциал, по-висок дори и от КМ – локален рецидив се явява в 25-30% от случаите, в 52-59% има ангажиране на РЛВ и в 34-36% – далечни метастази. Като рискови фактори се приема UV-светлина и имunosупресия (органна трансплантация), лимфопролиферативни малигнени болести и HIV. През 2008 г. се установи чрез дълбоко транскриптомно секвениране, че болестта се причинява от Merkel Cell Polyomavirus (MCMV или MCRyV) – при 40% (Австралия) до 80% (Европа и САЩ) от пациентите. Разделя се на вирус-позитивен (наличие на вирусните антигени – large/small T-ag – LT/ST) и вирус-негативен. Предполага се разлика в патогенезата (вирус-позитивните са по-малко зависими от UV-светлината), прогнозата и очакван различен терапевтичен подход в бъдеще. Вирус-специфичните Т-лимфоцити експресират PD-1, а туморите са с висока експресия на PD-L1, когато са вирус-позитивни, за разлика от вирус-негативните. Клиничната диагноза на МСС е трудна и се разчита на хистологичното и имунохисто-



химично изследване; въведена е комбинация от признаци<sup>17</sup> с акроним AEIOU, която е с по-ниска значимост от ABCDE при КМ: А (asymptomatic/lack of tenderness) – липса на субективни оплаквания, Е (expanding rapidly) – бързо нарастване, I – имunosупресивни състояния, О (older) – по-възрастни от 50 години, U – излагане на UV-светлина, особено хора със светла кожа. Туморите са кожни или подкожни (интрадермални) възли, безболезнени, с лъскава повърхност, които варират от червен до виолетов цвят, често с телеангиектазии; могат да са и неспецифична еритемна индурирана плака. Епидермисът, който ги покрива, обикновено е непоктнат, въпреки че напредналите лезии могат да улцерират; разязвяването предполага бърз растеж. Глава и шия са най-често място на поява (50%), последвано от долни крайници и глутеуси (30%), горни крайници (15%) и трункус (5%). Хистологичната диагноза е трудна и в диференциална диагноза най-често трябва да се изключи метастатичен дребноклетъчен белодробен карцином. Имунохистохимичното потвърждение е SK20-позитивност и липса на TTF-1.

**Маршрут на пациента.** Ранната диагноза на кожните тумори, особено на КМ и МКК, е решаваща за прогнозата на болестта. В основата на първичната профилактика е здравната култура за предпазване от UV-светлина. Вторичната профилактика и ранната диагноза на кожните тумори се базира на тристепенната схема – самоизследване, консултация с личен лекар или дерматолог, консултация със специалист по тумори на кожата. Всички индивиди, навършили 20 години, трябва да притежават съответна здравна култура и да бъдат обучени в принципите на самонаблюдение. При наличие на suspectна кожна лезия, установена лично или след рутинен физикален преглед, пациентът се насочва към специалист, който провежда преглед, включващ пълна оценка на кожа и палпиране на РЛВ, фотография на кожа на цяло тяло и дерматоскопия. При съмнение или потвърждаване на диагнозата пациентът незабавно се насочва към специализирана клиника с цел в рамките на две седмици да се проведе клиникопатологично потвърждаване (или отхвърляне) на диагнозата, стадиране и лечение.

**A**

- За клинична диагноза на начална малигнизация на пигментна лезия се препоръчва правило ABCDE.
- С най-висок риск за поява на меланом са индивиди с предшестваш меланом, с фамилна анамнеза за меланом при роднини от първа линия, с диспластичен невусен синдром и с кожа I-II фототип.
- За окончателна диагноза при тумори на кожата се препоръчва хистологично изследване (и имунохистохимия).

**C**

- За немеланомен кожен тумор (базоцелуларен/плоскоклетъчен карцином) трябва да бъде подозирана всяка незаздравяваща повече от месец кожна лезия или прогресия на преканцерозна лъчева кератоза.
- За клинична диагноза на *Merkel*-клетъчен карцином се препоръчва комплекс от признаци AEIOU.



- При индивиди с по-голям брой меланоцитни невуси по кожа на тялото, имunosупресия и/или с фамилна обремененост (родственик от първа линия с меланом) се препоръчва ежегоден профилактичен преглед при онкодерматолог.
- При лица, навършили 50 години, се препоръчва ежегоден профилактичен преглед при дерматолог.
- При пациенти със суспектна кожна лезия се препоръчва ексцизионна или инцизионна биопсия за точно патохистологично стадиране, в зависимост от клинична диагноза и терапевтичен план.
- При пигментна кожна лезия не се провежда цитологична биопсия.
- Всички лица, навършили 20 години, трябва да притежават съответна здравна култура и да бъдат обучени в принципите на самонаблюдение.
- За превенция на преканцерози и немеланомни кожни тумори при високорискови пациенти се препоръчва обсъждане на прием на орални ретиноиди (nicotinamide, acitretin, isotretinoin).
- Лечението на кожен меланом и немеланомни кожни тумори в България не трябва да бъде провеждано от дерматолог без призната специалност по медицинска онкология.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Practice Guidelines in Oncology Merkel cell carcinoma NCCN v2, 2014
2. Dummer R, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (Suppl. 5): v126-v132
3. Practice Guidelines in Oncology Melanoma NCCN v2, 2015
4. Guideline Program In Oncology of the AWMF, German Cancer Society and German Cancer Aid; Malignant Melanoma S3-Guideline „Diagnosis, Therapy And 5. Follow-up of Melanoma“ www.leitlinienprogramm-onkologie.de]
5. Longo C, Farnetani F, Ciardo S, et al. Is confocal microscopy a valuable tool in diagnosing nodular lesions? A study on 140 cases. *Be J Dermatol* 2013; 169: 58-67
6. Guitera P, Menzies SW, Longo C, et al. In vivo confocal microscopy for diagnosis of melanoma and basal cell carcinoma using a two-step method: Analysis of 710 consecutive clinically equivocal cases. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 2386-2394
7. Four types of melanoma. Available at: www.skincarephysicians.com
8. The Liverpool Ocular Oncology Centre, Royal Liverpool University Hospital. Available at: www.eyetumour.co.uk
9. Jovanovic P, Mihajlovic M, Djordjevic-Jocic J, et al. Ocular melanoma: an overview of the current status. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6 (7): 1230-1244
10. Mehra T, Grozinger G, Mann S, et al. Primary localization and tumor thickness as prognostic factors of survival in patients with mucosal melanoma. *PLoS One*. 2014 Nov 10; 9(11): e112535. Doi:

- 10.1371/journal.pone.0112535. eCollection 2014
12. Baderca F, Cojocar S, Lazar E, et al. Amelanotic vulvar melanoma: case report and review of the literature. *Rom J Morphol Embryol* 2008; 49 (2): 219-228
  13. Tariq MU, Ud Din N, Ud Din NF, et al. Malignant melanoma of anorectal region: a clinicpathologic study of 61 cases. *Ann Diagn Pathol* 2014; 18 (5): 275-281
  14. Maloney ME, Miller SJ. Aggressive vs nonaggressive subtypes (basal cell carcinoma). In: Miller SJ, Maloney ME, eds. *Cutaneous Oncology Pathophysiology, diagnosis, and management*. Malden, MA: Blackwell Science; 1998: 609-613
  15. Salasche SJ. Features associated with recurrence (squamous cell carcinoma). In: Miller SJ, Maloney ME, eds. *Cutaneous Oncology Pathophysiology, diagnosis, and management*. Malden, MA: Blackwell Science; 1998:494-499
  16. Cutaneous squamous cell carcinoma and other cutaneous carcinomas. In: Edge SB, Carducci M, Byrd DR, eds. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7). New York: Springer-Verlag, New York
  17. Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58: 375-381
  18. Schoenewolf NL, Belloni B, Simcock M, et al. Clinical implications of distinct metastasizing preferences of different melanoma subtypes. *Eur J Dermatol* 2014; 24: 236-241



## 2 Диагностични изследвания



2

ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2.1. ДЕРМАТОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2.1.1. Оценка чрез ABCDE-правило

Мария Балабанова

Ранното разпознаване на кожен меланом (КМ) помага за по-добра прогноза. Въпреки че има характерен вид, липсва единствен клиничен критерий, който да приеме или изключи тази диагноза. Добре познатият акроним ABCD е изготвен през 1985 г. от група учени от Нюйоркския университет и продължава да бъде един от най-използваните и полезни методи.<sup>1</sup>

**ABCD-правило.** А – Asymmetry (асиметрия) – асиметрия в двете половини на една лезия. Важно е да се знае, че много лезии, които са клинично симетрични, дерматоскопски могат да бъдат асиметрични спрямо разположението на пигмент и структури.

В – Border (граница) – неправилни, назъбени, овални, неравни или неясни граници, което се различава от гладките и правилни ръбове при доброкачествени лезии.

С – Color (цвят) – наличие на различни пигменти в една лезия. Голяма част от КМ (в ранен стадий) се характеризира с наличие на светло и/или тъмно кафяви пигментации в една област, а в друга област – черна и много рядко червена, бяла (белег на регресия) или синя пигментация (наличие на по-дълбоко разположен пигмент). Трябва да се има предвид липсата на пигмент при амеланоцитни меланоми.

D – Diameter (размер) – suspectни са лезии с диаметър над 6 mm. Лезии с характеристики, отговарящи на ABCD-правилото, са потенциално suspectни за КМ.

E – Elevation/Evolving. Някои автори включват и пети критерий – растеж във вертикална посока<sup>3</sup>, а други интерпретират D като *difference* – промяна с времето във вида и симптомите на дадена лезия или отдиференцирането ѝ от други.<sup>4</sup>

В случай на нодуларният тип М (особено в ранен стадий) с гладки ръбове, хомогенен цвят и размери по-малки от 6 mm правилото ABCD не важи; диагностичен критерий е т.нар. ugly duckling знак.<sup>5</sup> Промяна в цвета и увеличаване на размерите (или поява на нови лезии) са двете най-чести характеристики, чрез които могат да се отграничи КМ от други бенигнени лезии. Симптоми, като сърбеж, кървене, плътност или улцерации, са сигнификантни за авансирал процес.

Проучвания на ABCD-правило определят сензитивност – 57-90% и специфичност – 59-90%.<sup>2</sup>

A

За клинична диагностика на кожни меланоми се препоръчва използване на ABCDE-правило.



- Дерматологичният преглед (клинично и дерматоскопски) трябва да обхваща цялото тяло и се прави при добро осветление.
- От значение са анамнестичните данни за промяната във вида на лезията.
- Препоръчително е да се направи фотодокументация на макроскопския и дерматоскопския изглед на всички лезии, които ще се наблюдават и проследяват.
- Всички пациенти с пигментни лезии трябва да бъдат окуражавани редовно да се самопреглеждат с помощта на огледало и при всяка промяна във вида на лезията да се консултират с дерматолог.

### ЛИТЕРАТУРА

1. MacKie RM. An aid to the preoperative assessment of pigmented lesions of the skin. *Br J Dermatol* 1971; 85: 232-238
2. MacKie RM. Cutaneous microscopy in vivo as an aid to preoperative assessment of pigmented lesions of the skin. *Br J Plast Surg* 1972; 25: 123-129
3. Wang SQ, Dusza SW, Scope A, et al. Differences in dermoscopic images from nonpolarized dermoscope and polarized dermoscope influence the diagnostic accuracy and confidence level: a pilot study. *Dermatol Surg* 2008; 34: 1389-1395
4. Stolz W, Riemann A, Cagnetta AB, et al. ABCD rule of dermatoscopy: a new practical method for early recognition of malignant melanoma. *Eur J Dermatol* 1994; 4: 521-527
5. Nachbar F, Stolz W, Merkle T, et al. The ABCD rule of dermatoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 551-559
6. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, et al. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1563-1570
7. Henning JS, Dusza SW, Wang SQ, et al. The CASH (color, architecture, symmetry, and homogeneity) algorithm for dermoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 45-52
8. Menzies SW, Ingvar C, Crotty KA, et al. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1178-1180
9. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, et al. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002; 3: 159-165
10. Malvey J, Puig S, Braun RP, et al. Handbook of dermoscopy. First ed. London and New York: Taylor and Francis; 2006
11. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48 (5 Pt 1): 679-693



### 2.1.2. Дерматоскопия

*Петранка Троянова, Мария Балабанова*

**Дерматоскопска диагноза.** Клиничната диагноза на кожен меланом (КМ) се основава на характерни особености на лезията – асиметрия, неправилни очертания, хетерогенна пигментация, диаметър 5 mm и повече, оформяне на възли и регресия на компоненти от тумора. Клиничната картина на КМ варира при отделните клинкоморфологични подвидове. За подобряване оценката на пигментни кожни лезии (ПКЛ) може да се използва правило ABCD, което има повече ориентировъчно значение и не е достатъчно за поставянето на правилна клинична диагноза.<sup>7</sup>

Диагностицирането на „малкия черен тумор“ при клиничния преглед често е затруднено; дори опитни дерматолози постигат диагностична точност за около 60-80%.<sup>1,8</sup> Значително подобряване на диагностичните резултати се постига чрез прилагане на дерматоскопия (ДС) – метод, който днес има най-голямо практическо значение в диагностиката на ПКЛ и ранното откриване на КМ. Тя позволява по-точно визуализиране на клетъчни структури в епидермис, дермоепидермална граница и папиларна дерма, невидими с невъоразено око. Има голямо значение за разграничаване на доброкачествени от злокачествени ПКЛ и за ранна диагностика на КМ и за профилактика. Дерматоскопията е неинвазивна техника, която съчетава *in vivo* микроскопското изследване на кожна повърхност с оптичния феномен, получен при прилагането на маслена имерсия, което прави епидермиса прозрачен, а подлежащите структури – достъпни за изследване. В резултат на това се визуализират много морфологични особености, невидими с просто око, което дава допълнителни данни за диагнозата на ПКЛ, особено за КМ.<sup>2-5</sup> Първоначално е важно да се

определи дали лезията е с меланоцитен или немеланоцитен произход. На следваща стъпка образуването трябва да бъде определено като бенигнено, суспектно или малигнено. При диагностика на немеланоцитни лезии се препоръчва един многостепенен алгоритъм, включващ различни съдови (васкуларни) модели.

**Дерматоскопски критерии.** Използването на дерматоскоп позволява разграничаване на различни характерни структури, цветове и кръвоносни съдове, които не могат да се идентифицират с невъоразено око.

**Цветове.** Често срещани са светло и тъмно кафяво, черно, синьо, синкаво-сиво, чеврено, жълто, бяло. Най-важен хромофор в кожата е меланинът и възприемането му зависи от дълбочината на кожния слой, в който е разположен. Най-често е син или синьо-сив в папиларна дерма, светло до тъмно кафяв – в епидермис и черен – в *stratum corneum*.

**Кръвоносни съдове.** Познаването на морфологичните особености на съдовата мрежа е важно за правилна диагноза, особено при немеланоцитни лезии. Разграничават се следните видове кръвоносни съдове: червени лакуни (с форма на фиба за коса), точковидни съдове, съдове с форма на запетайка (“comma” – like vessels), гломеруларни съдове, наподобяващи огърлица от перли, с форма на корона, на тирбушон и съдове, разклоняващи се като клони на дърво.<sup>36</sup> Множество съдове с различни форми, като запетайка, точка, неправилни линии, са характерни за неоваскуларизация при КМ. За да се видят добре, е важно да не се оказва силен натиск на съдовете с дерматоскопа, иначе биват компресирани. Според Consensus Netmeeting on Dermoscopy са определени още някои дерматоскопски структури: пигментна мрежа; точки; глобули; разклонени ивици; ивици; синкаво-бяло було; петна; кисти, наподобяващи милиум; регресия; структури, подобни на комедон;

структури, наподобяващи отпечатък; зони, подобни на листо; подобни на спици структури; широки синкаво-сиви овоидни гнеза; множествени синкаво-сиви глобули.<sup>37</sup>

Дерматоскопията се прилага за изясняване диференциалната диагноза на ПКЛ. За успешното прилагане се изискват обучение и опит от страна на дерматолога. Мета-анализ на 22 проучвания, извършени в различни клинични и експериментални условия, показва, че когато подготовените експерти използват ДС, те постигат увеличение на диагностичната точност и достигат чувствителност 89% и специфичност 79%.<sup>1, 6</sup> Мета-анализ на други девет проучвания, проведени в клинични условия, сравнява стойностите на диагностичните показатели при ДС и клинична оценка на ПКЛ; резултатите показват, че диагностичната точност за ММК при използване на ДС е 15.6 пъти по-висока от постигната при прегледа с невъоръжено око.<sup>9</sup> Чувствителността на ДС е с 18% по-висока от тази на клиничния преглед, но анализът не дава данни за влияние върху специфичността.<sup>9</sup> Тя се оценява косвено чрез сравняване на пропорции на ексцизирани доброкачествени образувания спрямо КМ, оценени чрез ДС и чрез преглед с невъоръжено око. С тази цел са анализирани две проучвания и данните показват, че прилагането на ДС води до намаляване пропорцията на отстранени бенигнени тумори, както и редуциране на броя на пациенти, ненужно насочени за биопсия; този резултат дава косвено доказателство за подобрена специфичност на ДС, провеждана от обучен специалист.<sup>14, 15</sup> Използването на ДС улеснява разграничаване на доброкачествени кожни образувания от злокачествени меланом при ахроматични и слабо пигментирани тумори<sup>16</sup>, при нокътни промени<sup>17</sup> и при лезии на видими лигавици<sup>18</sup>. Анализ на три проучвания върху използване на ДС в общата медицинска практика показва подобрена чувствителност при диагностика на КМ и определяне на суспектни ПКЛ, изискващи биопсия.<sup>10-12, 28</sup> Всички цитирани проучвания са проведени от специалисти, получили подготов-

ка и квалификация по ДС. Анализите установяват, че прилагането на ДС от необучени и неопитни лекари не подобрява диагностичната точност спрямо обикновения клиничен преглед, а дори я влошава. Ето защо се приема, че постигането на по-добра диагностична точност изисква предварително обучение.<sup>9, 13</sup>

**Дерматоскопски диагностични алгоритми.** Първата стъпка е да се прецени дали лезията е с меланоцитен или немеланоцитен произход. След това чрез ABCD-правило се категоризира като бенигнена, съмнителна или малигнена. Стартира се с търсене на следните три дерматоскопски структури: пигментна мрежа, пигментни глобули и разклонени ивици; наличието им доказва меланоцитен произход, ако цветът и топографията на лезията съответстват. Ако тези характеристики не се открият, а има равномерна стоманено синя пигментация, то е налице син невус. Следваща стъпка е търсене на псевдофоликуларни отвъстия и рогови псевдокисти на себорейните кератози; някои от тях имат изглед „гънки и бразди“, други имат пръстоподобни участъци, неправилни очертания или желеподобни структури в края; макар и рядко може да са налице подобни на мрежа структури, които да направят разграничаването от меланоцитните лезии много трудно. Следваща стъпка е разграничаването на пигментни лезии, предимно хемангиоми и ангиокератоми; за тях говори наличие на червени, червено-сини, или червено-черни лакуни с ясни граници. Трябва също да се изключи и пигментен базоцелуларен карцином (БЦК); той има характерна сивокафява структура, която често наподобява кленов лист. Базалиомите имат много отличителни съдови белези, като кръвоносни съдове, наподобяващи клони на дърво, или телеангиектазии. По-слабо пигментирани БЦК могат да имат отделни сивокафеникави овоидни структури или по-големи пигментирани зони; понякога така пигментираните точки могат да са подредени под формата на спици на колео. Ако лезията не отговаря на вече посочените критерии, тя трябва да се третира като меланоцитна.


**Серийна дигитална дерматоскопия (СДД).** Това е метод, при който се съчетават принципи на ДС, оценка на кожни лезии чрез дерматоскопски критерии и алгоритми за диагностика с предимства на дигитално изображение. Дерматоскопското изследване е разширено и усъвършенствано от възможностите, които дава компютърът, респективно – генерираното дигитално изображение, за увеличаване на образа, сравняване, класификация и съхраняване. Оптималният вариант е този, при който се прави анализ едновременно на клинично и ДС-изображения.<sup>19,20</sup> Освен оценка на ДС-особености на ПКЛ, съвременните интегрирани компютърни системи, на основата на генерирано дигитално изображение, позволяват да се постигне увеличаване на образа и количествена оценка на неговите параметри, да се развие експертна система за автоматична класификация на ПКЛ, да се създаде “автоматично машинно” виждане, да се съхраняват и при нужда да се възстановяват образните данни.<sup>21,22</sup> Методът улеснява откриването на краткосрочни промени в суспектни лезии (1-3 месеца), а от друга страна, дава възможност за средносрочен и дългосрочен скрининг при пациенти с множествени ПКЛ. Предимството пред конвенционална ДС е възможността за точно диагностициране на лезии, които нямат типични дерматоскопски критерии за злокачествена болест, но показват промени в морфологията и пигментацията. Съществуват проучвания, проведени при различни клинични условия, в които се оценяват предимствата на СДД. *Haenssle et al.*<sup>23</sup> показва подобрене в ранното откриване на меланом с 17% спрямо рутинната ДС при пациенти, проследени в продължение средно на 32 месеца; честотата на КМ сред всички ексцизирани тумори е 8,3%. *Kittler et al.*<sup>24</sup> проследяват чрез СДД 499 пигментни кожни лезии през различни интервали и при установяване на промяна в тях ги отстраняват оперативно; открити са 92 КМ, които не проявяват типични ДС-характеристики на болестта, но в хода на наблюдението показват промени, намерени с помощта на СДД. *Robinson et*

*al.*<sup>25</sup> и *Menzies et al.*<sup>26</sup> чрез използване на допълнителна СДД откриват ранни КМ, които са останали незабележими при търсенето на дерматоскопски критерии; откриването на промени в хода на наблюдението чрез СДД повишава дела на отстранени КМ и намалява пропорцията на ненужно ексцизирани беннигнени невуси; умерена промяна само в размера (<5 %) на ПКЛ не е свързана с висок риск за КМ. В друго проучване *Menzies et al.*<sup>27</sup> анализират значението на ДС и СДД в практиката на 63 общопрактикуващи лекари в Австралия и Нова Зеландия, преминали подходящо обучение; те трябва да диагностицират 374 пигментни кожни лезии и при съмнение за ММК да насочат пациентите за оперативно лечение; използването само на ДС понижава броя на ненужните ексцизии с 19.3%, а допълнителната употреба на СДД го намалява с 70.6%.

**Фотографии на цялото тяло (ФЦТ).** Използват се широко за намиране на ранни и тънки КМ при проследяване на пациенти с висок риск, особено при множествени ПКЛ и диспластични меланоцитни невуси.<sup>1,28</sup> Повечето проучвания анализират значението на ФЦТ при използването им съвместно с клиничен преглед и ДС, а не самостоятелно. Резултатите показват, че ФЦТ са необходими и полезни за фотодокументация, при проследяване на рискови пациенти от лекар и при самоизследване, провеждано от лица, обучени за това.<sup>28-32</sup> При пациенти с висок риск, особено в случаите със синдром на множествени атипични невуси, е особено полезно проследяване с помощта на СДД и ФЦТ за откриването на промени в съществуващите ПКЛ или за новопоявили се бенки.<sup>28</sup>

**Други образни диагностични методи.** Конфокалната лазерна микроскопия, мултифотонната лазерна томография и оптичната кохерентна томография са модерни методи, с големи възможности за подобряване на диагностиката и ранното откриване на КМ.<sup>33-35</sup> Приложението им все още е ограничено в големи клинични и научни центрове.

<b>A</b>	При диагностика на пигментни кожни лезии се препоръчва провеждане на дерматоскопско изследване.
<b>B</b>	За подобряване на ранно разпознаване на кожен меланом в хода на наблюдение на рискови пациенти се препоръчва прилагане на серийна дигитална дерматоскопия.
<b>C</b>	При проследяване на рискови пациенти с множествени меланоцитни лезии и атипични меланоцитни невуси се препоръчват фотографии на цяло тяло, комбинирани или не с дигитална дерматоскопия.

	<i>Прилагането на дерматоскопия, както и на всички образни диагностични методи, използвани за по-добро диагностициране на кожен меланом, изискват предварително обучение и задълбочена подготовка на лекарите в тази област.</i>
---	--

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002; 3 (3): 159-165
2. Bowling J, Argenziano G, Azenha A, et al. Dermoscopy key points: recommendations from the international dermoscopy society. *Dermatology* 2007; 214: 3-5
3. Malvey J, Puig S, Argenziano G, et al. International Dermoscopy Society Board. Dermoscopy report: proposal for standardization. Results of a consensus meeting of the International Dermoscopy Society. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 84-95
4. Menzies SW, Crotty KA, Ingvar C, McCarthy WH. An Atlas of Surface Microscopy of Pigmented Skin Lesions: Dermoscopy. McGraw-Hill Book Company, Sydney, 2003: 186
5. Menzies SW, Zalaudek I: Why perform dermoscopy? The evidence for its role in the routine management of pigmented skin lesions. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1211-1212
6. Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1343-1350
7. Hazen BP, Bhatia AC, Zaim T, Brodell RT. The clinical diagnosis of early malignant melanoma: Expansion of the ABCD criteria to improve diagnostic sensitivity. *Dermatology Online Journal* 1999; 5 (2): 3
8. Wolf IH, Smoll J, Soyer HP, Kerl H. Sensitivity in the clinical diagnosis of malignant melanoma. *Melanoma Research* 1998; 8: 425-429

9. The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network SaNZGGW. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand, 2008
10. Argenziano G, Puig S, Zalaudek I, et al. Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1877-1882
11. Dolianitis C, Kelly J, Wolfe R, Simpson P. Comparative performance of 4 dermoscopic algorithms by nonexperts for the diagnosis of melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1008-1014
12. Westerhoff K, McCarthy WH, Menzies SW. Increase in the sensitivity for melanoma diagnosis by primary care physicians using skin surface microscopy. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1016-1020
13. Binder M, Poespoeck-Schwarz M, Steiner A, et al. Epiluminescence microscopy of small pigmented skin lesions: short-term formal training improves the diagnostic performance of dermatologists. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 197-202
14. Carli P, de Giorgi V, Chiarugi A, et al. Addition of dermoscopy to conventional naked-eye examination in melanoma screening: a randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 683-689
15. Carli P, de Giorgi V, Crocetti E, et al. Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the 'dermoscopy era': a retrospective study 1997-2001. *Br J Dermatol* 2004; 150: 687-692
16. Menzies SW, Kreusch J, Byth K, et al. Dermoscopic evaluation of amelanotic and hypomelanotic melanoma. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1120-1127
17. Ronger S, Touzet S, Ligeron C, et al. Dermoscopic examination of nail pigmentation. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1327-1333
18. Blum A, Simionescu O, Argenziano G, et al. Dermoscopy of pigmented lesions of the mucosa and the mucocutaneous junction: results of a multicenter study by the International Dermoscopy Society (IDS). *Arch Dermatol* 2011; 147: 1181-1187
19. Gutkowitz-Krusin D, Elbaum M, Szwykowski P, Kopf A. Can early malignant melanoma be differentiated from atypical melanocytic nevus by in vivo techniques? *Skin Res Technol* 1997; 3: 15-22
20. Kenet R, Kang S, Kenet B et al. Clinical Diagnosis of Pigmented Lesions Using Digital Epiluminescence Microscopy. *Arch Dermatol* 1993; 129: 157-174
21. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: Pattern of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 467-476
22. Siedenary S, Pellacani G, Pepe P. Digital videomicroscopy improves diagnosis accuracy for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 175-181
23. Haenssle HA, Krueger U, Vente et al. Results from an observational trial: digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 980-985
24. Kittler H, Guitera P, Riedl E et al. Identification of clinically featureless incipient melanoma using sequential dermoscopy imaging. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1113-1119
25. Robinson JK, Nickoloff BJ. Digital epiluminescence microscopy monitoring of high-risk patients. *Arch Dermatol* 2004; 140: 49-56
26. Menzies SW, Gutenev A, Avramidis M, et al. Short-term digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1583-1589
27. Menzies SW, Emery J, Staples M, et al. Impact of dermoscopy and short-term sequential digital dermoscopy imaging for the management of pigmented lesions in primary care: a sequential intervention trial. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1270-1277
28. European Dermatology Forum: European Consensus-based Interdisciplinary Guideline on the Diagnosis and Treatment of Melanoma. Developed by the Guideline Subcommittee "Melanoma" of the European Dermatology Forum, Update 2012
29. Wang SQ, Kopf AW, Koenig K, et al. Detection of melanomas in patients followed up with total cutaneous examinations, total cutaneous photography, and dermoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 15-20

30. Mackie RM, McHenry P, Hole D. Accelerated detection with prospective surveillance for cutaneous malignant melanoma in high-risk groups. *Lancet* 1993; 341: 1618-1620
31. Feit NE, Dusza SW, Marghoob AA. Melanomas detected with the aid of total cutaneous photography. *Br J Dermatol* 2004; 150: 706-714
32. Kelly JW, Yeatman JM, Regalia C et al. A high incidence of melanoma found in patients with multiple dysplastic naevi by photographic surveillance. *Med J Aust* 1997; 167: 191-194
33. Gerger A, Koller S, Kern T et al. Diagnostic applicability of in vivo confocal laser scanning microscopy in melanocytic skin tumors. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 493-498
34. Langley RG, Walsh N, Sutherland AE, et al. The diagnostic accuracy of in vivo confocal scanning laser microscopy compared to dermoscopy of benign and malignant melanocytic lesions: a prospective study. *Dermatology* 2007; 215: 365-372
35. Gerger A, Koller S, Weger W, et al. Sensitivity and specificity of confocal laserscanning microscopy for in vivo diagnosis of malignant skin tumors. *Cancer* 2006; 107: 193-200
36. Malvey J, Puig S, Braun RP, et al. Handbook of dermoscopy. First ed. London and New York: Taylor and Francis; 2006
37. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48 (5 Pt 1): 679-693

### 2.2. ОБРАЗНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

#### 2.2.1. Ултразвукова диагностика, компютър-томография и магнитнорезонансна томография

*Валентин Иванов, Иво Гергов*

При пациенти с кожен меланом (КМ) основните образни диагностични методи – компютър-томография (КТ), магнитнорезонансна томография (МРТ), ултразвукова диагностика (УЗД) – се използват за търсене на близки или далечни метастази.<sup>1</sup> И трите метода нямат приложение при стадиране на първичния процес. Образният диагностичен алгоритъм се определя основно от клиничните симптоми и от стадия на първичния процес както в началото на болестта, така и в процеса на проследяване.<sup>1</sup>

Меланомът метастазира при почти 50% от пациентите; рискът е висок през първите години.<sup>2</sup> Локален рецидив се среща при 20%, метастази в регионални лимфни възли (РЛВ) – при 50% и при 30% възникват далечни метастази.<sup>3,4</sup> Близки са метастази в РЛВ, кожа, подкожие и мускули по съседство; далечни са метастази в лимфни възли от друга анатомична област, бял дроб, централна нервна система (ЦНС), черен дроб, кости, слезка, надбъбречни жлези, бъбреци и др.

**Ултразвукова диагностика.** Тя е важен диагностичен инструмент за изобразяване на метастази в РЛВ. Разработени са три диагностични критерия за наличие на метастази, т.нар. Берлински ултразвукови критерии<sup>5</sup>: (1) повишена перфузия, периферна перфузия, изобразяване на положителен *Doppler*-сигнал в хипоехогенна периферна част на лимфен възел, каквато при норма липсва; (2) загуба на централно ехо на лимфен възел; центърът на неангажиран лимфен възел е хиперехогенен, докато при наличие на

метастаза е хипоехогенен; (3) лобулирани, балоноподобни контури – лимфният възел губи резките си и гладки контури, външните му очертания стават дребно- или едролобулирани, формата му е кръгло-овална, подобна на балон<sup>6,7</sup>. Периферната перфузия е ранен признак за ангажираност и е от решаващо значение за постигане на висока степен на идентификация на метастатичен процес. Хипоехогенната трансформация на центъра и лобулираните балонни контури са късни УЗД-диагностични критерии. Според различни автори и проучвания чувствителността на УЗД-белезите при първична диагноза на лимфни възли варира от 60% до 80%. За сравнение, чувствителността на КТ при същите пациенти е 9%. Компютър-томографски белези за метастатично ангажиране на лимфни възли – повишаване на денситометричната плътност при контрастно сканиране и увеличаване на напречния „малък“ диаметър над 10 mm – са „късни“ белези. При пациенти в режим на проследяване чувствителността на УЗД-критериите достига до 96%, а на КТ – 60%. Положителната прогностична стойност на УЗД-белезите е до 83% при пациенти с нисък риск, до 94% при среден риск и до 98% при висок риск. Под ултразвуков контрол се извършва тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) на suspectни лимфни възли, а сентинелната лимфна дисекция (СЛД) е „златен стандарт“ за патологична верификация. Предоперативната УЗ и ТАБ може да идентифицира до 65% от метастазите в лимфни възли и по този начин да се намали броят на лимфни дисекции.<sup>8</sup> Като самостоятелно изследване и в комбинация с ТАБ методът на УЗД превъзхожда останалите образни изследвания.<sup>5-10</sup>

**Компютър-томография и магнитнорезонансна томография.** Кожният меланом е най-много метастазиращата неопластична болест и има трудно предсказуем път на разпространение. Образната диагностика има важна роля при лечение, като открива пътищата на метастазиране и визуализира метастатични лезии. Те пряко влияят при вземане на те-

рапевтично решение и върху прогнозата на болестта.<sup>11</sup> Мястото и ролята на КТ и МРТ при диагностика, стадиране и проследяване на КМ се определя от стадия на болестта. Според съвременните представи няма доказателства за рутинно използване на рентгенография, КТ и МРТ при скрининг и стадиране на пациенти с ранен стадий I-II.<sup>11</sup> Първичната диагноза с определяне на T-категория е свързана с хирургична биопсия и образните методики нямат роля. Стадирането на КМ е свързано с неговата патоанатомична характеристика и трите най-главни характеристики на тумора са дебелина, улцерация и митотична активност. Кожният меланом метастазира по лимфен път и е важно да се определи статусът на РЛВ при липса на клинични данни за лимфно метастазиране. Това става с хирургична биопсия на сентинелни лимфни възли (СЛВ) след интраоперативно лимфно маркиране. При негативен статус на СЛВ не се препоръчват образни методики за оценка на статуса им.<sup>12</sup> Образните методики, включващи УЗД, КТ, МРТ и позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ), имат ограничено използване при начален стадий. Те са с ниска диагностична стойност поради високи фалшиво позитивни резултати и провеждането им е ненужно.<sup>13</sup> В ранен стадий I-II използването на образни методики е оправдано при пациенти със специфичен диагностичен проблем, свързан с клиничния преглед и анамнезата; при тях се препоръчва КТ, МРТ и ПЕТ/КТ според органна локализация и локален статус.<sup>14</sup>

Диагностицирането на положителни СЛВ поставя болестта в стадий III и е необходимо да се направи базово образно изследване; целта е стадиране и откриване на далечни метастази – стадий IV. Понастоящем КТ е най-широко използвана образна методика при стадиране, проследяване и оценка на терапевтичен отговор.<sup>12</sup> Тя диагностицира както мекотъкани, така и костни лезии. Използването на контрастна материя повишава нейната чувствителност и специфичност. Съвременните мултидетекторни апарати дават

възможност за покриване на голям изследван обем от тялото, получаване на изотропни образи с висока разделителна способност и постпроцесинг на образите за по-добра анатомична локализация на лезиите и взаимоотношенията им с прилежащите тъкани.

За оценка на метастатични лезии в различни анатомични области КТ се конкурира с останалите образни методики (УЗД, МРТ и ПЕТ/КТ). Компютър-томографията е с пониска чувствителност и специфичност (съотв. 63% и 78%) в сравнение ПЕТ/КТ (съотв. 86% и 91%) при диагностициране на метастатични лезии при стадий III и IV.<sup>15</sup> За оценка на степен на метастатичен процес е необходимо извършване на базово изследване – КТ на гръден кош, корем и малък таз, със или без ПЕТ/КТ. Тези пациенти са с висок риск от развитие на мозъчни метастази и при тях е необходимо да се осъществи МРТ или КТ с контрастна материя за доказване или изключване. Това се прави също и в случаи с неврологична симптоматика и тогава, когато резултатът влияе на избора на терапевтичен подход.<sup>14</sup> Мозъчните метастази възникват при напреднали стадий на болестта и имат по-лоша прогноза от метастатични лезии в останалите органи.<sup>16</sup> Те се визуализират по-добре с МРТ, която трябва да се осъществи с контрастна материя.<sup>17</sup> Наличието на меланин в мозъчните метастази скъсява релаксационното T1-време и води до високосигнална характеристика в T1 на метастатични лезии в мозък. Тази характеристика се среща по-рядко при метастатични лезии от други локализации.<sup>12</sup> По същия механизъм се скъсява и релаксационното T2-време и метастазите могат да се представят с характеристика на кръвни продукти. Високосигналната характеристика на меланомните метастази при МРТ създава диференциално диагностични трудности при оценката им – често мозъчни метастатични лезии съдържат високосигнални меланинови фокуси и хеморагия или комбинация от двете. Такъв диагностичен проблем има при пациенти с меланом и остро настъпила неврологична васкуларна симптоматика; при тях се налага



нативена КТ на глава за изключване на хеморагия. Наличието на меланинови депозити в мозъчни метастатични лезии ги прави хиперденсни и трудно различими от хеморагия в мозъчен паренхим.

За оценка на метастатични лезии в останалите органи двете методики (КТ и МРТ) имат близка специфичност и чувствителност. Интерпретация на лезии с метастатична характеристика трябва да е съобразена с образната специфика на меланинови депозити; при амеланинови метастази този феномен липсва и те не се различават от лезии с друга локализация. Хепаталните места са най-често срещана органна локализация в абдомен при пациенти с КМ. Методът на КТ е водеща при оценка на коремни висцерални места. Голяма роля при скрининг на хепатални метастази има УЗД, а МРТ се използва за отхвърляне или доказване на суспектни лезии от другите две методики.<sup>12</sup> Независимо от високата специфичност и чувствителност, КТ има недостатъци, свързани с оценката на метастази в стадий III-IV; могат да се избегнат с методиките на цялотелесно МРТ-сканиране с дифузия и ПЕТ/КТ. Резултати от сравняване на чувствителността на цялотелесно МРТ-сканиране с дифузия спрямо КТ показват значителна разлика според анатомична област; тя е по-ниска за гръден кош, където КТ е “златен стандарт”, и е по-висока за кости. Тези резултати показват, че цялотелесна МРТ все още не може да замени КТ при стадиране на пациентите с КМ, особено за гръден кош.<sup>18</sup> При сравняване на цялотелесно МРТ-сканиране с дифузия спрямо ПЕТ/СТ някои автори намират по-висока чувствителност и специфичност за цялотелесна МРТ с дифузия за


откриване на метастази; това според тях се дължи на добавяне на дифузия като функционална секвенция към цялотелесна МРТ.<sup>19</sup>

Цялотелесна МРТ е с висока чувствителност при откриване на костни метастази. В проспективно проучване цялотелесната МРТ има малко по-ниска точност в сравнение с ПЕТ/КТ при диагностициране на метастатични лезии (78.8% срещу 86.7%), но по-висока точност при откриване на костни и чернодробни метастази.<sup>20</sup>

Проследяването на пациенти с висок риск за метастази (стадий III и IV) с цялотелесни методики е най-ефективно при комбиниране на ПЕТ/КТ с органоспецифична МРТ за оценка на суспектни зони на интерес.<sup>12</sup> Все още липсва пълен консенсус за оптимална образна методика, за интервал между прегледи и продължителност на проследяване. Оценка на оперативен цикатрикс за локорегионални рецидиви се извършва най-често с УЗД. При проследяване за далечни метастази най-широко се използва КТ, въпреки че ПЕТ/КТ е с по-висока чувствителност за метастатични лезии при КМ. Ограниченията при използването на ПЕТ/КТ за проследяване са свързани с по-висока цена и трудности при приложима при високият риск за рецидив в стадий IIIB, IIIC и IV след успешна хирургична резекция или системна терапия.<sup>12</sup> Препоръчва се проследяване на пациенти с КМ в стадий IIIB-IV да става с рентгенография на гръден кош, КТ и/или ПЕТ/КТ на всеки 4-12 месеца и с ежегодна МРТ на мозък.<sup>14</sup>

**В**

■ **Компютър-томография и магнитнорезонансна томография не се препоръчват рутинно за диагностика при пациенти в клиничен стадий I и II, а само за оценка на суспектни находки и симптоми.**

<b>В</b>	<p>■ При пациенти в клиничен стадий III се препоръчват компютър-томография и магнитнорезонансна томография, със или без ПЕТ/КТ, при следните случаи: (1) при позитивна находка от сентинелна лимфна дисекция за оценка на суспектни находки и симптоми; (2) при позитивна клинична находка за лимфни възли като базово изследване за стадиране.</p> <p>■ При пациенти в клиничен стадий IV се препоръчва изходна компютър-томография на гръден кош, корем и малък таз, със или без ПЕТ/КТ, за откриване на всички далечни метастази.</p> <p>■ При пациенти в клиничен стадий IV и неврологична симптоматика или когато резултатът може да повлияе решението за лечение, се препоръчва компютър-томография или магнитнорезонансна томография на главен мозък с венозно контрастиране.</p>
	<b>С</b>
	<p>■ Оценка на следоперативен цикатрикс за локорегионални рецидиви трябва да се извършва най-често с ултразвукова диагностика.</p> <p>■ Проследяването на пациенти с кожен меланом в стадий IIB-IV трябва да става с рентгенография на гръден кош, ултразвукова диагностика, компютър-томография и/или ПЕТ/КТ на всеки 4-12 месеца и с ежегодна магнитнорезонансна томография на главен мозък.</p>

## ЛИТЕРАТУРА

1. NCCN Guidelines, v1.2015 Melanoma. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
2. Leiter U, Meier F, Schittek B, Garbe C. The natural course of cutaneous melanoma. *J Surg Oncol* 2004; 86 (4): 172-178
3. Benvenuto-Andrade C, Oseitutu A, Agero AL, Marghoob AA. Cutaneous melanoma: surveillance of patients for recurrence and new primary melanomas. *Dermatol Ther* 2005;18 (6): 423-435.
4. Dicker TJ, Kavanagh GM, Herd RM, et al. A rational approach to melanoma follow-up in patients with primary cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 1999; 140: 249-254
5. Voit C, Van Akkooi AC, Schafer-Hesterberg G, et al. Ultrasound morphology criteria predict metastatic disease of the sentinel nodes in patients with melanoma. *J Clin Oncol* 2010; 28 (5): 847-852
6. Voit C, Kron M, Schafer G, et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology prior to sentinel lymph node biopsy in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2006; 13 (12): 1682-1689

7. Voit CA, van Akkooi AC, Schafer-Hesterberg G, et al. Rotterdam Criteria for sentinel node (SN) tumor burden and the accuracy of ultrasound (US)-guided fine-needle aspiration cytology (FNAC): can US-guided FNAC replace SN staging in patients with melanoma? *J Clin Oncol* 2009; 27 (30): 4994-5000
8. Hocevar M, Bracko M, Pogacnik A, et al. The role of preoperative ultrasonography in reducing the number of sentinel lymph node procedures in melanoma. *Melanoma Res* 2004;14 (6): 533-536
9. Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, et al. Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39 (8): 1068-1073
10. Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S, Saiag P. Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2004; 5 (11): 673-680
11. D Michael King. Imaging of metastatic melanoma. *Cancer Imag* 2006; 6: 204-208
12. M Patnana, Y Brostein, J. Szklaruk, et al. Multimethod imaging, staging and spectrum of manifestation of metastatic melanoma. *Clin Radiol* 2011; 66: 224-236
13. Choi EA, Gershenwald JA, Imaging studies in patients with melanoma. *Surg Clin Oncol N Am*; 2007; 16: 403-30.
14. NCCN Guidelines, v1.2015, Melanoma MS-7. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
15. Tyler DS, Onaitis M, Kherani A, et al. Positron emission tomography scanning in malignant melanoma. *Cancer* 2000; 89: 1019-1025
16. Sampson JK, Carter Jr JH, Friedman AH et al. Demographics, prognosis and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg* 1998; 88: 11-20
17. Shellingner PD, Meinick HM, Tron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in brain metastases. *J Neurooncol* 1999; 44: 275-281
18. Firas Mosavi, Gustav Ullenhag & Hakan Ahlstrom. Whole-body MRI including diffusion-weighted imaging compared to CT for staging of malignant melanoma. *Uppsala J Med Sci* 2013; 118: 91-97
19. Laurent V, Trausch G, Bruot O, Olivier P, Felblinger J, Régent D. Comparative study of two whole-body imaging techniques in the case of melanoma metastases: advantages of multi-contrast MRI examination including a diffusion weighted sequence in comparison with PET/CT. *Eur J Radiol* 2010; 75: 376-383
20. Pfannenbergs C, Aschoff P, Schanz S, et al. Prospective comparison of 18F – fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma. *Eur J Cancer* 2007; 43: 557-564

### 2.2.2. Хибридни образни изследвания

*Борислав Чаушев, Ирена Костадинова*

Ранната диагноза на кожен меланом (КМ), заедно с определянето на точния стадий на болестта, са определящи за адекватното му лечение и шанс за оздравяване или по-дълга преживяемост. Между най-значимите прогностични фактори за развитие на болестта в ранните ѝ стадии (освен дебелина на тумора по *Breslow*, ниво по *Clark*, наличие на улцерации и др.) е и хистологичният и онкогенният статус на първия дрениращ тумор лимфен възел – сентинелен лимфен възел (СЛВ).<sup>1</sup> Концепцията за неговата визуализация е, че той винаги би имал метастази, ако е започнало вече лимфогенното разпространение; по този начин хистопатологията му отразява статуса и на останалите лимфни възли от съответния лимфен регион. Така лимфосцинтиграфията е много точен (чувствителност до 100%)<sup>2</sup> и полезен метод за идентифициране на пациенти без палпаторна находка; те биха имали полза от лимфаденектомия, когато се диагностицират метастази в първите дрениращи лимфни възли.<sup>3</sup> По литературни данни това е метод на избор за визуализация на окутални метастази в лимфните възли при дебелина на тумора 1-4 mm, особено когато е разположен в областта на глава и шия или тялото, където лимфният дренаж често е непредвидим.<sup>4</sup> Тази техника, сравнена с палпация, визуализира повече дрениращи лимфни басейни при 50% от случаите с КМ на тяло и при 33% от тези на глава и шия.<sup>1</sup> Изследването е много по-точно и улеснява хирурга за детекция, отстраняване и изследване на СЛВ, ако се съчетае с чувствителна интраоперативна гама-детекторна сонда. Известно е, че макрметастази могат да доведат до липса на сцинтиграфска визуализация на СЛВ, ако той е загубил дрениращата си функция<sup>5</sup>; тогава е умесно провеждане на хибридно образно функционално-морфологично изследване за изясняване на

предоперативния локален статус на лимфните възли и определяне разпространението в съседни структури, каквато е еднофотонната емисионна томография, съчетана с компютърна томография (СПЕСТ-СТ) с използване на маркирани колоидални комплекси с <sup>99m</sup>Tc (напр. наноколоид).<sup>6</sup> Тази томографска процедура се счита за много по-точна и се предпочита пред обикновено сцинтиграфско изследване; позволява по-добро качество на получения образ и визуализация на повече лимфни възли (до 43%) в сравнение с двуизмерно конвенционално изследване, възможност за точна локализация и претерапевтично стадиране с онагледяване и на други органи.<sup>7</sup> Обобщени литературни данни сочат, че тя е метод на избор в стадий I-II (с нисък риск от далечни метастази, без клинични данни за разпространена болест), като спестява морбидност и излишни хирургични разходи за евентуална лимфаденектомия.<sup>8</sup> При болни с по-висок риск (дебелина на тумора > 4 mm, улцерации, висок митотичен индекс) като много ефективна се препоръчва позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ), където с цялостно изображение е възможно онагледяване на всички засегнати структури.<sup>3,9</sup>

*Позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ) при определяне на стадий.* Диагнозата на КМ обикновено се поставя след хирургична ексцизия и ПЕТ/КТ няма роля при локалното туморно разпространение (Т-стадиране) поради факта, че повишената постоперативна метаболитна активност не позволява точна оценка за наличие на резидуални туморни клетки.

При сравнение на 18F-FDG ПЕТ/КТ със сцинтиграфията на СЛВ при пациенти в ранни стадии се установява много ниска чувствителност на първото изследване (0-17%) поради факта, че най-често се касае за микрометастази, които е трудно да бъдат визуализирани.<sup>10</sup>

Методът е с висока чувствителност от 100% и специфичност от 96% при метастази над 10 mm.<sup>11</sup> Изследването се препоръчва при начално стадиране на пациенти с КМ и по-висок риск (дебелина на тумора > 2-4 mm), където 50-70% от пациентите имат вече засягане на лимфни възли и в 10% – далечни метастази.<sup>12</sup>

*ПЕТ/КТ при рестадиране.* Рецидивите са чести при КМ и ранната им детекция е затруднена поради липса на надежден туморен маркер. Проспективни проучвания на пациенти със стадий I-II показват, че конвенционални образни методи нямат съществена роля при проследяване. При пациенти със стадий III-IV ултразвукова диагностика, КТ на торакс и абдомен и магнитнорезонансна томография (МРТ) на мозък са от съществено значение за онагледяване на рецидиви. При пациенти със стадии II-IV се установява чувствителност на тези методи, варираща между 57% и 81% и специфичност между 45% и 87%.<sup>13, 14</sup> Мета-анализи доказват, че 18F-FDG ПЕТ/КТ и целотелесно хибридно изследване ПЕТ/КТ са с по-висока чувствителност, специфичност и точност от стандартните диагностични процедури при визуализация на далечни метастази, вариращи за 18F-FDG ПЕТ/КТ между 70% и 100%<sup>15</sup>, а за ПЕТ/КТ – до 97%, с промяна в терапията при 22-49% от болните.<sup>16, 17</sup> С тези методи могат да се диагностицират рецидиви около 6 месеца по-рано<sup>15, 18</sup>, особено когато са разположени в трудни области за клинично или КТ-изследване (меки тъкани или неуголемени лимфни възли) и могат да подпомогнат решението за подбор на пациенти за евентуална оперативна интервенция при стадии III-IV. Прогностично значение има високата степен на натрупване на 18F-FD (стандартизирано отношение на натрупване – SUV) във вторично ангажирани лимфни възли, което е негативен прогностичен фактор за болест без рецидив.<sup>19</sup> При лезии в бял дроб под 7 mm, в черен дроб или мозък с ПЕТ/КТ могат да се получат фалшиво негативни резултати и в тези случаи

приоритет имат другите образни методи – КТ или МРТ.<sup>4</sup> Предимство на целотелесната ПЕТ/КТ при проследяване на болестта е и възможността за детекция на синхронни/метакронни първични тумори, които са наблюдавани при около 8% от случаите.<sup>20</sup>

Хороидалният (увеален) меланом се диагностицира оптимално с МРТ/КТ с контраст, докато локалните или далечни метастази могат да се визуализират с висока точност с помощта на ПЕТ/КТ.<sup>4</sup> Има отделни проучвания за значима роля на това хибридно изследване при стадиране и рестадиране на *Merkel*-клетъчен карцином, където чувствителността, специфичността и точността са съответно 97%, 89% и 94% и водят до промяна на терапията при 33% от болните.<sup>21</sup>

Като перспективен хибриден образен метод за визуализация на мозъчни, чернодробни, субкутанны или костномозъчни лезии при рестадиране на КМ на фона на сравнително ниско лъчево натоварване се очертава ПЕТ/МРТ, поради възможност за избягване на мекотъканни огнища с по-добър контраст в сравнение с КТ (ПЕТ/КТ), което може да доведе и до промяна на терапевтичната стратегия.<sup>23</sup>

*ПЕТ/КТ при проследяване на терапевтичен отговор.* Целотелесното ПЕТ/КТ изследване може да играе важна роля при проследяване ефекта от терапия при болни с регионални или далечни метастази, при които се провежда имуно- или химиотерапия.<sup>1</sup> Въпреки че при тези стадии лечението няма съществено въздействие върху преживяемостта, то с помощта на хибридно изследване може да се визуализира ранният терапевтичен метаболитен отговор. Със серийно проследяване може да се оптимизира терапията и изследването да има потенциално приложение в бъдеще при различни клинични проучвания с нови медикаменти.

**ПЕТ/КТ при *Merkel*-клетъчен кожен карцином (МКК).** Това е рядък първичен невроендокринен тумор на кожа с висока степен на малигненост.<sup>22, 23</sup> Има тенденция към бързо метастазиране в РЛВ в 50% и към постоперативни рецидиви и хематогенна десиминация в черен дроб, кости, мозък и бял дроб – в 18-52%.<sup>24</sup> В 2-19% от пациентите не се установява първична локализация.<sup>25</sup> Липсва всеобщо прието стадиране и алгоритъм за образни изследвания. Диагнозата на МКК изисква много време, защото в повечето от случаите имитира доброкачествени кожни лезии. В индивидуални случаи може да имитира метастази от други дребноклетъчни неоплазми, например от дребноклетъчен белодробен карцином.<sup>26, 27</sup> Въпреки че диагнозата се базира изцяло на патологоанатомично изследване, образните методи са необходими за стадиране, избор на хирургичен подход, оценка на проведено лечение и проследяване.<sup>24, 28-30</sup> Разграничаването на стадий I от II представлява диагностична трудност. Повече от две трети от пациентите с установен стадий I при първа изява на болестта се представят с метастази в РЛВ и само 7-31% в стадий II се представят с палпаторно увеличени лимфни възли.<sup>31-33</sup> Лимфосцинтиграфия с <sup>99m</sup>Tc-сулфур колоид може да бъде приложена за детекция на СЛВ.<sup>34, 35</sup> Установяването на локален рецидив и далечни метастази със соматостатин-рецепторна сцинтиграфия (СРС) се базира на невроендокринната характеристика на МКК. *Octreotide* е соматостатинов аналог и, маркиран с <sup>111</sup>In, успешно се прилага при детек-

ция на невроендокринни тумори и метастази, неустановени с други образни методи. Методът на СРС спомага при пре- и посттерапевтичната оценка на МКК. В сравнение с КТ и МРТ, функционалното изобразяване със СРС се повлиява в по-ниска степен от възпаление, оток и грануляционна тъкан, но има ограничения при детекция на метастази в органи с физиологично натрупване на *octreotide*, като черен дроб, бъбреци и слезка.

<sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ е неинвазивен образен метод за стадиране и растадиране на пациенти с МКК.<sup>36, 37</sup> Много проучвания показват повишена сензитивност при детекция на нодални и далечни метастази. При детекция на първичен тумор <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ има висока сензитивност, варираща между 79% и 94% и специфичност повече от 90%.<sup>38</sup> За оценка на проведено лечение <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ може да бъде приложен на трети месец и първата година.

Алтернативен радионуклид за ПЕТ/КТ при МКК е <sup>68</sup>Ga-DOTATATE – соматостатинов аналог с висока сензитивност и специфичност при детекция на първичен тумор, мозъчни, мекотъканни и костни метастази. Приложението на <sup>68</sup>Ga-DOTATATE е ограничено за детекция на хепатални метастази поради физиологично натрупване в черен дроб, както и при белодробни метастази поради артефакти, причинени от дихателната дейност.<sup>39</sup>

**A**

- При кожен меланом в стадий I-II се препоръчва провеждане на сцинтиграфия на сентинелни лимфни възли за тяхната детекция и локализация.
- При кожен меланом в стадий III и IV или такива с по-ранен стадий с висок риск за метастазиране се препоръчва позитронноемисионна томография с компютър-томография като образен метод на избор за първично стадиране и за диагноза на рецидиви и метастази.

**В**

- Позитронноемисионна томография с компютър-томография се препоръчва за мониториране на терапевтичен ефект от провеждана терапия.
- При кожен меланом в стадий IIb (висок риск за метастазирание) се препоръчва позитронноемисионна томография с компютър-томография като образен метод за ранна диагноза на рецидиви и метастази.
- При пациенти с *Merkel*-клетъчен кожен карцином се обсъжда провеждане на позитронно-емисионна томография с компютър-томография с <sup>68</sup>Ga-маркирани радиофармацевтици за изходно стадиране и рестадиране.



- *В стадий I и II на кожен меланом се прилага сцинтиграфия на сентинелни лимфни възли, докато при по-напреднали стадии – III и IV се препоръчва ПЕТ/КТ за първично стадиране и рестадиране.*
- *При суспектни данни за метастази в мозък, черен дроб и в бели дробове с малки размери на лезиите методи на избор са магнитнорезонансна томография (МРТ) или компютър-томография.*
- *За стадиране и рестадиране при *Merkel*-клетъчен карцином се прилага ПЕТ/КТ, препоръчително с <sup>68</sup>Ga-маркрани радиофармацевтици.*
- *ПЕТ/КТ може да се прилага за проследяване на ефект от терапия при кожен меланом и *Merkel*-клетъчен карцином с визуализация на ранен терапевтичен метаболитен отговор.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Belhocine T, A. Scott, E. Sapir, et al. Role of nuclear medicine in the management of cutaneous malignant melanoma. *JNM* 2006; 6 (47): 957-967
2. Loeffler M, M. Oei, Malignant melanoma. In: PET-CT hybrid Imaging. Ed. by O. Schober, W. Heindel. Thieme, New York, 2010, pp. 187-195
3. Dummer R, A. Hauschild, M. Guggenheim, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncology* 2012; 23 (Suppl. 7): 86-91
4. Walker R, L. Jackson, A. Jesson, D. Delbeke. Melanoma. In: Hybrid PET-CT imaging. Ed. by D. Delbeke, O. Izrael. Springer, 2010, pp. 555-570
5. Blocklet D, et al. Nonvisualization of sentinel lymph node with lymphoscintigraphy, as a result of massive malignant invasion. *J Clin Med* 2001; 26 (12): 1013-1015
6. Kostadinova I, Garcheva M, Kostadinov E. Hybrid imaging techniques SPECT-CT and PET-CT in the diagnostic algorithm in patients with early stage melanoma. Balkan Congress of Nuclear Medicine, Belgrade, 2013

7. Mar M, Miller S, Kim E. Improved localization of lymphatic drainage and sentinel node with SPECT/CT hybrid imaging of head/neck lymphoscintigraphy. *J Nucl Med* 2005; 46 (2): 500
8. Garcheva M, Kostadinova I, E. Kostadinov. Incremental role of SPECT-CT for SLN mapping in melanoma maligna. *Nuclearmedicine* 2014; 53 (2)
9. Cochran AJ, Balda BR, Starz H, et al. The Augsburg Consensus: techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer* 2000; 89: 236-241
10. Oncology-Melanoma. In: Clinical PET and PET-CT. Ed. by Jadvar H, J. Parker. Springer, 2005, pp. 227-234
11. Acland K, Healy C, Calonje E, et al. Comparison of PET and SLN biopsy in detection of micrometastases of primary cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19 (10): 2674-2678
12. Leong S, Wong J. Future perspectives on selective SLN denectomy. *Surg Clin North Am* 2000; 80 (6): 1839-1844
13. Friedman K, R. Wahl. Clinical use of PET in the management of cutaneous melanoma. *Sem NM* 2004; 34: 242-253
14. Stas M, Stroobans S, Dupont P, et al. 18-FDG PET scan in the staging of recurrent melanoma: additional value and therapeutic impact. *Melanoma Res* 2002; 12: 479-490
15. Kuvshinoff BW, Kurtz C, Coit DG. Computed tomography in evaluation of patients with stage III melanoma. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 252-258
16. Schwimmer J, Essner R, Patel A, et al. A review of the literature for whole-body FDG PET in the management of patients with melanoma. *Q J Nucl Med* 2000; 44: 153-167
17. Fuster D, Chiang S, Johnson G, et al. Is <sup>18</sup>F-FDG PET more accurate than standard diagnostic procedures in the detection of suspected recurrent melanoma? *J Nucl Med* 2004; 45: 1323-1327
18. Eigtved A, Andersson AP, Karin Dahlström K, et al. Use of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of silent metastases from malignant melanoma. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 70-75
19. Lin C, A. Alavi. Melanoma. In: PET and PET-CT, A Clinical Guide, II ed. Thieme, New York, 2009, pp. 181-185
20. Harris MT, Berlangieri SU, Cebon JS, et al. Impact of 2-deoxy-2[F-18]fluoro-d-glucose positron emission tomography on the management of patients with advanced melanoma. *Mol Imaging Biol* 2005; 23: 1-5
21. George A, Girault S, Testard A, et al. The impact of (18)F-FDG-PET/CT on Merkel cell carcinoma management: a retrospective study of 66 scans from a single institution.
22. Buchbender Ch, T. Heusner, Th. Lauenstein, et al. Oncologic PET/MRI, Part 2: Bone Tumors, Soft-Tissue Tumors, Melanoma, and Lymphoma. *J Nucl Med* 2012; 53 (8): 1244-1252
23. Suárez C, J. P. Rodrigo, A. Ferlito, K. O. Devaney, A. Rinaldo. Merkel cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncology* 2004; 40 (8): 773-779
24. Peloschek P, C. Novotny, C. Mueller-Mang et al. Diagnostic imaging in Merkel cell carcinoma: lessons to learn from 16 cases with correlation of sonography, CT, MRI and PET. *Eur J Radiol* 2010; 73 (2): 317-323
25. Eftekhari F, S. Wallace, E. G. Silva, R. Lenzi. Merkel cell carcinoma of the skin: imaging and clinical features in 93 cases. *Brit J Radiol* 1996; 69 (819): 226-233
26. Jeremiah L, J. L. Messina, S. S. Marzban et al. Merkel cell carcinoma of unknown primary origin. *Ann Surg Oncol* 2012; 19 (7): 2360-2366
27. Nguyen BD, A. E. McCullough. Imaging of merkel cell carcinoma. *Radiographics* 2002; 22 (2): 367-376
28. Jeremiah L, J. L. Messina, S. S. Marzban et al. Merkel cell carcinoma of unknown primary origin. *Ann Surg Oncol* 2012; 19 (7): 2360-2366



29. Smith DF, Messina JL, Perrott R, et al. Clinical approach to neuroendocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma). *Cancer Control* 2000; 7: 72-83
30. Gollub MJ, Gruen DR, Dershaw DD. Merkel cellcarcinoma: CT findings in 12 patients. *AJR* 1996; 167: 617-620
31. Kwekkeboom DJ, Hoff AM, Lamberts SW, OeiHY, Krenning EP. Somatostatin analogue scintigraphy: a simple and sensitive method for the in vivo visualization of Merkel cell tumors and their metastases. *Arch Dermatol* 1992; 128: 818-821
32. Shaw JH, Rumball E. Merkel cell tumour: clinical behaviour and treatment. *Br J Surg* 1991; 78: 138-142
33. Yiengpruksawan A, Coit DG, Thaler HT, et al. Merkel cell carcinoma: RG f Volume 22, Number 2 Nguyen and McCullough 375 prognosis and management. *Arch Surg* 1991; 126: 1514-1519
34. Marendra SA, Otto RA. Adnexal carcinomas of the skin. *Otolaryngol Clin North Am* 1993; 26: 87-116
35. Smith DF, Messina JL, Perrott R, et al. Clinical approach to neuroendocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma). *Cancer Control* 2000; 7: 72-83
36. Leong SP, Achtem TA, Habib FA, et al. Discordancy between clinical predictions vs lymphoscintigraphic and intraoperative mapping of sentinel lymph node drainage of primary melanoma. *Arch Dermatol* 1999; 135 :1472-1476
37. Hawryluk EB, O'Regan KN, Sheehy N, et al. Positron emission tomography/computed tomography imaging in Merkel cell carcinoma: a study of 270 scans in 97 patients at the Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 592-599
38. Treglia G, Dabbagh Kakhki VR, Giovanella L, Sadeghi R. Diagnostic performance of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with merkel cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol* 2013. Doi 10.1007/s40257-013-0040-x
39. Concannon R, Larcos GS, Veness M. The impact of 18F-FDG PET-CT scanning for staging and management of Merkel cell carcinoma: Results from Westmead Hospital, Sydney, Australia. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 76-84
40. Epstude M, Tornquist K, Riklin C, et al. Comparison of 18 F-FDG PET/CT and 68Ga-DOTATATE PET/CT imaging in metastasized Merkel cell carcinoma. *Clin Nucl Med* 2013, 38 (4): 283-284

## 2.3. МОРФОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

### 2.3.1. Биопсични техники при кожен меланом, базоцелуларен, плоскоклетъчен и *Merkel*-клетъчен кожен карцином

*Красимир Киров, Мария Балабанова*

Биопсията при кожни тумори има за цел да потвърди или уточни клиничната диагноза и е база за определяне на дефинитивното лечение.<sup>1-5</sup> Биопсичните техники се извършват амбулаторно и с локална анестезия, ако е необходима. Видовете биопсии са: (1) ексцизионна биопсия – отстраняване на целия тумор с видима осигурителна зона от 2 mm; (2) инцизионна (парциална) биопсия с вариант *punch*-биопсия – ексцизиране на представителна част от тумора с цяла дебелина като „парче пица” или цилиндър с *punch*, като хистологичният резултат трябва да има същата стойност като при ексцизионна биопсия; (3) скарификационна биопсия – остъргване на част от тумора или снемане на отпечатък от него върху предметно стъкло. При ексцизионна и инцизионна биопсия взетият материал се изследва хистологично и/или имунохистохимично и диагностичният резултат е окончателен. При скарификационна биопсия изследването е само цитологично (намазка) и има ориентиловъчна стойност, която в съчетание с клиничната диагноза може да се приеме за окончателна в определени ситуации. Разновидност на инцизионна биопсия е „бръснещата” (*shave-biopsy*), при която може да се извърши хистологично изследване на взетия туморен материал, но може да не е така показателна като ексцизионна или инцизионна биопсия.

Изборът на вида биопсия зависи от: (1) клинична диагноза; (2) локализация и големина на тумора; (3) общо състояние и желание на пациента; (4) планирано дефинитивно лечение.

**Биопсии при кожен меланом (КМ) и *Merkel*-клетъчен карцином (МКК).** Двата тумора имат сходна биология и терапевтичен подход – дефинитивна широка ексцизия (ШЕ), биопсия на сентинелни лимфни възли (БСЛВ) и адювантно локорегионално лъчелечение. Прогнозируемата дефинитивна терапия и информираното съгласие на пациента трябва да са определящи при решение дали да се извършва изобщо биопсия на тумора при сигурна клинична диагноза, както и при избор на биопсична техника. Докато клиничната диагноза на КМ е рядко проблематична, то при МКК обикновено се разчита изключително на хистологичното и/или имунохистохимично изследване.<sup>3</sup> При клинична преценка за целесъобразност от БСЛВ и съгласие на пациента метод на избор е ексцизионна биопсия, съобразена с лимфния дренаж, изискванията за БСЛВ, обема на ШЕ и с реконструкцията на окончателния кожен дефект. Инцизионната биопсия има следните индикации: (1) тумор с несигурна клинична диагноза, с локализация и обем, неоправдаващ голяма ексцизионна биопсия; (2) дефинитивно лечение – лъчелечение, ампутация или друга мутилираща операция; (3) при пациенти в неоперабилен стадий IIIc-IV – за хистологично потвърждение на диагноза и/или генетично изследване на тумора. Скарификационна биопсия може да се приложи само при пациенти в много увредено общо състояние и/или с туморна дисеминация, подлежащи само на симптоматично лечение, като потвърждение на диагноза, ако туморът не е изследван преди.

**Биопсии при кожни карциноми.** Клиничната диагноза при базоцелуларен (БЦК)<sup>4</sup> и плоскоклетъчен карцином (ПКК)<sup>5</sup> рядко е проблематична и решението дали да се извърши изобщо биопсия зависи от решението за дефинитивно лечение и информираното съгласие на пациента. Дефинитивното лечение е хирургично, като осигурителната зона е минимално по-голяма от тази при ексцизионна биопсия, което я

обезмисля в повечето случаи. При пациенти, решени за лъчелечение или евентуално за алтернативно лечение (напр. локално с *imiquimod*), е наложителна биопсия за определяне на обща облъчваща доза или продължителност на локално лечение. Метод

на избор е инцизионна биопсия. Използваната в рутинната практика скарификационна или бръснеща биопсия може по изключение да се използва при последващо алтернативно лечение.

**A**

- При несигурна клинична диагноза за кожен меланом или при клинично подозрение за *Merkel*-клетъчен карцином се препоръчва ексцизионна биопсия.
- При пациенти с немеланомни кожни тумори с решение за лъчелечение, се препоръчва инцизионна биопсия.



- *За диагностициране на кожни тумори, неподлежащи на оперативно лечение, или такива, при които прогнозираната операция би била мутилираща, може да се използва инцизионна биопсия.*
- *Скарификационна (цитологична) диагностика трябва да се ограничи само до инкурабилни пациенти или такива, предпочели алтернативно лечение на немеланомни кожни тумори.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, et al. Malignant melanoma. S3-Guideline: Diagnosis, therapy and follow-up of melanoma. *JDDG* 2013; 11 (Supl. 6): 1-116
2. NCCN. Melanoma, v3.2015. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)

3. NCCN. Merkel Cell Carcinoma, v2.2015. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
4. NCCN. Basal Cell Skin Cancer, v1.2015. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
5. NCCN. Squamous Cell Skin Cancer, v1.2015. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)

**2.3.2. Патологична диагноза и класификации на кожен меланом, базоцелуларен, плоскоклетъчен и *Merkel*-клетъчен кожен карцином**

*Светлана Христова, Мария Балабанова*

**Кожен меланом (КМ).** Морфологичната диагностика на кожни тумори е в пряка зависимост от клиничната преценка и метода на добиване материал за биопсично изследване. Меланоцитните кожни тумори (доброкачествени или злокачествени) се представят с голямо разнообразие според макроскопски вид, морфология и генетичен профил. Понастоящем приетата хистологична класификация на КМ е определена от СЗО през 2006 г. и визира само хирургично отстранени туморни формации (Табл. 1).<sup>1,2</sup>

**Хистологични варианти.** *Lentigo maligna*, меланом *in situ* (ЛМ). Дефиниран е през 1890 г. от *John Hutchinson*. Представя се като плоска пигментирана макула, най-често в областта на глава и шия при възрастни хора. Пролиферацията на атипични меланоцити е локализирана в епидермис, по хода на дермо-епидермална връзка с пропация към аднексален епител. В дермата се намира соларна еластоза, лимфоцитарна инфилтрация.<sup>1,3,4</sup>

**Суперфициално растящ меланом (СРМ).** Локализира се върху защитена от ултравиолетови лъчи кожа. Микроскопски се установява радиален растеж под форма на *in situ* компонент (ЛМ) или пейджетоиден тип инвазия в епидермиса от атипични меланоцити на фона на инфилтративен тумор.<sup>1,3,5</sup> Туморните клетки са с големи ядра, добре видими нуклеоли и широка цитоплазма; често се намират митози (вкл. атипични). Микроскопските граници са неясни с инфилтрация от единични или повлекла от туморни клетки. Пигментацията е неравномерна. Космените фоликули и изходните канали на

потните жлези биха могли да бъдат ангажирани. Възможни са лимфоцитарни инфилтрати в граничните зони или сред туморната тъкан. Понякога в подлежаща дерма се установява остатъчна структура на невус.<sup>6</sup> В част от случаите се развиват регресивни промени, представени с фиброза в папиларна дерма, съдова пролиферация, изразена инфилтрация от лимфоцити и меланофаги.<sup>1,3,7</sup>

**Нодуларен меланом (НМ).** Проявява се с предилекция в средна възраст и локализация в областта на закрити части на кожа. Клинично се демонстрира като бързо растяща папула, възел, плака или добре отграничена полипоидна туморна формация. Хистологично в дермата се намира добре оформен туморен възел, изграден от повлекла от туморни клетки, по-често с епителиоиден вид или смесени с такива, имащи вретеновидноклетъчна, дребноклетъчна епителиоидна (невоидна) или гигантоклетъчна характеристика. В епидермиса се наблюдават дегенеративни промени/разявяване.<sup>1,7,8</sup>

**Акрален лентиго меланом (АЛМ).** Най-честа форма на КМ с предилекция в мъжкия пол. Макулоподобна пигментна лезия, с подчертано неправилни граници, локализирана на длани или ръце. Във фазата на радиален растеж се наблюдава изразена акантоза и пролиферация на спинозния слой на епидермиса и лентиго-тип пролиферация на големи атипични меланоцити, с големи ядра и обилие от интрацитоплазмени пигментни гранули. Вертикалната растежна фаза включва вретеновидноклетъчни туморни огнища и дезмопластична реакция.<sup>5,7-9</sup>

**Дезмопластичен меланом (ДМ).** За първи път е описан като повърхностна меланоцитна формация, локализирана в областта на глава и шия.<sup>10</sup> По-рядък вариант (1-4%) е под форма на неболезнена плака или възел, който в половината от случаите е атипичен

тен. Пигментация се наблюдава при асоциация с ЛМ и СРМ. Структурно е изграден от снопчета слабо до умерено полиморфни апигментни меланоцити с вретеновидна форма, разоложени сред зряла колагенизирана съединителна тъкан. Огнищни интра-туморни и гранични инфилтрати от лимфоцити и плазмоцити е обичайна находка.<sup>3,8,11</sup>

*Меланом, развил се на база на „син“ невус* („blue“ naevus-like melanoma). Много рядък вариант на КМ, патогенетично асоцииран предимно с конгенитална дермална меланоцитоза. Хистологично е с интрадермална локализация, без налични *in situ* компонент (LM) или пропация към епител на аднекси. Атипичните меланоцити са с вретеновидна или епителиоидна характеристика, с плеоморфни хиперхромни ядра, добре видими нуклеоли и чести митози. Съдържанието на меланинов пигмент е минимално или липсва. Биологичното поведение е на агресивен тумор с висок метастатичен потенциал.<sup>3,5,8</sup>

*Меланом в детска възраст.* В около 50% се развива на база на предходен вроден или придобит меланоцитен невус. Най-важните диференциално-диагностични характеристика включват размер над 7 mm, разязвяване, ядрен плеоморфизъм с висок митотичен индекс (> 7/mm<sup>2</sup>), асиметричен растеж с неправилни граници. Патоморфологично се категоризира в три форми: конвенционален, дребноклетъчен и подобен на *Spitz*-невус.<sup>1,12-14</sup>

*Невоиден меланом.* Изключително рядък хистологичен субтип с честота под 1-2%. Описани са малки серии, поради което вариантът не е добре дефиниран. Предилекция е млада и средна възраст. Проявява се под форма на солитарни, нодуларни/папулоподобни или верукозни пигментирани тумори с размер 5-10 mm. На малко микроскопско увеличение се наблюдава симетрична пролиферация на конфлуирани повлекла от меланоцити в дермата. Липсва пейджетоиден растеж.<sup>15,16</sup>

*Имунохистохимичен профил на кожен меланом.* Широкият спектър от хистологични варианти рефлектира към изключително разнообразна имунохистохимична характеристика. Туморите от епителиоидноклетъчен тип могат да експресират епителна антигенност и позитивност на цитокератини или СЕА. Няколко моноклонални антители, обединени под наименованието *gp100/PMel17*, се смятат за „специфични“ маркери: NKI-beteb, NKI/C3, HMB-45, HMB-50 и MART-1/melan-A, но те показват различни нива на специфичност и сензитивност спрямо меланоцити, невуси и меланоми. В практиката най-често се прилагат MART-1/melan-A и HMB-45 за доказване на меланоцитен произход на S-100-позитивни неоплазми. Тези т.нар. „специфични“ маркери са с относително ограничена диагностична стойност, тъй като до 15% от меланомите може да са негативни. Понастоящем не са идентифицирани специфични имунохистохимични прогностични и предиктивни маркери.<sup>1,17</sup>

*Патоморфологични прогностични и предиктивни параметри при кожен меланом.* Налице са различни схеми за хистологично описание, включващи множество микроскопски находки. Основно се акцентира върху дефиниране на хистологичния вариант, митотичен индекс, разязвяване на епидермиса, микросателитни туморни огнища, лимфоцитарна инфилтрация, степен на регресия (в % от туморния обем), състояние на резекционните линии, стадиране по *Breslow/Clark* и pTNM. AJCC изисква и изследване на сентинелен/и лимфни възли.<sup>18-21</sup> Системни (рандомизирани) клиникоморфологични проучвания доказват, че броят митози на площ 1 mm<sup>2</sup>, отчетени при високо микроскопско увеличение (x40) има самостоятелно прогностично значение: при митотичен сбор над 6/mm<sup>2</sup> се наблюдава осемгодишна преживяемост до 38%, срещу 95% при липса на митози. За микросателитни метастази се приемат меланомни огнища, разположени на отстояние до 20 mm от основния тумор, класифицират се в категория pN (по

АJCC7) и съответстват на висок риск за локален рецидив/ прогресия. Проучвания за прогностично значение на туморната регресия не са еднозначни. Съществува мнение, че деструкция (регресия) на туморна тъкан, заместване с фиброза и пролиферация на меланофаги в над 75% от обема е неблагоприятна находка. Локалните рецидиви и смъртността при първична диагностика зависят от адекватната хирургична ексцизия и изследване на резекционни линии.<sup>18, 20, 22</sup> Тъканното ниво на инвазия в подлежащи структури, като прогностичен фактор, се използва според първата схема, създадена от *Wallace Clark* в 1967 г. (Табл. 2).<sup>23</sup> Системни проучвания обаче водят до извод, че независимо от прогностичното значение, стадирането по скалата на *Clark* има ниско ниво на специфичност и неубедителна корелация с преживяемостта в сравнение с други, понастоящем дефинирани прогностични туморни характеристики. Хистологична оценка по *Clark* е препоръчителна при КМ с размер  $\leq 1$  mm, вкл. и като допълнителен критерий за pT1b, в случаи без разязвяване и невъзможност да бъде определен митотичен сбор (*Clark* IV-V). В този аспект, независимо че стадиране по *Clark* се изисква само като субкласификация в pT1, то трябва да се отразява в патоморфологичната оценка, особено при тумори с обилна меланинова продукция.<sup>18, 20</sup> Вторият метод за оценка е описан през 1970 г. от *Aleksander Breslow*, определящ дълбочина на туморна инфилтрация в mm, измервана от ниво на грануларен слой на епидермис или от ръб на дефекта при разязвени тумори до най-дълбоката зона в дерма/субкутис.<sup>24</sup> Дълбока вертикална пропация на единични или малки групи туморни клетки, перпендикулярно на базата, не се отчита.<sup>18, 22, 25</sup> Определяне на дебелина на туморна маса трябва да се извършва само върху перпендикулярни на епидермалната повърхност хистологични срезове.<sup>18</sup> Микроскопско измерване на туморния обем в посока към подлежащи структури (т.нар. вертикален растеж) остава основен критерий за pT-стадиране на КМ

според категориите на АJCC.<sup>20</sup> (виж *Раздел 3*). В ретроспективни клинично-патоморфологични проучвания при локализиран КМ (стадий I-II) е доказана пряка зависимост между преживяемост и оценка по *Breslow*.<sup>20, 26, 27</sup> Хистологичните параметри при патоморфологична диагностика и оценка на първичен КМ са обобщени в *Табл. 3* и *4*.

**Кожни тумори с епидермален произход (кератиноцитни).** Хистологичната класификация на основните варианти по СЗО е изложена в *Табл. 5*.<sup>1</sup>

**Базоцелуларен карцином (БЦК).** Той е епителна неоплазма, водеща начало от базалния слой на епидермиса или епитела на космените фоликули. Класически се представя под форма на папула или нодул; ерозии и разязвявания не са редки. Множеството варианти се обединяват от обща хистологична структура, характеризираща се с комунициращи огнища, лобули, повлекла от атипични базалоидни („герминативни“) клетки с оскъдни цитоплазми, в периферията – с „палисаден“ ядрен строеж, разположени сред рехава съединителнотъканна строма с миксоидни промени. Клетки в апоптоза е обичайна находка, която може да бъде съчетана с кератинизация или отлагане на амилоид в стромата. В някои случаи се развиват муцинозна кистична дегенерация, липидна, дуктуларна, себацейна или фоликуларна диференциация. Описани са и варианти с меланоцитна пролиферация, при които пигмент се намира и в туморни клетки. Туморът няма специфичен имунохистохимичен профил.<sup>1, 28-30</sup> По правило е локално инвазивен с изключително нисък малигнен потенциал. Прогнозата и биологичното поведение се определят от комплекс патоморфологични характеристики, микроскопска оценка на хистологичния субтип и начин на растеж: към тумори с нисък риск се включват суперфициален, нодуларен и фиброепителен БЦК; с висок риск са инфилтративен, склерозиращ (morphea) и микронодуларен вариант. В практиката повечето от БЦК са от

смесен хистологичен тип. Нивото на туморна инфилтрация, периневрална и лимфоваскуларна инвазия са от значение за клиничната терапевтична преценка. Изследването на хирургични резекционни линии има значение за прогнозата и се включва в рTNM-стадиране.<sup>28, 30</sup>

**Плоскоклетъчен карцином (ПКК).** Локализира се по открити части на кожа, изложени на влияние на ултравиолетови (UV) лъчи. Често се съчетава със соларна кератоза. Представа се като плака, възел или плитка язва, изградени от анастомозиращи повелка и пластове от атипични кератиноцити с големи ядра и еозинофилни цитоплазми. Характерен морфологичен белег е наличие на междуклетъчни „мостови“ връзки и полигонална форма. Централна кератинизация и образуване на „ракови перли“ е в зависимост от степента на диференциация. При нискодиференцирани тумори може да се наблюдава изразена анаплазия, затрудняваща определяне на хистогенезата. В такива случаи верификацията трябва да бъде извършена имунохистохимично чрез кератини с високо молекулярно ниво и ЕМА. Освен най-честите хистологични варианти (виж Табл. 3), са описани и някои редки форми: светлоклетъчен, пръстеновидноклетъчен, пигментен, базалоиден, дезмопластичен и рабдоиден тип. Нерешен патоморфологичен и класификационен проблем е диагностиката на кератоакантом – доброкачествена лезия или вариант на ПКК. По правило ПКК е локално агресивен тумор. Неблагоприятна прогноза за рецидив и метастази се свързва с дълбока инфилтрация (нива по *Clark/Breslow*), ниска степен на диференциация (G3), периневрална инвазия и акантолитичен, дезмопластичен и вретеновидноклетъчен хистологичен тип. Първични тумори с вертикален растеж не повече от 2 mm имат нисък метастатичен потенциал. Важен прогностичен фактор е оценка на резекционни линии и отстояние на туморната маса от тях. Критичното отстояние варира между 4-6 mm.<sup>29, 31, 32</sup>

**Интраепидермален плоскоклетъчен карцином (болест на Bowen).** Това е самостоятелна клиникопатологична единица, форма на ПКК *in situ*, представляваща се като единични или множествени еритематозни лезии с размери 1-5 cm. При запазена дермо-епидермална базална мембрана в епидермиса се установява нарушена стратификация/матурация, хипер/паракератоза и пролиферация на атипични клетки с големи плеоморфни хиперхромни ядра. Подлежащата дерма е инфилтрирана от лимфоцити, плазмоцити и макрофаги.<sup>1, 31</sup>

**Merkel-клетъчен карцином (МКК).** Рядко развиващ се кожен невроендокринен тумор, за първи път описан през 1972 г. от *Cyril Toker* като трабекуларен карцином.<sup>33</sup> Локализира се в дерма под форма на дифузни и солидни пролиферации от дребни, монотонни клетки с кръгли или овални ядра, оскъдни цитоплазми и множество митотични фигури. Епидермисът може да бъде ангажиран по пейджетоиден тип. Туморът е с висок потенциал за локални рецидиви и лимфогенни/хематогенни метастази. В над 30% от случаите е съчетан с втора неоплазма: *in situ*/инвазивен ПКК, БЦК, КМ, аднексален карцином или сарком. Имунохистохимичният профил включва съчетание от епителна и невроендокринна диференциация. Туморните клетки позитивират нискомолекулярни цитокератини (Ск), епителен мембранен антиген (ЕМА). С висока специфичност и сензитивност е интрацитоплазматична перинуклеарна експресия на Ск20. Невроендокринната антигенност се доказва чрез хромогранин А, синаптофизин, соматостатин, калцитонин и други антитела на фона на отрицателна реакция със S-100. Установена е коекспресия на CD117 (c-kit) и в около една трета от случаите – CD99. Общият левкоцитен антиген (LCA) е негативен (диференциална диагноза с първични или вторични лимфопролиферативни кожни пролиферации и неоплазии).<sup>1, 34</sup>

**В**

- **Кожен меланом**
  - Препоръчва се определяне на ниво на инфилтрация и дебелина на туморния обем във вертикален план, оценени по *Clark/Breslow*, като независими прогностични фактори в стадий I-II.
  - Препоръчва се микроскопско измерване на вертикален обем в mm по *Breslow*.
  - При стадий pT1, лезии  $\leq 1$  mm, без разязвяване и невъзможност да се определи брой митози се препоръчва хистологично стадиране по *Clark*.
  - При първични тумори се препоръчва оценка на разязвяване на тумора и митотичен индекс.
  - Микро- и макросателити (на отстояние до 20 mm от основния тумор) се класифицират в категория pN.
- **Базоцелуларен кожен карцином**
  - Препоръчва се определяне на максимален туморен диаметър в mm (граничен размер между pT1/pT2 – 20 mm).
  - При първична туморна оценка е препоръчително да се документира периневрална инвазия.
- **Плоскоклетъчен кожен карцином**
  - При първично стадиране е препоръчително измерване на максимален туморен обем.
  - При класификационни субтипове е препоръчително дефиниране на хистологичен вариант.
  - Препоръчително е определяне на нива на инвазия и вертикален туморен обем по *Clark/Breslow*.
- **Merkel-клетъчен карцином**
  - Препоръчително е диагнозата за *Merkel*-клетъчен карцином да бъде потвърдена чрез допълнително имунохистохимично изследване с подходящ панел от специфични маркери (антитела) и маркери за диференциална диагноза.



C

- Кожен меланом
  - Препоръчва се типизиране на хистологичен вариант.
  - При първична туморна оценка е препоръчително да се документира периневрална инвазия.
  - Препоръчва се описание на лимфоцитарна инфилтрация и туморна регресия.
  - При биопсия на сентинелен/и лимфен възел се препоръчва цялостното му хистологично изследване за верификация на микрометастази.
  - При метастатични лимфни възли се препоръчва оценка на капсулна/транскапсулна туморна инвазия.
- Базоцелуларен кожен карцином
  - При хистологичната оценка се препоръчва определяне на следните параметри: начин на туморно разпространение/мултифокалност, степен на диференциация и статус на резекционни линии.
  - При базосквамозен карцином се препоръчва оценка на лимфоваскуларна инвазия.
- Плоскоклетъчен кожен карцином
  - Препоръчва се определяне на хистологична степен на диференциация (G).
  - Препоръчва се оценка на лимфоваскуларна и периневрална туморна инвазия.
- При всички кожни тумори се препоръчва измерване на макроскопско и хистологично отстояние на туморна формация от резекционни линии.



- *Патоморфологична оценка и стадиране на хирургично отстранени кожни тумори, сентинелни лимфни възли и такива при хирургична лимфна дисекция трябва да се извършва от специалист-патолог.*



- *Диференциалната морфологична диагноза на ахроматичен малигнен меланом включва саркоми на меки тъкани, невроеднокринен карцином и различни видове лимфоми.*
- *Хистологичната диагностика при кожен меланом трябва да включва оценка на хистологичен вариант, повърхностно разязвяване, митотичен индекс (брой митози на 1 mm<sup>2</sup> при високо микроскопско увеличение x40), наличие на регресионни промени и микросателитни туморни огнища, съдова/периневрална инвазия.*
- *Кожният меланом не се степенува хистологично (G).*
- *Поради хистологично разнообразие на базоцелуларен карцином трябва да се описват всички налични тъканни компоненти, особено при тумори от т.нар. комбиниран хистологичен тип.*
- *При плоскоклетъчен карцином се определя степен на диференциация (G).*
- *Дълбочината на туморна инвазия и обем по Clark/Breslow трябва да се отчитат при кожен меланом и плоскоклетъчен карцином. Задължително се отбелязва ангажиране на подлежащи тъканни (анатомични) структури.*
- *Микроскопско стадиране и оценка по Clark/Breslow се извършва само върху хистологични препарати със сигурен перпендикулярен на повърхността (епидермиса) микротомен срез.*
- *Макроскопското/микроскопско измерване на отстояние на туморна формация от резекционни линии върху биопсични материали е неточно поради ретракция на свежата тъкан и допълнително намаляване на обема след формалинова фиксация.*
- *Всички резекционни линии и сентинелни лимфни възли подлежат на самостоятелно (индивидуално) биопсично изследване; изисква се предварително хирургично маркиране.*
- *При липса на хирургична лимфна дисекция не се извършва оценка на категория pN (pNx).*
- *За диагностика на Merkel-клетъчен карцином е задължителна имунохистохимична верификация с хромогранин А, синаптофизин и Сk20.*
- *При липса на възможност за имунохистохимично изследване патологоанатомичните звена трябва да изпращат биопсичния материал в специализирана лаборатория.*

Таблица 1. Хистологични варианти на кожен меланом. WHO класификация.<sup>1</sup>

Хистологичен вариант	ICD-0
Повърхностно разпространяващ се меланом	8943/3
Нодуларен меланом	8921/3
Лентиго малигна	8742/2
Акрален лентиго меланом	8744/3
Дезмопластичен меланом	8745/3
Меланом, развил се на база на „blu” невус	8780/3
Меланом, развил се на база на гигантски конгенитален невус	8761/3
Меланом в детска възраст	-
Невоиден меланом	8723/3
Персистиращ меланом	8723/3

Таблица 2. Хистологична класификационна схема на кожен меланом по Clark.<sup>23</sup>

	Ниво на инфилтрация
Степен I	Лезии, ангажиращи само епидермис ( <i>in situ</i> меланом)
Степен II	Частична инвазия в папиларна дерма
Степен III	Инфилтрация, ангажираща цяла папиларна дерма, без да преминава границата с ретикуларна дерма
Степен IV	Инфилтрация и на ретикуларна дерма
Степен V	Инфилтрация и на подкожна тъкан

Таблица 3. Обобщени патохистологични изисквания при оценка на кожен меланом според прогностичното и предиктивното им значение.<sup>18-20</sup>

Задължителни параметри
Дефиниране на хистологичния вариант
Хистологична оценка на разязвяване на туморната формация (да/не)
Митотичен сбор определен за 1 mm <sup>2</sup>
Оценка на вертикален туморен растеж в милиметри (по Breslow)

## ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МЕЛАНОМ

Клинично ръководство, основано на доказателства

## НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД



Нива на инфилтрация в подлежащи анатомични структури по Clark – при тумори $\leq$ 1 mm или когато не може да се определи митотичен индекс (Clark IV-V)
Перинеурална и съдова инвазия, вкл. лимфоваскуларна (да/не)
Описание и оценка на микросателитни туморни депозити отстоящи на минимум $\leq$ 20 mm от основния тумор (да/не)
Отстояние на туморната формация от резекционните линии*
Самостоятелно биопсично изследване и оценка на резекционни линии
Оптимално хистологично изследване на сентинелни/регионални лимфни възли за търсене на микрометастази, вкл. чрез имунохистохимична верификация, когато е необходимо.
При метастатични лимфни възли се описва капсулна/транскапсулна инфилтрация (да/не)
<b>Препоръчителни параметри</b>
Анатомична локализация на КМ според хирургична интервенция
Лимфоцитна инфилтрация на гранични зони и/или интратуморно
Туморна регресия, определена като % от общия обем

Таблица 4. Оценка на хирургични граници при КМ според стадирание по Breslow за определяне на R0-резекция\*.

Вертикален растеж в mm	Ексцизионни хирургични граници
Кожен меланом <i>in situ</i>	5 mm
< 1 mm	1 cm
> 1–< 2 mm	1–2 cm
2–4 mm	2 cm
> 4 mm	2 cm

Таблица 5. WHO класификация на хистологични варианти на епидермални кожни тумори.<sup>1</sup>

Базоцелуларен карцином (NOS)	8090/3
Суперфициален БЦК	8091/3
Нодуларен (солиден)	8090/3
Микронодуларен	8090/3
Инфилтриращ БЦК	8092/3

Фиброепителиален	8093/3
БЦК с аднексална диференциация	8098/3
Базосквамозен БЦК	8094/3
Кератотичен БЦК	8090/3
Плоскоклетъчен карцином (NOS)	8070/3
Акантолитичен ПКК	8075/3
Вретеновидноклетъчен	8074/3
Верукозен	8051/3
Псевдоваскуларен	8075/3
Аденосквамозен	8560/3
Болест на Bowen	8081/2

**ЛИТЕРАТУРА**

1. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasain A. (Eds.): WHO Classification of tumours. Pathology and genetics of skin tumours. IARC Press: Lyon 2006

2. Sobin KLH, Parkin DM, Whelan S et al. International classification of diseases for oncology. 3rd ed. WHO: Geneva, 2000

3. Müller CSL. Sunlight, vitamin D and skin cancer, sec. ed., edited by J. Reichrath. Landes Bioscience and Springer Science+Business Media. 2014; 150-157

4. Urso C, Rongioletti F, Innocenzi D et al. Histological features used in the diagnosis of melanoma are frequently found in benign melanocytic naevi. *J Clin Pathol* 2005; 58: 409-412

5. Holman CD, Armstrong BK. Cutaneous malignant melanoma and indicators of total accumulated exposure to the sun: an analysis separating histogenetic types. *J Natl Cancer Inst* 1984; 73: 75-82

6. Scolyer RA, Crotty KA, Palmer AA, McCarthy SW. Pagetoid spread of melanocytes in Spitz naevi: authors' reply. *Pathology* 2002; 34 (6): 591

7. Smoller BR. Histologic criteria for diagnosing primary cutaneous malignant melanoma. *Modern Pathology* 2006; 19: S34-S40

8. Tan K-B, Murali R, Thompson JF at al. Current perspectives on the pathologic diagnosis and reporting of melanocytic tumors. *Italian J Dermatol & Venereology* 2007; 142 (2): 83-97

9. Seiji M, Takematsu H, Hosokawa M, at al. Acral melanoma in Japan. *J Invest Dermatol* 1983; Suppl 80: 56s-60s

10. Conley J, Lattes R, Orr W. Desmoplastic malignant melanoma (a rare variant of spindle cell melanoma). *Cancer* 1971; 28: 914-936

11. McCarthy SW, Crotty KA, Scolyer RA. Desmoplastic melanoma and desmoplastic neurotropic melanoma in WHO Classification of tumours. Pathology and genetics of skin tumours. IARC Press: Lyon 2006; 78-81

12. Huynh PM, Grant-Kels JM, Grin CM. Childhood melanoma: update and treatment. *Int J Dermatol* 2005; 44: 715-723

13. Barnhill RL, Flotte TJ, Fleischli M, Perez-Atayde A. Cutaneous melanoma and atypical Spitz tumors in childhood. *Cancer* 1995; 76: 1833-1845

14. Spatz A, Ruiter D, Hardmeier T et al. Melanoma in childhood: An EORTC-MCG multicenter study on the clinico-pathological aspects. *Int J Cancer* 1996; 68: 317-324
15. Stas M, van den Oord JJ, Garmyn M, et al. Minimal deviation and/or naevoid melanoma: is recognition worthwhile? A clinicopathological study of nine cases. *Melanoma Res* 200; 10: 371-380
16. Blessing K, Grant JJ, Sanders DS, et al. Small cell malignant melanoma: A variant of naevoid melanoma. Clinicopathological features and histological differential diagnosis. *J Clin Pathol* 2000; 53: 591-595
17. Wick M. Immunohistology of melanocytic neoplasms. In: Dabbs D. Diagnostic immunohistochemistry. Elsevier Inc. ISBN: 978-1-4160-5766-6 2010; 189-196
18. Scolyer RA, Judge MG, Evans A et al. Data set for pathology reporting of cutaneous invasive melanoma. Recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Am J Surg Pathol* 2013; 37 (12): 2797-1819
19. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. v1.2015. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
20. AJCC stage groupings and TNM. Melanoma of the skin. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging. 7th ed. NY: Springer- ISBN 978-0-387-88440-0 2010; 325-344
21. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M et al. Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl7): 86-91
22. Azzola ME, Shaw HM, Thompson JE, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: An analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer* 2003; 97: 1488-1498
23. Clark WH Jr. A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biologic behavior. *Advances in the biology of the skin*. Vol. VIII. Ed. Montagna W, Hu F, NY, Pergamon Press 1967; 621-647
24. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Annals of Surgery* 1970; 172 (5): 902-908
25. Richard AS, Judge MJ, Evans A, et al. Data set for pathology reporting of cutaneous invasive melanoma. Recommendations from the international collaboration on cancer reporting (ICCR). *J Surg Pathol* 2010; 37: 1797-1814
26. Marghoob AA, Koenig K, Bittencourt FV, et al. Breslow thickness and Clark level in melanoma: support for including level in pathology reports and in American Joint Committee Cancer Staging. *Cancer* 2000; 88 (3): 589-595
27. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17, 600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3622-3634
28. Kossard S, Epstein, Jr EH, Cerio R, et al. Basal cell carcinoma in WHO Classification of tumours. Pathology and genetics of skin tumours. IARC Press: Lyon 2006; 13-19
29. Santa Cruz DJ, Walsh SN. Tumors of the skin in Diagnostic histopathology of tumors ed Fletcher. ChDM, 4th ed. ISBN 978-1-4377-1534-7, 2013; 1680-1698
30. Slater D, Walsh M. Dataset for the histological reporting of primary cutaneous basal cell carcinoma in Standards and datasets for reporting cancers. The Royal college of pathologists, [www.nice.org.uk/accreditation](http://www.nice.org.uk/accreditation). 2014; 3-29
31. Roewert-Huber J. Squamous cell carcinoma In situ. Invasive squamous cell carcinoma in E. Stockfleth, et al. (eds.), *Managing skin cancer*, 17DOI: 10.1007/978-3-540-79347-2\_2, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010; 20-26
32. Slater D, Walsh M. Dataset for the histological reporting of primary invasive cutaneous squamous cell carcinoma and regional lymph nodes. The Royal college of pathologists. Available at: [www.nice.org.uk/accreditation](http://www.nice.org.uk/accreditation). 2014
33. Tang CK, Toker C. Trabecular carcinoma of the skin: an ultrastructural study. *Cancer*. 1978; 42 (5): 2311-2321
34. Slater D, Walsh M. Dataset for the histological reporting of primary Merkel cell carcinoma and regional lymph nodes. The Royal college of pathologists. Available at: [www.nice.org.uk/accreditation](http://www.nice.org.uk/accreditation), 2014

#### 2.4. МОЛЕКУЛЯРНО-ПАТОЛОГИЧНИ МАРКЕРИ ПРИ МЕЛАНОМ, БАЗОЦЕЛУЛАРЕН И ПЛОСКОКЛАЕТЪЧЕН КОЖЕН КАРЦИНОМ

*Милка Георгиева, Драга Тончева*

**Молекулярна класификация на меланом.** Молекулярната патогенеза на меланом все повече се изяснява благодарение на данни, получени от голям брой изследвания чрез молекулярно профилиране.<sup>1, 2</sup> В последното десетилетие стана възможно и дефиниране на меланом на молекулярно ниво чрез установени повтарящи се активиращи мутации в множество онкогени: *BRAF*, *NRAS*, *MEK1*, *c-KIT*, *GNAQ* и *GNA11*. Те водят до конститутивна активация на мутантни сигнални протеини, които индуцират и поддържат туморогенеза. В допълнение са описани загуба на тумор-супресорни гени, като *PTEN*, *p53* и *p16*, които често съпътстват мутирани онкогени в същия тумор. Молекулярните промени са свързани с хистологията и/или анатомичното място на първичния меланом.<sup>3</sup> Идентифицирането на активиращи мутации в MAP-киназния сигнален път послужи като база за създаване на молекулярна класификация на меланом, която предоставя потенциални лекарствени таргети за клинични проучвания и възможност за селекция на пациенти. През 2011 г. е публикуван молекулярен модел на меланом, който свързва меланомните сигнални пътища с ключови гени и биомаркери, налични диагностични технологии и потенциално ефективни терапии; всеки субтип се дефинира от връзка с ключов онкоген/тумор-супресорен ген (напр. *BRAF*, *c-KIT*), който или действа самостоятелно, или в комбинация с други онкогени<sup>4</sup>: (1) субтип MAPK – характеризира се с преобладаване на *BRAF*-мутации, с тенденция за увеличени нива на експресия на активиран ERK (фосфо-ERK 1-2) в меланомни тъкани; има полза от терапия с *BRAF*-инхибитори; (2) субтип *NRAS* – преобладаване на *NRAS*-мутации със значително увеличение на експресионните нива на активиран ERK (фосфо-ERK 1-2) и евентуална активация на AKT; повлиява се добре от терапия с MEK- и mTORC-инхибитори; (3)

субтип *c-KIT* – преобладаване на *c-KIT*-мутации и/или генни амплификации и/или увеличени нива на протеинова експресия; повлиява се добре от терапия с *c-KIT*-инхибитори (особено пациенти с генни мутации като K642E и L576P); (4) субтип mTORC – преобладаване на загуба на *PTEN*, фосфорилиране на AKT и липса на мутации в *BRAF*-ген; терапия с mTOR-инхибитори; (5) субтип *GNAQ/GNA11* – преобладаване на *GNAQ/GNA11*-мутации с увеличени нива на фосфо-ERK-експресия, липса на *BRAF*-мутации; повлияване от терапия с MEK-инхибитори.

Честотата на активиращите мутации при меланом е около 70% и разпространението им варира по анатомично място и по наличие или отсъствие на хронично слънчево увреждане (ХСУ).<sup>5</sup>

**Молекулярни ефекти и клинично значение на активиращи мутации. *BRAF*.** *V600 BRAF* мутации. *BRAF* кодира серин/треонин киназа – ключов ефектор на *RAS/RAF/MEK/ERK*-сигналния път. Общата честота на *BRAF*-мутациите при кожен меланом (KM) е около 50%, отразявайки разпространението в райони с ХСУ. Честотата е пониска при акрални, мукозни и кожни меланомни с ХСУ и практически липсват при увелани меланомни. Субституциите при валин на позиция 600 (V600E) представят около 95% от докладваните точкови мутации, като най-разпространена е V600E (около 75%), следвана от V600K (около 20%). Последната увеличават киназната активност на *BRAF* от 130 до 700 пъти. *BRAF* V600E-мутации се случват по-често при млади пациенти; при възрастни с мутация в този ген обикновено са V600K- или V600R-мутации.<sup>6-8</sup>

**Мутации, различни от V600 BRAF, и други промени в *RAS/RAF/MAPK*-сигнален път.** Има идентифицирани мутации на още 15 други позиции в *BRAF*-гена. Някои от тези

не-V600-мутации показват сходна активация на киназната активност; много други обаче водят до умерена активация или намаляват каталитичната активност. Докато V600- взаимно се изключват с NRAS-мутациите, неактивиращите BRAF- често се откриват в тумори с NRAS-мутации. При изолирани случаи е показано, че инхибитори на MAPK-пътя биха могли да са ефективна стратегия при някои пациенти с неактивиращи BRAF-мутации.<sup>9,10</sup>

**NRAS.** RAS/RAF/MEK/ERK-сигналният път също се активира при меланом и от точкови мутации в NRAS-гена, локализиран над BRAF. Както и при BRAF, честотата на NRAS-мутациите е най-висока при кожни тумори без XCY и не се откриват при увеални меланоми. NRAS-мутациите модулират преживяемостта и пролиферацията и присъстват в 15-20% от КМ. Повечето засягат кодони Q60 и Q61 в екзон 2 (около 80%), а по-голяма част от останалите мутации са в G12 и G13 на екзон 1 (около 20%). Активиращите мутации в NRAS са взаимно изключващи се с BRAF V600-мутациите.<sup>6</sup> NRAS-мутационният статус е независим негативен прогностичен фактор при начална диагноза и при стадий IV в сравнение с див тип BRAF- и NRAS-гени.<sup>11-13</sup> Въпреки че все още няма таргетни терапии за тумори с мутирал NRAS, важно е да се документират неговите мутации, защото тези тумори могат да отговорят негативно при терапия със селективни BRAF-инхибитори.<sup>6</sup>

**KIT.** Аномалиите в KIT-гена включват амплификации (около 25%) или активиращи мутации (10-20%), които не са взаимно изключващи се. KIT е тип III трансмембранен тирозин-киназен рецептор; свързването към лиганда на стволовия фактор води до димеризация, автофосфорилиране и активиране на няколко сигнални пътя като MAPK, PI3K и JAK/STAT. KIT-аберации се срещат във всички типове меланом, но честотата им е 15-20% в пациенти с акрални или мукозни меланоми и в по-малък процент при КМ с XCY. Промените в KIT при меланом се различават от тези в други тумори (GIST) по

честота на увеличен брой копия, преобладаване на мутации – субституции и мутации в екзони 13, 17 и 18. Понастоящем се тестват кодони 9, 11, 13, 17 и 18. KIT-мутационният статус не корелира с преживяемост.<sup>14, 15</sup>

**GNAQ/GNA11.** Увеалните меланоми се характеризират с мутации в алфа-субединиците на G-протеините GNAQ (около 35%) и GNA11 (около 45%), липса на BRAF-мутации и терапия с MEK-инхибитори.<sup>6</sup>

**Молекулярна диагностика на меланом.** Молекулярното тестване на КМ за таргетни терапии и клинични проучвания е вече рутинна практика. Молекулярно профилиране обикновено се прави на ДНК, изолирана от парафинови блокчета. Преди тестване е необходим анализ на тъканната проба от патолог за потвърждаване на наличие на тумор и определяне на туморно съдържание в пробата. Има няколко молекулярни платформи за анализиране на мутационния статус на меланом: Sanger-секвениране, пиросеквениране, алел-специфичен Real-time PCR (RT-PCR) и next-gen секвениране (NGS). “Златен стандарт” засега е алел-специфичен Real-time PCR.<sup>15</sup> В лабораторията трябва да се изпраща формалин-фиксирана, включена в парафин тъкан от авансирал меланом (парафинови блокче). За извършване на теста са необходими FFPE-срезове от тумор с дебелина 5 µm. Тестовите могат да се направят на първични или метастатични лезии. Един срез от 5 µm се оцветява с хематоксилин и еозин (H&E), за да се определи дали тъканият срез съдържа достатъчно туморно съдържание за извършване на теста. Ако има избор от повече от една туморна проба, за предпочитане е тази, с по-голямо количествено съдържание на тумор. Обикновено се предпочита тестването на метастатична тъкан, за да бъде отразена най-точно туморната биология по време на системна терапия. Въпреки това има данни, които показват значително сходство (> 95%) за BRAF- и NRAS-мутационен статус между първични тумори и



регионални метастази; затова е основателно да се направи *BRAF/NRAS*-тестване на първични тумори, ако няма метастатична болест.<sup>6,16</sup> Няколко RT-PCR-базирани теста са сертифицирани с чувствителност 97.5% (по-висока от Sanger-секвенирането). Одобрените от FDA тестове за *BRAF*-мутации са CE-IVD-тестовете (Cobas<sup>®</sup> 4800 *BRAF* V600-мутационен тест и Therascreen-*BRAF*). Недостатъците им са, че са оптимизирани за най-разпространените *BRAF*-мутации, а по-редките, които също могат да са чувствителни към *BRAF*-инхибитори, могат да бъдат пропуснати. Скоро беше установено, че Cobas-тестът открива само 70% от V600K-мутациите и 100% от V600E; останалите *BRAF*-мутации (V600D и V600R) не се детектират. Въобще, RT-PCR-тестовете предоставят качествена информация само за *BRAF* V600-кодона, други гени не се характеризират, резултатите не са количествени и когато те са оптимизирани за по-честите *BRAF* мутации (V600E), по-редките *BRAF* мутации, чувствителни към инхибиторна терапия, могат да бъдат изпуснати. AmoyDx<sup>®</sup> *NRAS*-мутационният тест е алаел-специфичен RT-PCR с флуоресцентно белязана проба; открива 16 мутации в *NRAS*-гена – кодони 12, 13, 59, 61, 117 и 146; чувствителността му е 1-5% мутантна ДНК, примесена с див тип геномна ДНК.

Трите основни онкогена, участващи в патогенезата на меланом и подлежащи на тестване, са *BRAF*, *NRAS* и *c-KIT*. Преди поръчване на молекулярно тестване клинициста би трябвало да вземе предвид типа на меланом и наличието на метастази. Ако пациентът има метастатична болест, предпочитана проба е най-късната метастаза, тъй като тя дава най-точна последна туморна биология.

Пациенти с КМ трябва първо да бъдат тествани за *BRAF* ( $\pm$  *NRAS*) и после – за *c-KIT*, ако първите два резултата са негативни. Пациенти с акрални или мукозни меланоми трябва да бъдат тествани за *BRAF* ( $\pm$  *NRAS*) и за *c-KIT*-мутации едновременно.<sup>30</sup>

*Next-generation секвениране (NGS)*. Методът има няколко предимства пред RT-PCR техниките, давайки много повече генетична информация: освен мутации, открива и преустройства, амплификации, делеции и анализира много гени. Методът на NGS е по-чувствителен и открива мутации дори когато туморната ДНК е по-малко от 10% от тоталната. Недостатъците са, че изисква повече туморен материал, повече време и сложна биоинформатика. По-голямата част от информацията му няма още клинично значение и не е одобрен от FDA. В близко бъдеще ще замести всички методи на молекулярна диагностика поради високата си чувствителност и мултиплексност, които позволяват да се анализира целият молекулярен профил на туморната проба.<sup>17,18</sup>

*Циркулиращи туморни клетки (ЦТК)*. Детекцията на ЦТК се проучва около 20 години и наличието им се интерпретира като прогностичен маркер. Мониторингът на нива на ЦТК е маркер за прогресия на болестта и за полза от терапия. Молекулярното профилиране на ЦТК може да играе роля на течна биопсия, да отразява генетичната хетерогенност в тумора или в множество метастатични тумори. От друга страна, ЦТК са туморни клетки с висок метастатичен потенциал и така отдиференцират агресивни туморни варианти или метастази. Няколко клинични проучвания включват детекция и анализ на ЦТК преди и след терапия с оглед определяне на прогностичната им стойност. Тестът CellSearchVeridex се оценява по отношение на предиктивните и прогностичните му възможности в проучване NCT01573494, а CellSearchVeridex и тестът EpiSpot (платформа, базирана на имуномагнитно разделяне) се сравняват в проучване NCT01558349.<sup>19-21</sup>

*Прогностична 28-генна сигнатура*. Тя е идентифицирана чрез анализи на микроарейс експресионни данни. Туморна тъкан от първични меланоми е изследвана с RT-

PCR за експресия на сигнатурата. Предварителни Cox-регресионни анализи показват, че сигнатурата е независим предиктор на риск от метастази при КМ.<sup>22</sup>

**Наследствени меланомни синдроми. Циклин-зависима киназа CDKN2A.** *CDKN2A* на хромозома 9p21 е основен ген за фамилна предразположеност, идентифициран при семейства с множествени случаи на меланом. Около 70% от меланомите имат соматични мутации или делеции в *CDKN2A*-локус. *CDKN2A* кодира два различни тумор-супресорни протеина – p16INK4A и p14ARF, участващи в регулацията на клетъчния цикъл. Загубата на p16INK4A води до супресия на ретинобластом (RB)-туморсупресорната активност, загуба на p14ARF и намалява p53-активността. Така делецията на целия локус води до инактивацията на два критични тумор-супресорни пътя – RB и p53, водещо до увеличена пролиферация. Освен тези соматични мутации, са идентифицирани и наследствени онкогенни автозомно-доминантни мутации в екзон 2 на *CDKN2A* в малка група пациенти с фамилен меланом. Наследствени мутации в *CDKN2A* са наблюдавани в 20-57% от семейства с поне три случая на меланом. В допълнение на ролята си на високорисков алаел, *CDKN2A* показва и честа делеция при прогресия от диспластични невуси до меланом.<sup>14</sup> Повечето меланоми (около 90%) са спорадични, но има генетични състояния, свързани с повишен риск, като пигментна ксероидерма (XP), ретинобластом, синдром на *Li-Fraumeni*, синдром на *Werner*, наследствен овариален карцином/карцином на гърда (BRCA2) и синдром на *Cowden*. Добре описани в литературата са две наследствени генетични мутации, които се предават в поколенията и драматично увеличават риска за развитие на меланом.

**Синдром на фамилен атипичен невус (FAMMM).** Той е автозомно-доминантно унаследен синдром с различна пенетрантност (58-92%), включващ *CDKN2A*-гена. Миссенс или нонсенс мутация в *CDKN2A*-гена нарушава функцията на регулаторите на клетъчния

цикъл – p16(INK4), p15(INK4b) или p18(INK4c) и води до увеличаване на пролиферацията. Синдромът се характеризира с увеличен брой на невуси, повечето от които изглеждат клинично нормални; броят им е винаги повече от 50 и често стига до 100. При сравняване на семейства с предразположение към меланом носителите на *CDKN2A*-мутация са по-млади по време на поставяне на диагнозата (36- срещу 45-годишна възраст).

**Меланом-астроцитом синдром.** Това е друг синдром с големи делеции около 9p21-локуса, наблюдаващ се при семейства с предразположение към меланом и тумори на централна нервна система (ЦНС). Хромозомната локация е в същия район като при FAMMM синдром, т.е. *CDKN2A* е отговорният ген.<sup>23</sup>

**Генетично изследване за определяне на риск за меланом.** Становищата на ASCO и на GenoMEL (the Melanoma Genetics Consortium) са, че няма достатъчно клинични основания за генетично изследване на гените *CDKN2A* и *CDK4* поради следните причини: (1) мутации не се доказват в голяма част от фамилиите с наследствен КМ; (2) не се познава добре рискът (пенетрантността на гена) при носителство на мутации; (3) рискът зависи и от външни фактори; (4) негативният резултат не изключва други рискови фактори. GenoMEL препоръчват при всички високорискови индивиди следното поведение: (1) лицата сами да следят за кожни промени; (2) да бъдат наблюдавани от 10-годишна възраст от специалист; (3) да се прави оглед на кожата на всеки 6 месеца от дерматолог, независимо от *CDKN2A*-мутационен статус.

**Немеланомни кожни тумори.** Базоцелуларният (БЦК) и плоскоклетъчният кожен карцином (ПКК) са двата най-разпространени типа. Докато БЦК и ПКК са следствие от хронично и многократно излагане на слънчева светлина, КМ се асоциира повече със спорадично интензивно излагане на слънчева светлина и изгаряне от слънце.

**Базоцелуларен карцином (БЦК).** Той е най-разпространеният в Кавказката раса и представява 75% от всички кожни тумори. Ултравиолетовата светлина има значителна роля за развитието му и светлите хора са по-предразположени. Други фактори са фамилна история за БЦК, напредване на възрастта, имunosупресия (AIDS или след имunosупресивни лекарства), премалигнени лезии и наличие на предиспозиция, като синдром на *Gorlin* и пигментна ксеродерма. Излагане на йонизираща радиация и арсен също допринася за развитие на БЦК.<sup>24</sup> Характерни са с локална агресивност, бавен растеж и рядко метастазиране. Мутации в *hedgehog*-сигналния път имат основна роля: мутации в *PTCH1*- и *SMO*-гените причиняват формиране на тумор чрез конститутивно активиране. *PTCH* е тумор-супресорен ген, който обикновено контролира клетъчния растеж. Синдромът на невоиден базоцелуларен карцином (NBCCS), или синдром на *Gorlin*, е автозомно-доминантно разстройство, характерно с множество базоцелуларни карциноми преди 20-годишна възраст и е съпроводено с други тумори (медулобластоми и овариални фиброми).<sup>25</sup> Други генетични предиспозиции са синдромът на *Bazex-Dupré-Christol*, синдромът на *Rombo* и др.<sup>26</sup> Мутации, активиращи *hedgehog*-сигнализирането, са преобладаващи и при спорадичните БЦК: мутации в *PTCH*, водещи до загуба на функцията му, са чести и около една трета от тях са C→T транзиции (белег за ултравиолетово увреждане); други тумори пък имат активиращи мутации в *SMO*-гена. Тези данни довеждат до създаване на малки молекули, инхибитори на *hedgehog*-сигналния път, които имат отлични клинични отговори при пациенти с локално авансирал или метастатичен БЦК.<sup>27</sup>

**Плоскоклетъчен кожен карцином (ПКК).** Той е втори по разпространение след БЦК и възниква при възрастни, излагащи се на слънчева светлина. Повечето генетични изследвания на ПКК са фокусирани върху придобити дефекти при спорадични тумори и техни прекурсори (актинови кератози) и връзките им със слънчево излагане. При ке-

ратози е намерена висока честота на TP53-мутации, което предполага, че p53-дисфункцията е ранно събитие в развитието на тумори, индуцирани от слънчева светлина. Както и всички други тумори, ПКК произхожда от множество допълнителни активиращи мутации, които усилват RAS-сигналния път или подтискат Notch-сигналния път.<sup>28</sup>

**Алгоритъм за клинична практика.** BRAF, NRAS и c-KIT са трите основни онкогена, участващи в патогенезата на меланом и подлежащи на тестване. Преди поръчване на молекулярно тестване клинициста би трябвало да вземе предвид типа меланом и наличието на метастази. Ако пациентът има метастатична болест, предпочитана проба е най-късната метастаза, тъй като тя дава най-точна последна туморна биология. Пациенти с КМ трябва първо да бъдат тествани за BRAF (± NRAS) и ако първите два резултата са негативни – за c-KIT. Пациенти с акрални или мукозни меланоми трябва да бъдат тествани за BRAF (± NRAS) и за c-KIT-мутации едновременно.<sup>29</sup> Молекулярната класификация на меланом и новите лекарства сменят парадигмата за терапия на авансирала болест. Понастоящем повечето меланоми се генотипизират за BRAF и c-KIT преди избор на подходяща терапия. За повечето BRAF-мутирали меланоми избор на терапия е *vemurafenib*, а *dabrafenib* и *trametinib* са по-нови терапевтични агенти. KIT-инхибитори, като *imatinib*, се използва при c-KIT-мутирали тумори, особено при мутации в екзони 11 и 13. CTLA-4 инхибиторът *ipilimumab* е добра алтернатива за тумори, които прогресират на *vemurafenib* или c-KIT-инхибитори, или при пациенти с нетаргетни или недетектирани мутации. Новите терапевтични опции за авансирал меланом се насочват от туморното генотипизиране и съвременният терапевтичен алгоритъм включва киназни инхибитори, анти-CTLA4-терапия, имунотерапия и химиотерапия, според туморния генотип и отговора към предходни лечения.<sup>30</sup>

**A**

- При всички пациенти с авансирал или метастатичен кожен меланом (хистологично доказани стадии IIIc или IV) се препоръчва молекулярно-патологично тестване на туморен материал за активиращи BRAF V600-мутации с валидиран CE-IVD мутационен тест.
- Препоръчва се генетична консултация на лица с анамнеза за: (а) три или повече първични меланома; (б) меланом и карцином на панкреас; (в) меланом и астроцитом или с фамилна анамнеза за: (i) два или повече случая на родственици от първа степен с меланом и/или карцином на панкреас; (ii) меланом и астроцитом в двама родственици от първа степен.
- При лица с висок генетичен риск за меланом се препоръчва самопроследяване за кожни промени и лекарско наблюдение от десетгодишна възраст с оглед на кожата през 6 месеца, независимо от *CDKN2A*-мутационен статус.

**B**

- При пациенти с авансирал или метастатичен меланом с BRAF-див тип се препоръчва молекулярно-патологично тестване на туморен материал за активиращи NRAS-мутации с валидиран CE-IVD мутационен тест.
- При пациенти с авансирал или метастатичен меланом (хистологично доказани стадии IIIc или IV) с BRAF-див тип и NRAS-див тип се препоръчва молекулярно-патологично тестване на туморен материал за активиращи c-KIT мутации с валидиран CE-IVD мутационен тест.



- *При метастатична болест предпочитана проба е най-късната метастаза, тъй като тя дава най-точната последна туморна биология.*
- *Резултатите от молекулярно-патологичните тестове се интерпретират от специалисти по молекулярна биология и медицинска генетика пред мултидисциплинарен екип.*
- *Генетични анализи на гени за предразположеност се извършват в акредитирана генетична лаборатория след медикогенетично консултиране.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Tsoo H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2004; 351: 998-1012
2. Eran Hodis, Ian R. Watson, et al. A Landscape of Driver Mutations in Melanoma. *Cell* 2012; 150: 251-263
3. Palmieri G, Colombino M, Cristina Sini M, et al. Targeted therapies in melanoma: Successes and pitfalls, melanoma - from early detection to treatment. Dr. Ht Duc (Ed.), ISBN: 978-953-51-0961-7, InTech, pp 29-58
4. Vidwans SJ, Flaherty KT, Fisher DE, et al. A melanoma molecular disease model. *PLoS One*. 2011; 6: 1-10
5. Lovly Chr, Pao W, Sosman J. Molecular profiling of melanoma. MyCancerGenome, March 2014. Available at: [www.mycancergenome.org/content/disease/melanoma](http://www.mycancergenome.org/content/disease/melanoma)
6. Woodman SE, Lazar AJ, Kenneth D, et al. New strategies in melanoma: Molecular testing in advanced disease. *Clin Cancer Res* 2012; 18 (5): 1195-2000
7. Saranga-Perry V, Ambe Ch, Zager JS, et al. Recent developments in the medical and surgical treatment of melanoma. *Ca Cancer J Clin* 2014; 64: 171-185
8. Jarkowski A, Kushalani N. BRAF and beyond: Tailoring strategies for the individual melanoma patient. *J Carcinog* 2014; 13: 1
9. Davies MA. Targeted therapy for cutaneous melanoma: Beyond BRAF. *J Patient-Centered Res Rev* 2014; 1: 12-20
10. Dahlman KB, et al. BRAF L597 mutations in melanoma are associated with sensitivity to MEK inhibitors. *Cancer Discov* 2012; 2 (9): 791-797
11. Devitt B, et al. Clinical outcome and pathological features associated with NRAS mutation in cutaneous melanoma. *Pigment Cell & Melanoma Res* 2011; 24; 4: 666-672
12. Jakob JA, Bassett RL Jr, Ng CS, et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer* 2012; 118 (16): 4014-4023
13. Ascierto PA, Schadendorf D, et al. MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 249-256
14. Bis S and Tsoo H. Melanoma genetics: the other side. *Clin Dermatol* 2013; 31: 148-155
15. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as a therapeutic target in melanoma. *JAMA* 2011; 305 (22): 2327-2334
16. Omholt K, Platz A, Kanter L, et al. NRAS and BRAF mutations arise early during melanoma pathogenesis and are preserved throughout tumor progression. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 6483-6488
17. Vnencak-Jones C, Berger M, Pao W. Types of molecular testing. MyCancerGenome. Org. 2014. Available at: [www.MyCancerGenome.org](http://www.MyCancerGenome.org)
18. Spagnolo F, Ghiorzo P, et al. BRAF-mutant melanoma: treatment approaches, resistance mechanisms, and diagnostic strategies. *OncoTargets Ther* 2015; 8: 157-168
19. Shtivelman E, Flaherty KT, Fisher DE. A Melanoma molecular disease model. 2014. Available at: [www.cancercommons.org/researchersclinicians/melanoma/melanoma-model/](http://www.cancercommons.org/researchersclinicians/melanoma/melanoma-model/)
20. Khoja L, Lorigan P, et al. Biomarker utility of circulating tumor cells in metastatic cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol* 2013; 133 (6): 1582-1590
21. Sakaizawa K, Goto Y, Kiniwa Y, et al. Mutation analysis of BRAF and KIT in circulating melanoma cells at the single cell level. *Br J Cancer* 2012; 106: 939-946
22. Gerami P, et al. Development of a prognostic genetic signature to predict the metastatic risk associated with cutaneous melanoma. *Clin Cancer Res* 2015; 21(1): 175-183
23. Bradish JR, Cheng L. Molecular pathology of malignant melanoma: changing the clinical practice paradigm toward a personalized approach. *Human Pathol* 2014; 45: 1315-1326

24. Chummun S, McLean NR. The management of malignant skin cancers. *Surgery* 2014; 32 (9): 485-490
25. Iwasaki K, et al. The molecular genetics underlying basal cell carcinoma pathogenesis and links to targeted therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 167-178
26. Kasper M, Jaks V, et al. Basal cell carcinoma – molecular biology and potential new therapies. *J Clin Invest* 2012; 122 (2): 455-463
27. Proctor AE, et al. Vismodegib: An Inhibitor of the hedgehog signaling pathway in the treatment of basal cell carcinoma. *Ann Pharmacother* 2014; 48 (1): 99-106
28. Robbins and Cotran. Pathologic bases of Disease. 9th edition 2015, Elsevier; ISBN: 978-1-4557-2613-4
29. Frisch NK. Molecular diagnostics of melanoma in clinical practice. NewsPath, May 2013
30. Espinosa et al. Treatment algorithms in stage IV melanoma. *Am J Ther* 2015; 22 (1): 61-67

## 2.5. ИМУНОЛОГИЧЕН ПРОФИЛ НА КОЖЕН МЕЛАНОМ

*Милчо Минчев, Красимир Киров*

Имунната система упражнява постоянен туморен контрол в организма; това е нейно еволюционно постижение и необходимост.<sup>1</sup> През следващите десет години се очаква имунотерапията да стане основно лечение при 60% от туморите, с възможност за пълното им елиминиране или превръщането им в хронична болест.<sup>2</sup> Засега тя е част от комплексното лечение при едва 3% от тях. Меланомът е един от най-имуногенните тумори. Причина са многото (над 34 000) мутации, които създават потенциална възможност за синтез и експресия на нови (non-self) антигени. Имуногенността на меланомата се потвърждава от няколко клинични феномена.

*Меланом-асоцирана, витилиго-подобна хипопигментация.* Появява се понякога при авансиране на болестта, причинена от имунологична атака на Т-лимфоцити, сенсibiliзирани срещу тирозиназа в меланомни клетки и нормални меланоцити.<sup>3</sup>

*Спонтанна регресия на първичния тумор.* Причинява се от тумор-инфилтриращи лимфоцити (TILs), сенсibiliзирани срещу антигени на меланомни клетки. При ранна радиална фаза на растеж на кожен меланом (KM) често се открива лимфоцитна инфилтрация, водеща до пълно или частично разрушаване на тумора.<sup>4</sup> Тя е един от критериите за отдиференциране на KM от бенигнен невус. При последващата вертикална фаза на растеж по-рядко (10-20%) се наблюдава инфилтрат от TILs. По-високата степен на инфилтриране (три степени на количествена инфилтрация в низходящ ред – brisk, non-brisk, scarce) корелира с по-добра преживяемост.<sup>5,6</sup> Туморната инфилтрация с CD4-, CD8-, CD68-макрофаги и HLA-DR-експресиращи клетки, дори при наличие на метастази в регионални лимфни възли, също корелира с по-добра преживяемост.<sup>7</sup>

Меланомните антигени и епитопи, които се разпознават от Т-лимфоцити на пациента, могат да бъдат разделени в четири групи:

(1) меланоцит-специфични меланозомални протени или антигени на диференциация, експресирани както от нормални меланоцити, така и от меланомни клетки; това са тирозинази – тирозиназа-свързан протеин 1 (TYRP1), gp100, melan-A/MART-1 и допах-ром-тауомераза (DCT)<sup>8-10</sup>; (2) герминативни (ембрионални) протеини, неекспресирани при соматични, но с реактивирана експресия от меланомни клетки (меланом-свързани антигени) и тумори на тестиси (NY-ESO, MAGE, BAGE и GAGE)<sup>11-15</sup>; (3) свръхекспресия на собствени протеини, които са мутирали ( $\beta$ -катетин, MUM-1 и CDK4)<sup>16</sup>, инхибитор на циклин-зависимата киназа CD4K p15 и N-ацетил-глюкозаминил-трансфераза V<sup>17</sup>; (4) секвестирани антигени – собствени протеини, скрити за имунните клетки.

Имунният контрол на тумора може да мине през три фази: (1) елиминиране (elimination) на тумора, което е възможно при ефективна имунна реакция и при начален тумор; (2) постигане на равновесие (equilibrium) при непълно елиминиране на тумора; това е състояние на „спящи“ туморни клетки; в тази фаза може да протича имуно моделиране на тумора, в който настъпва генетична нестабилност с риск за клонална експанзия; след дисеминация спонтанната регресия на метастазите е много рядка; понижаването на ефективността на имунния контрол в тези случаи се обяснява именно с имунното моделиране<sup>28</sup>; (3) туморна прогресия при неефективност на имунния контрол (immune escape)<sup>29</sup>.

Ефективността на имунния контрол върху тумора зависи от три фактора: неговата имуногенност, степен на тумор-специфична активност на имунокомпетентни Т-лимфоцити и имunosупресивност на околната му микросреда. В основата на различните

видове имунотерапия са заложили механизми, повишаващи (up-regulation) имунния отговор, напр. пептидни ваксини (един или няколко меланом-асоциирани антигени, МАА) за повишаване на имуногенността, цитокини (IL2) или checkpoint-инхибитори (анти-CTLA-4 ab, анти-PD1 ab) за повишаване активността на имунокомпетентни Т-лимфоцити или “by-pass” чрез адоптивна имунотерапия (инфузия на *ex vivo* активирани тумор-инфилтриращи лимфоцити), или деплеция на имunosупресивните в околната микросреда Т-регулаторни лимфоцити (T regs).

Възможни са три причини за загуба на имуен контрол над тумора. Първа причина е ниска експресия на антигени върху туморните клетки, напр. при BRAF V600-мутация<sup>18</sup>; приложението на BRAF-инхибитори води до повишена антигенна експресия с последваща Т-клетъчна активация<sup>19</sup> и инфилтриране на тумора<sup>20</sup>; блокиране на синтеза и експресията на МНС клас I молекули в туморните клетки, без които дендритните клетки не могат да разпознаят туморните антигени; разработен е препарат за генна терапия чрез интралезионално приложение (*allovectin-7*), който възстановява синтеза и експресията на HLA-B7<sup>21</sup> и може да бъде прилаган за лечение на пациенти с HLA-B7-фенотип. Втора причина за загуба на имуен контрол е наличие на физиологични контролни механизми на имуен контрол в процеса на активиране на имуно-некомпетентен Т-лимфоцит от антиген-представяща клетка (АПК) – костимулиращи и инхибиращи (блокажни) сигнални пътища; те се активират при свързване на антигени на клетъчната стена на Т-лимфоцит със съответен лиганд на стената на АПК; костимулиращи сигнални пътища се активират от свързването на CD 80 (B7.1) и/или CD 86 (B7.2) на АПК с CD 28 на Т-лимфоцит, OX40-L с OX40, GITR-L с GITR, а инхибиращите – CD 80/CD 86 с CTLA-4, PD-L1 с PD1, GAL9 с TIM3, MHC I с LAG3. Биологична цел на баланса между активирани и инхиби-

ращи сигнали е да се постигне ефективна имунокомпетентност без автоимунни реакции (self-Ag tolerance); продължава откриването на нови сигнални пътища. Засега в клиничната практика навлязоха checkpoint-инхибитори на CTLA-4, PD1 и PD-L1. Липсата на имуен отговор към туморни антигени може да се дължи и на факта, че за пълноценна стимулация Т-клетките се нуждаят най-малко от два сигнала<sup>22</sup>; докато първият идва от специфично разпознаване на антиген от Т-клетъчен рецептор (TCR с МНС I + МАА), вторият (костимулиращ) произтича от взаимодействие на CD28 Т-рецептор с CD80 (B7.1) или с CD86 (B7.2) върху АПК; в цитоплазмата на Т-лимфоцитите обаче съществува пресинтезиран лиганд за CD80 и CD86 – CTLA-4; свързването му с CD80 и CD86 води до тяхната парализа (анергия), а слабите ангажирания на Т-клетъчния антиген-специфичен рецептор не водят до имунна реакция<sup>23</sup>. Фактът, че стимулирани *in vitro* CD8+ тумор-инфилтриращи лимфоцити не произвеждат IFN- $\gamma$ <sup>24</sup>, показва, че много от туморите са инфилтрирани от инактивирани/анергизирани клетки.<sup>25</sup> Разработени са моноклонални антитела (*ipilimumab* и *tremelimumab*), които свързват CTLA-4 и създават възможност слаби антигенни дразнения да доведат до стимулиране и пролиферация на Т-лимфоцити в потентни ефекторни клетки и клетки с имунна памет (memory cells), които при следваща поява на антигена предизвикват бърза реакция.<sup>26</sup> Синтезът и експресията на лиганд PD-L1 (от АПК) също предпазва от автоимунни състояния<sup>27</sup>; след взаимодействие на PD-L1- с PD-1-рецепторите на Т-лимфоцити те изпадат в апоптоза. Трета причина за загуба на имуен контрол над тумора е имunosупресивната туморна околна микросреда; туморната тъкан с околната микросреда могат да се разглеждат като видоизменен орган с туморни и ендотелни клетки, фибробласти и строма (екстрацелуларен матрикс), която е инфилтрирана от имunosупресивни клетки с костномозъчен произход.<sup>30</sup> В туморната микросреда се открива: (1) секреция на имunosупресивни цитокини (IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ ,



VEGF и др.) от меланомни и клетки с костномозъчен произход, които блокират диференциацията на дендритни клетки и TILs и привличат имунорегулирущи и супресивни клетки – т.нар. T-regs<sup>31</sup>; появата на витилиго след IL2-имунотерапия (immune up-regulation) предполага, че в организма съществуват автореактивни Т-клетки, специфични за тези пептиди, но водещи до *in vivo* меланомна регресия само след извеждането им от състояние на анергия след приложение на IL-2; (2) синтез и експресия на лиганда PD-L1 от меланомни клетки, като от АПК<sup>32</sup>; при контакт на Т-лимфоцити с меланомна клетка те секретират IFN- $\gamma$ , който предизвиква експресията на PD-L1; свързвайки се с PD-1 Т-клетъчния рецептор, PD-L1 индуцира апоптоза на инфилтриращите Т-лимфоцити<sup>33</sup>. Разработени са антитела както срещу PD-L-лиганда (BMS-936559/MDX-1105, MEDI4736, MPDL3280A/RG7446), така и срещу PD-1-рецептора CT-011, MK-3475, AMP-224<sup>a</sup>; засега те са най-ефективната имунотерапия при меланом и други тумори; някои от тях са в клинично изпитване, а други са вече регистрирани (*nivolumab*, *pembrolizumab*).

Наличието на PD-L1 в туморни клетки може да се определи имунохистологично (Automatic BMS/Dako assay). За PD-L1-позитивни се приемат туморите с > 5% клетки с експесиран лиганд. Въпреки че терапията с PD-1-инхибитори е ефективна и при PD-L1-негативни тумори, туморният отговор е обикновено по-висок при позитивни. Докато предишни проучвания за значението на PD-L1 не бяха убедителни и се изтъкваше, че разликите в определяне на позитивни тумори прави резултатите несравними, проучването CheckMate 067 (*nivolumab* + *ipilimumab* срещу *nivolumab* срещу *ipilimumab* при нелекуван кожен меланом в стадий IV) потвърди, че при наличие на PD-L1 > 5% от меланомни клетки е достатъчно ефективно само приложението на *nivolumab*. Комбинирането на PD1-i с CTLA4-i повишава ефективността на терапията при PD-L1-негативни тумори.<sup>34</sup>

### D

- Туморните антигени могат да бъдат определяни в рамките на проучвания или при изготвяне на индивидуални ваксини.
- Засега няма категорични имунологични прогностични и предиктивни маркери и не се препоръчва тяхното изследване.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Burnet M. Cancer; a biological approach. I. The processes of control. *Br Med J* 1957; 1: 779-786
2. Hersey P. Immunotherapy of melanoma. *Asia Pac J Clin Oncol* 2010; 6 (Suppl 1): S2-8
3. Merimsky O, et al. Vitiligo- and melanoma-associated hypopigmentation: a similar appearance but a different mechanism. *Cancer Immunol Immunother* 1994; 38 (6): 411-416
4. Clark W., Jr, et al. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969; 29 (3): 705-727
5. Clark WH, Jr, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81 (24): 1893-1904
6. Clemente CG, et al. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer* 1996; 77 (7): 1303-1310

7. Mihm MC, Jr, Clemente CG, Cascinelli N. Tumor infiltrating lymphocytes in lymph node melanoma metastases: a histopathologic prognostic indicator and an expression of local immune response. *Lab Invest* 1996; 74 (1): 43-47
8. Kawakami Y, et al. Cloning of the gene coding for a shared human melanoma antigen recognized by autologous T cells infiltrating into tumor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91 (9): 3515-3519
9. Bakker AB, et al. Identification of a novel peptide derived from the melanocyte-specific gp100 antigen as the dominant epitope recognized by an HLA-A2.1-restricted anti-melanoma CTL line. *Int J Cancer* 1995; 62 (1): 97-102
10. Engelhard VH, et al. Antigens derived from melanocyte differentiation proteins: self-tolerance, autoimmunity, and use for cancer immunotherapy. *Immunol Rev* 2002; 188: 136-14611.
11. Takahashi K, et al. Identification of MAGE-1 and MAGE-4 proteins in spermatogonia and primary spermatocytes of testis. *Cancer Res* 1995; 55 (16): 3478-3482
12. De Plaen, E., et al. Structure, chromosomal localization, and expression of 12 genes of the MAGE family. *Immunogenetics* 1994; 40 (5): 360-369
13. Boel P, et al. BAGE: a new gene encoding an antigen recognized on human melanomas by cytolytic T lymphocytes. *Immunity* 1995; 2 (2): 167-175
14. Por E, et al. The cancer/testis antigen CAGE with oncogenic potential stimulates cell proliferation by up-regulating cyclins D1 and E in an AP-1- and E2F-dependent manner. *J Biol Chem* 2010; 285 (19): 14475-1485
15. Kawakami Y, et al. Identification of a human melanoma antigen recognized by tumor-infiltrating lymphocytes associated with in vivo tumor rejection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91 (14): 6458-6462
16. Robbins PF, et al. A mutated beta-catenin gene encodes a melanoma-specific antigen recognized by tumor infiltrating lymphocytes. *J Exp Med* 1996; 183 (3): 1185-1192
17. Kirkin AF, Dzhandzhugazyan K, Zeuthen J. Melanoma-associated antigens recognized by cytotoxic T lymphocytes. *APMIS* 1998; 106 (7): 665-679
18. Kono M, et al. Role of the mitogen-activated protein kinase signaling pathway in the regulation of human melanocytic antigen expression. *Mol Cancer Res* 2006; 4 (10): 779-792
19. Boni A, et al. Selective BRAFV600E inhibition enhances T-cell recognition of melanoma without affecting lymphocyte function. *Cancer Res* 2010; 70 (13): 5213-5219
20. Wilmott JS, et al. Selective BRAF inhibitors induce marked T-cell infiltration into human metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18 (5): 1386-1394
21. Doukas J, Rolland A. Mechanisms of action underlying the immunotherapeutic activity of Allovectin in advanced melanoma. *Cancer Gene Ther* 2012; 19 (12): 811-817
22. Schwartz RH. T cell clonal anergy. *Curr Opin Immunol* 1997; 9 (3): 351-357
23. Walunas TL, CY Bakker, JA Bluestone. CTLA-4 ligation blocks CD28-dependent T cell activation. *J Exp Med* 1996; 183 (6): 2541-5250
24. Walker EB, et al. gp100(209-2M) peptide immunization of human lymphocyte antigen-A2+ stage I-III melanoma patients induces significant increase in antigen-specific effector and long-term memory CD8+ T cells. *Clin Cancer Res* 2004; 10 (2): 668-680
25. Harlin H, et al. Tumor progression despite massive influx of activated CD8(+) T cells in a patient with malignant melanoma ascites. *Cancer Immunol Immunother* 2006; 55 (10): 1185-1197
26. Maker AV, et al. Tumor regression and autoimmunity in patients treated with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade and interleukin 2: a phase I/II study. *Ann Surg Oncol* 2005; 12 (12): 1005-1016
27. Brown JA, et al. Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production. *J Immunol* 2003; 170 (3): 1257-1266
28. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Ann Rev Immunol* 2004; 22: 329-360

29. Dunn GP, et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002; 3 (11): 991-998
30. Umansky V, et al. Myeloid-derived suppressor cells in malignant melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12 (11): 1021-1027
31. Burkholder B, et al. Tumor-induced perturbations of cytokines and immune cell networks. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1845 (2): 182-201
32. Taube JM, et al. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci Transl Med* 2012; 4: 127-137
33. Ahmadzadeh M, et al. Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired. *Blood* 2009; 114: 1537-1544
34. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Efficacy and safety results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) alone or combined with ipilimumab (IPI) versus IPI alone in treatment-naive patients (pts) with advanced melanoma (MEL) (CheckMate 067). 2015 ASCO Annual Meeting, 2015; Chicago. Abstract LBA1

## 2.6. ОЦЕНКА НА РИСК ПРИ КОЖЕН МЕЛАНОМ, БАЗОЦЕЛУЛАРЕН И ПЛОСКОКЛЕТЪЧЕН КОЖЕН КАРЦИНОМ

*Гергана Шаламанова*

Рисковите фактори за кожен меланом (КМ) включват положителна фамилна анамнеза за меланом, предишен меланом, множество клинично атипични бенки или диспластични невуси<sup>1, 2</sup> и редки наследствени генетични мутации. Генетична консултация се има предвид при лица със силно обременена фамилна анамнеза. В допълнение към генетичните фактори излагането на слънце също може да допринесе за развитието на КМ.<sup>3</sup> Взаимодействието между генетична предразположеност и експозиция на фактори на околната среда е илюстрирано при индивиди, които не могат да придобиват тен, със светла кожа и лесни слънчеви изгаряния<sup>4</sup>, въпреки че КМ може да възникне във всяка етническа група и в области на тялото, без съществено излагане на слънце. Многобройни доброкачествени невуси и лентигозни петна са не само рисков фактор, но и най-малкото нарастване трябва да бъде в съображение като директен прекурсор на КМ.<sup>10</sup> Проследявани групи с увеличен риск за КМ са дефинирани по следния начин: (1) множествени меланоцитни невуси – над 100 бемки със или без атипия; (2) диспластичен невусен синдром (АМС, Atypical mole syndrome) – повече от 50 меланоцитни невуса, от които един или повече показват атипична характеристика; (3) над пет атипични меланоцитни невуса с фамилна анамнеза за КМ най-малко при двама от първа степен роднинство; (4) анамнеза за предишен КМ.

**Оценка на риск при кожен меланом (КМ).** Прогнозата на КМ зависи от стадия на болестта.<sup>5</sup> В ревизираната стадираща система AJCC пациентите са категоризирани в

три групи: локализирана, регионална и метастатична болест.<sup>5, 7</sup> Като цяло, прогнозата е добра при пациенти в ранен стадий с локализирана болест и дебелина на първичния тумор до 1.0 mm, като петгодишната обща преживяемост (OS) се постига при повече от 90% от пациентите. При пациенти с локализирани меланоми повече от 4.0 mm дебелина преживяемостта е само 50%. Вероятността за въвличане на регионални лимфни възли се увеличава с нарастване на дебелината на тумора: при 1-4 mm – в 40% от пациентите, над 4 mm – в 60% и 70% за далечни метастази. Когато регионални възли са засегнати, OS спада наполовина; при пациенти с далечно метастазиране, взети като цяло, е по-малко от 10%.

При КМ са описани над двацет прогностични фактора с различна степен на статистическа значимост. Най-съществените са в основата на TNM-класификацията. В мултивариационен анализ и проучвания, включващи фактори, които определят T-стадий, като най-важни независими прогностични фактори се очертават дебелина на тумор, улцерация и митотичен индекс.<sup>9-12</sup> Нивото на микроинвазия по Clark в Седма ревизия на TNM-класификацията беше изведена като прогностичен фактор, определящ T-стадия, защото статистически значима разлика има само на прехода между степен II и III и може да се използва по изключение вместо брой на митози, ако те не могат да бъдат определени (напр. при много голямо количество на меланин в клетките). Лимфоваскуларната инвазия е фактор с повишен риск от рецидиви – 69% смъртност при двегодишно проследяване срещу 12% при липса на такава; при 57% от КМ със засягане на регионални лимфни възли (РЛВ) е налице съдова инвазия срещу 12% при пациенти без лимфно ангажиране; развитие на далечни метастази се наблюдава при 74% от КМ със съдова инвазия срещу 22% без такава. В съответствие с Американската академия по дерматология (AAD) панелът на NCCN препоръчва включването и на допълнител-

ни фактори като регресия, микросателити, вертикална фаза на растеж (VGP), тумор-инфилтриращи лимфоцити (TILs) и др. Последният е позитивен прогностичен фактор: пет-десетгодишната преживяемост при умерена лимфоцитна инфилтрация е 55-77% срещу 27-37% при липсващи лимфоцити.<sup>15,16</sup> Сред пациенти с метастази в РЛВ (стадий III) броят на метастатичните възли и клиничният лимфонодулен статус (палпируеми срещу непалпируеми) са най-важните показатели за OS. Наличие на микро- или макро-метастази в РЛВ е прогностичен фактор, свързан пряко с пет- (49%) и десетгодишна (37%) преживяемост. Пациенти с негативни сентинелни лимфни възли (СЛВ) и туморна дебелина от 1-4 mm (среден риск) имат с 20% по-добра преживяемост в сравнение с позитивни.<sup>25</sup> От далечните метастази (M-категория) най-важен рисков фактор са хематогенните метастази, а локализацията им е най-значителен предиктор за изход (IV стадий). Три рискови категории, признати от AJCC, са: кожни мекотъканни и отдалечени лимфни възли, висцерални-белодробни и висцерални-небелодробни.<sup>5,7</sup> С въвеждането на молекулярната биология в рутинната практика се обсъжда въвеждането в TNM-класификацията на трите най-чести активиращи мутации – c-KIT, NRAS и BRAF (свързани с по-лоша прогноза).

За стратификация на високорискови пациенти с КМ се препоръчва използване на следните критерии: (1) хистологичната находка: (i) туморна дебелина над 1 mm; (ii) нодуларна форма (агресивен вариант, резистентен на химиотерапия); (iii) улцерация; (iv) митотична активност над 1 митоза/mm<sup>2</sup>; (v) лимфоваскуларна инвазия в субстанция propria; (vi) микросателити; (2) позитивни резекционни граници от предходни операции; (3) позитивна фамилна анамнеза; (4) скорост на нарастване на първична туморна лезия.

**Допълнителни прогностични рискови фактори.** Полът, първичната локализация и клиничната форма се определят като допълнителни прогностични фактори, които не са включени към системата AJCC, но се вземат предвид в редица алгоритми за определяне на прогноза. Женският пол е с по-добра прогноза, дори при пациенти с метастази в РЛВ. Локализация на КМ по крайници е свързана в по-добра прогноза от тези по трункус, глава и шия (десетгодишна преживяемост – 70% срещу 90%), без значение от туморна дебелина. Нодуларният, акралният и лигавичният меланом имат по-лоша прогноза от повърхностно-разпространяващия се и особено от лентиго меланом.

**Оценка на риск при немеланомни кожни тумори.** Рисковите фактори за базоцелуларен карцином (БЦК) и плоскоклетъчен карцином (ПКК), регистрирани от NCCN-панел за корелации с рецидиви и метастази, са показани на Табл. 1. Ако някаква високорискова черта е налице, пациентът трябва да се менажира в съответствие с насоките за лечение на висока степен на риск. Най-новата версия на стадиращата система AJCC за ПКК отразява много, но не всички от признаци, които NCCN-панелът включва, за да посочат високорискови тумори. При изследвания трябва да се извърши оценка на риск от немеланомни кожни тумори (НМКК) за определяне на плана за лечение. При ПКК пациентите трябва да бъдат прегледани и за ангажиране на лимфни възли.

**Общи рискови фактори за БЦК и ПКК.** Всички НМКК, които се развиват в област на глава и шия, са по-вероятно да рецидивират от тези, развиващи се на торс и крайници.<sup>18,19</sup> Някой ПКК, които се развиват по гениталии, лигавици и уши, също са изложени на по-голям риск от метастази. Концепцията на т.нар. високорискова

зона “маска на лицето“ датира поне от 1983 г. Критериите за локализация и размер се основават главно на 27-годишно ретроспективно проследяване, като рецидивите са значително по-често при тумори в места с висок риск с размер над 6 mm в диаметър и при тумори на места с умерен риск над 10 mm в диаметър. Тези критерии са също в съгласие с Център за медицински грижи и услуги (CMS) и Американска академия по дерматология (AAD), които дефинират високорисковите тумори, подходящи за микрографска хирургия.<sup>26</sup> Добре дефиниран рисков фактор за рецидивираща болест са зле определени клинични туморни граници и са подробно документирани в литературата.<sup>23, 24, 27</sup> Имуносупресията при органна трансплантация<sup>37</sup> и PUVA-терапията са ключов прогностичен фактор за поява на БЦК и на метастатичен ПКК в проспективно проучване на *Brantsch et al.*<sup>40</sup> Панелът на NCCN класифицира БЦК и ПКК, които се развиват при имуносупресия, като потенциално високорискови тумори.<sup>43, 44</sup> Места на предшестващо лъчелечение са рисков фактор за рецидив и метастази на първични НМКК, възникващи в територии на радиационни полета, получени преди това по повод доброкачествени лезии.<sup>45</sup> Периневралната инвазия е само в 2-6%, но определя значително повишен риск от рецидив за БЦК или ПКК и за метастази от ПКК.<sup>29</sup> Проспективно кохортно проучване на *Kyrgidis et al.*<sup>49</sup> при ПКК на глава и шия идентифицира периневрално засягане като фактор, свързан с по-ниски преживяемост без прогресия (PFS) и OS. В мета-анализ *Rowe et al.*<sup>28</sup> докладват резултати за рецидив и метастази при пациенти с добре диференциран ПКК; данните са значително по-добри от тези при пациенти с недиференцирани лезии<sup>49</sup> и са асоциирани с OS. Панелът на NCCN приема модерната тенденция за разделяне на две групи: (1) добре или умерено диференциран и (2) слабо диференциран. Ранна възраст не е фактор на риск; последни изследвания не откриват разлика нито в процент на рецидиви, нито

за наличие на агресивни хистологични подтипове при по-млади в сравнение с по-възрастни пациенти.<sup>32</sup> Хистологичните подтипове, обхванати с термина *агресивен модел на растеж*, включващ микронодуларен, инфилтративен, склерозиращ и морфеформен (или дезмопластичен) тип, са по-склонни да рецидивират от нодуларен и суперфициален ПКК. Неагресивните подтипове включват кератотичен вариант, инфундибулокистичен вариант и фиброепителиом на *Pinkus*. Подтипове на аденоиден (или акантолитичен) и аденосквамозен (или муцин-продуциращ) ПКК са маркери за повишен риск от рецидив или метастази. Друга хистологична особеност с повишена опасност е наличие на дезмоплазия; в проучвания от Германия при дезмопластичен ПКК е доказано, че представлява значително повишен риск за рецидив (в 80%) и метастази. Базосквамозните карциноми са тумори, които в една част имат хистологичен вид на БЦК, а в друг – на ПКК; данните показват, че базосквамозните карциноми имат метастатичен капацитет, който се определя от плоскоклетъчна компонента.<sup>33, 34</sup> Бързо растящ тумор е индикатор за високорисково поведение, дори за смърт.<sup>35</sup> Анализ на *Brantsch et al.*<sup>25</sup> от двадесетгодишно проспективно проучване на ПКК свързва метастатичния потенциал с дебелина на тумора над 6.0 mm (16%) (съответстващо на измерване по *Breslow* при КМ) и с инвазия в дълбока ретикуларна дерма (съответстващи на *Clark* ниво 4 или 5 при КМ), корелиращи с агресивно поведение; тези критерии са включени в Т-класификацията на най-новата версия на AJCC за ПКК<sup>36</sup>. Индивиди с имунокомпрометирано състояние или с редки генетични болести, като ксеродерма пигментозум, са с висок риск от развитие на множествен ПКК. Клиницистите се съветват да следват алгоритъма за идентифициране и управление на високорискови пациенти.

Таблица 1. Рискови фактори за локален рецидив или метастази при НМКК.

Анамнеза, физикален преглед	Нисък риск	Висок риск
Локализация /размер	Зона L под 20 mm	Зона L над 20 mm
	Зона M под 10 mm	Зона M над 10 mm
	Зона H под 6 mm	Зона H над 6 mm
Граници	Добре определени	Лошо определени
Първичен/рецидивен тумор	Първичен	Рецивиращ
Имуносупресия	-	+
Място на предшествашо лъчелечение или хронично възпаление	-	+
Бързо нарастващ тумор	-	+
Неврологична симптоматика	-	+

Патохистология		
Степен на диференциация	Добре/умерено диференциран	Ниско диференциран
Аденоиден, аденоквамозан/муцин-продуциращ или дезмопластичен субтип	-	+
Дълбочина. Дебелина или ниво по Clark	под 2 mm или 1, 2, 3	над 2 mm или 4, 5
Перинеурално или васкуларно засягане	-	+

Легенда: H-зона – „маска зона“ на лицето – централна част, клепачи, вежди, периорбитално, нос, устни, брада мандибула, пред- и задушно, уши, гениталии, стъпала и ходила; M-зона – бузи, чело, скал, врат, претибия; L-зона – трункуси, крайници

**Оценка на риск при Merkel-клетъчен кожен карцином (МКК).** През 2008 г. *Feng et al.*<sup>42,43</sup> идентифицират полиома-вирус в туморни тъкани от МКК; открива се в 43-100% от пациентските биопси, интегриран е в генома и играе роля в патогенезата и прогресията на болестта. Оттогава туморът се разделя на две форми – вирус-позитивни и вирус-негативни (с по-лоша прогноза). Туморът е непропорционално по-чест при имуносупресирани индивиди, като тези с органна трансплантация, лимфопролиферативни

злокачествени болести или HIV-инфекция, което допълнително влошава прогнозата. Стадият на болестта при диагностициране е прогностичен фактор, който се влияе от присъствие на метастази в РЛВ и/или далечни метастази<sup>45-48</sup>; средната преживяемост при пациенти с положителни РЛВ е 13 месеца срещу 40 месеца за тези с отрицателни възли. Размер на тумора над 2 cm предсказва лимфно въвлчване. Дебелината на тумора е значителен рисков фактор за петгодишна преживяемост: пациенти с тумори, по-дебели от 10 mm, имат 18% оцеляване срещу 69% при тумори, по-тънки от 10 mm.<sup>44</sup> Няколко големи обзора документират развитието в хода на проследяване на болестта след първична ексцизия: поява на локален рецидив – в 25-60% и метастатична болест

– в 18-52%. При МКК има висок процент на смъртност, която надвишава тази при КМ; общата степен на петгодишна преживяемост варира от 30% до 64%.<sup>41</sup> Локализацията на първичния тумор също е лош прогностичен фактор: в рамките на глава, шия и устни се регистрира висок процент на инвазия в кости, сухожилия и мускули, заедно с понижена преживяемост; тумори, засягащи долни крайници, са свързани с по-висока честота на локорегионарно метастазирание поради затруднена хирургична резекция и лъчелечение. Други лоши прогностични фактори са възраст над 60 години, мъжки пол и непроведено лъчелечение (по отношение на локалните рецидиви).

### В

- Препоръчва се стратификация на риск при първичен кожен меланом на нисък, среден и висок въз основа на дебелина и улцерация, а при T1 тумори – и митотичен индекс.
- Като най-значими прогностични фактори при кожни карциноми се препоръчват клинична форма, локализация и големина на тумора.
- Като най-значими прогностични фактори при *Merkel*-клетъчен карцином се препоръчва вирус-позитивност, големина и локализация на тумора.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Naeyaert JM, Brochez L. Clinical practice. Dysplastic nevi. *N Engl J Med* 2003; 349:2233-2240
2. Rigel DS, Rivers JK, Kopf AW, et al. Dysplastic nevi. Markers for increased risk for melanoma. *Cancer* 1989; 63: 386-389
3. Ivry GB, Ogle CA, Shim EK. Role of sun exposure in melanoma. *Dermatol Surg* 2006; 32: 481-492
4. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2004; 351: 998-1012
5. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6199-6206
6. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4340-4346
7. Edge SB, Carducci M, Byrd DR, eds. AJCC Cancer Staging Manual (ed 7). New York: Springer-Verlag New York, LLC 2009
8. Barnhill RL, Katzen J, Spatz A, et al. The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol* 2005; 32: 268-273



9. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JE, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer* 2003; 97: 1488-1498
10. Francken AB, Shaw HM, Thompson JE, et al. The prognostic importance of tumor mitotic rate confirmed in 1317 patients with primary cutaneous melanoma and long follow-up. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 426-433
11. Gimotty PA, Elder DE, Fraker DL, et al. Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1129-1134
12. Thompson JE, Soong SJ, Balch CM, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol* 2011 29:2199-2205
13. Paek SC, Griffith KA, Johnson TM, et al. The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer* 2007 109: 100-108
14. Sondak VK, Taylor JM, Sabel MS, et al. Mitotic rate and younger age are predictors of sentinel lymph node positivity: lessons learned from the generation of a probabilistic model. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 247-258
15. Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 1032-1047
16. Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, et al. Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 579-586
17. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3622-3634
18. Haas AF. Features associated with metastasis (squamous cell carcinoma). In: Miller SJ, Maloney ME, eds. Cutaneous Oncology Pathophysiology, diagnosis, and management. Malden, MA: Blackwell Science; 1998: 500-505
19. Swanson NA. Mohs surgery. Technique, indications, applications, and the future. *Arch Dermatol* 1983; 119: 761-773
20. Swanson NA, Johnson TM. Management of basal and squamous cell carcinoma. In: Cummings C, ed. Otolaryngology Head and Neck Surgery. New York: Mosby Yearbook; 1998: 486-501
21. Clayman GL, Lee JJ, Holsinger FC, et al. Mortality risk from squamous cell skin cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 759-765
22. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 976-990
23. Randle HW. Basal cell carcinoma. Identification and treatment of the high-risk patient. *Dermatol Surg* 1996; 22: 255-261
24. Rieger KE, Linos E, Egbert BM, Swetter SM. Recurrence rates associated with incompletely excised low-risk nonmelanoma skin cancer. *J Cutan Pathol* 2010; 37: 59-67
25. Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 713-720
26. Centers for Medicare and Medicaid Services. Billing and Coding Guidelines for Mohs Micrographic Surgery (Document ID: L30713, 07/16/2010)
27. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 315-328
28. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003; 348: 1681-1691
29. Brodland DG. Features associated with metastasis (basal cell carcinoma). In: Miller SJ, Maloney ME, eds. Cutaneous Oncology Pathophysiology, diagnosis, and management. Malden, MA: Blackwell Science; 1998: 657-663

30. Miller SJ. Biology of basal cell carcinoma (Part II). *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 161-175
31. Kyrgidis A, Tzellos TG, Kechagias N, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck: risk factors of overall and recurrence-free survival. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1563-1572
32. Milroy CJ, Horlock N, Wilson GD, Sanders R. Aggressive basal cell carcinoma in young patients: fact or fiction? *Br J Plast Surg* 2000; 53: 393-396
33. Costantino D, Lowe L, Brown DL. Basosquamous carcinoma-an under-recognized, high-risk cutaneous neoplasm: case study and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006; 59: 424-428
34. Garcia C, Poletti E, Crowson AN. Basosquamous carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 137-143
35. Fitzpatrick PJ, Harwood AA. Acute epithelioma--an aggressive squamous cell carcinoma of the skin. *Am J Clin Oncol* 1985; 8: 468-471
36. Jambusaria-Pahlajani A, Kanetsky PA, Karia PS, et al. Evaluation of AJCC tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma and a proposed alternative tumor staging system. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 402-410
37. Practice Guidelines in Oncology NCCN Basal Cell and Squamous Cell skin Cancers, v2, 2014. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
38. Practice Guidelines in Oncology NCCN Merkel Cell Carcinoma, v1, 2015. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
39. Germany Guidelines in Oncology MELANOMA, v2, 2015
40. Practice Guidelines in Oncology Melanoma, v2, 2014
41. Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, et al. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 751-761
42. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008; 319: 1096-1100
43. Amber K, McLeod MP, Nouri K. The Merkel cell polyomavirus and its involvement in Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2013; 39: 232-238
44. Andea AA, Coit DG, Amin B, Busam KJ. Merkel cell carcinoma: histologic features and prognosis. *Cancer* 2008; 113: 2549-2558
45. Kokoska ER, Kokoska MS, Collins BT, et al. Early aggressive treatment for Merkel cell carcinoma improves outcome. *Am J Surg* 1997; 174: 688-693
46. Ott MJ, Tanabe KK, Gadd MA, et al. Multimodality management of Merkel cell carcinoma. *Arch Surg* 1999; 134: 388-392
47. Pitale M, Sessions RB, Husain S. An analysis of prognostic factors in cutaneous neuroendocrine carcinoma. *Laryngoscope* 1992; 102: 244-249
48. Skelton HG, Smith KJ, Hitchcock CL, et al. Merkel cell carcinoma: analysis of clinical, histologic, and immunohistologic features of 132 cases with relation to survival. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 734-739
49. Kosary CL, Altekruze SF, Ruhl J, et al. Clinical and prognostic factors for melanoma of the skin using SEER registries: collaborative stage data collection system, version 1 and version 2. *Cancer* 2014; 120 (Suppl 23): 3807-3814
50. Walton RG, Kim J, Velasco C, Swetter SM. Tumor volume: an adjunct prognostic factor in cutaneous melanoma. *Cutis* 2014; 94 (5): 226-230
51. Mehra T, Grozinger G, Mann S, et al. Primary localization and tumor thickness as prognostic factors of survival in patients with mucosal melanoma. *PLoS One*. 2014 Nov 10; 9(11): e112535. Doi:10.1371/journal.pone.0112535. eCollection 2014
52. Schoenewolf NL, Belloni B, Simcock M, et al. Clinical implications of distinct metastasizing preferences of different melanoma subtypes. *Eur J Dermatol* 2014; 24: 236-241

**3**

**Стадиране**

**3**



**3.1. TNM-СТАДИРАНЕ НА КОЖЕН МЕЛАНОМ, БАЗОЦЕЛУЛАРЕН, ПЛОСКОКЛЕТЪЧЕН И MERKEL-КЛЕТЪЧЕН КОЖЕН КАРЦИНОМ**  
*Надя Димитрова, Гергана Шаламанова***Кожен меланом<sup>1</sup>****Първичен тумор (T)**

**T<sub>x</sub>** – първичният тумор не може да бъде оценен (напр. при кюретиран или силно регресирал меланом)

**T<sub>0</sub>** – няма доказателства за първичен тумор

**T<sub>is</sub>** – меланом *in situ*

**T<sub>1</sub>** – меланом с дебелина 1.0 mm или по-малко

**T<sub>1a</sub>** – без разязвяване и брой митози < 1/mm<sup>2</sup>, *Clark*\* нива II или III<sup>2</sup>

**T<sub>1b</sub>** – с разязвяване или брой митози ≥ 1/mm<sup>2</sup>, *Clark*\* нива IV или V<sup>2</sup>

**T<sub>2</sub>** – меланом с дебелина от 1.01 до 2.0 mm

**T<sub>2a</sub>** – без разязвяване

**T<sub>2b</sub>** – с разязвяване

**T<sub>3</sub>** – меланом с дебелина от 2.01 до 4.0 mm

**T<sub>3a</sub>** – без разязвяване

**T<sub>3b</sub>** – с разязвяване

**T<sub>4</sub>** – меланом с дебелина повече от 4.0 mm

**T<sub>4a</sub>** – без разязвяване

**T<sub>4b</sub>** – с разязвяване

\*Първоначално са съществували различия между AJCC и UICC относно подразделението на категорията pT1 в TNM7; тези различия са отстранени впоследствие и понастоящем AJCC и UICC следват подразделението, предложено от AJCC, основано на разязвяване и брой митози; ако броят митози не може да бъде точно определен, може да се използват *Clark* нива<sup>7</sup>

**Регионални лимфни възли (N)**

**N<sub>x</sub>** – регионални лимфни възли не могат да бъдат оценени (напр. предварително отстранени по други причини)

**N<sub>0</sub>** – не са открити метастази в регионални лимфни възли

**N<sub>1</sub>** – метастази в 1 регионален лимфен възел

## ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МЕЛАНОМ

Клинично ръководство, основано на доказателства

НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД



**N1a** – микрометастази\*

**N1b** – макрометастази\*\*

**N2** – метастази в 2-3 регионални лимфни възела

**N2a** – микрометастази\*

**N2b** – макрометастази\*\*

**N2c** – интралимфатични метастази (в транзит или сателити)\*\*\*, без метастатични регионални лимфни възли

**N3** – метастази в 4 или повече регионални лимфни възела, или сраснали лимфни възли, или интралимфатични метастази (в транзит или сателити) с метастатични лимфни възли

\*микрометастазите са диагностицирани след биопсия на сентинелни лимфни възли и цялостна лимфаденектомия (ако е извършена)

\*\*макрометастазите се определят като клинично открити метастази в лимфни възли, потвърдени чрез терапевтична лимфаденектомия или когато метастазите в лимфните възли се демонстрират с макроскопски видимо екстракапсулно разпространение

\*\*\*сателити са туморни гнезда или възли (макро- или микроскопични) на разстояние до 2 cm от първичния тумор; метастази в *транзит* ангажират кожа или подкожие на повече от 2 cm от първичния тумор, но не отвъд регионални лимфни възли<sup>2</sup>

### Далечни метастази (M)

**M0** – няма открити доказателства за далечни метастази

**M1a** – далечни метастази в кожа, подкожие или далечни лимфни възли, нормални стойности на серумна лактат-дехидрогеназа (LDH)

**M1b** – метастази в бял дроб, нормални стойности на серумна LDH

**M1c** – метастази в други висцерални органи с нормални стойности на серумна LDH или всякакви далечни метастази с повишени стойности на серумна LDH

Анатомичен стадий/прогностични групи							
Клиничен стадий*				Патоанатомичен стадий**			
Стадий 0	Tis	N0	M0	Стадий 0	Tis	N0	M0
Стадий IA	T1a	N0	M0	Стадий IA	T1a	N0	M0
Стадий IB	T1b	N0	M0	Стадий IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
Стадий IIA	T2b	N0	M0	Стадий IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
Стадий IIB	T3b	N0	M0	Стадий IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0

Стадий IIC	T4b	N0	M0	Стадий IIC	T4b	N0	M0
Стадий III	всяко T	≥ N1	M0	Стадий IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				Стадий IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
				Стадий IIIC	T1-4a	N2c	M0
					T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
				Стадий IIIC	T1-4b	N2c	M0
					всяко T	N3	M0
Стадий IV	всяко T	всяко N	M1	Стадий IV	всяко T	всяко N	M1

\*клиничното стадиране включва микростадиране на първичен меланом и клинична/рентгенологична оценка на метастази; според установената практика то се извършва след пълна ексцизия на първичния меланом с клинична оценка за регионални и далечни метастази

\*\*патоанатомичното стадиране включва микростадиране на първичен меланом и информация от патолог за регионални лимфни възли след частична или пълна лимфаденектомия; патоанатомичните стадии 0 и IA са изключение – при тях не се изисква патоанатомична оценка на лимфни възли

**Степен на хистологична диференциация (G)**

Не се използва при стадиране на кожен меланом

**Плоскоклетъчен и други кожни карциноми<sup>3</sup>**

**Първичен тумор\* (T)**

Tx – първичният тумор не може да бъде оценен

T0 – няма доказателства за първичен тумор

Tis – карцином *in situ*

T1 – тумор с размер 2 cm или по-малко в най-големия си диаметър с по-малко от две високорискови характеристики\*\*

T2 – тумор, по-голям от 2 cm в най-големия си диаметър или тумор с всякакъв размер, с две или повече високорискови характеристики\*\*

T3 – тумор с инвазия в максила, мандибула, орбита или темпорална кост

T4 – тумор с инвазия в скелет (аксиален или апендикуларен) или перинеурална инвазия на черепна основа

\*с изключение на кожен плоскоклетъчен карцином на клепач

\*\*високорискови характеристики при стадиране на първичен тумор (T):

## ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МЕЛАНОМ

Клинично ръководство, основано на доказателства

## НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД



дълбочина/инвазия	> 2 mm дебелина <i>Clark</i> ниво $\geq$ IV перинеурална инвазия лимфоваскуларна инвазия <sup>4</sup>
анатомично разположение	първична локализация – ухо първична локализация – устна без окосмяване
диференциация	ниско диференциран или недиференциран

### Регионални лимфни възли (N)

**N<sub>x</sub>** – регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени

**N<sub>0</sub>** – няма метастази в регионалните лимфни възли

**N<sub>1</sub>** – метастаза в единичен ипсилатерален лимфен възел с размер 3 cm или по-малко в най-големия диаметър

**N<sub>2</sub>** – метастаза в единичен ипсилатерален лимфен възел с размер повече от 3 cm, но по-малко от 6 cm в най-големия си диаметър; или метастази в множество ипсилатерални лимфни възли, никоя от които не е по-голяма от 6 cm; или метастази в билатерални или контралатерални лимфни възли, никоя от които не е по-голяма от 6 cm

**N<sub>2a</sub>** – метастаза в единичен ипсилатерален лимфен възел с размер повече от 3 cm, но по-малко от 6 cm в най-големия си диаметър

**N<sub>2b</sub>** – метастази в множество ипсилатерални лимфни възли, никоя от които не е по-голяма от 6 cm

**N<sub>2c</sub>** – метастази в билатерални или контралатерални лимфни възли, никоя от които не е по-голяма от 6 cm

**N<sub>3</sub>** – метастаза в лимфен възел, по-голяма от 6 cm в най-големия си размер

### Далечни метастази (M)

**M<sub>0</sub>** – няма далечни метастази

**M<sub>1</sub>** – има далечни метастази

### Анатомичен стадий/прогностични групи\*

Стадий 0	Tis	N0	M0
Стадий I	T1	N0	M0
Стадий II	T2	N0	M0



Стадий III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Стадий IV	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	всяко T	N3	M0
	T4	всяко N	M0
	всяко T	всяко N	M1

\*Определенията за клиничен (cTNM) и патологоанатомичен (pTNM) стадий са еднакви

**Степен на хистологична диференциация (G)**

- Gx – не може да бъде оценена
- G1 – високо диференцирани тумори
- G2 – умерено диференцирани тумори
- G3 – ниско диференцирани тумори
- G4 – недиференцирани тумори

**Merkel-клетъчен кожен карцином<sup>5</sup>**

**Първичен тумор (T)**

- Tx – първичният тумор не може да бъде оценен
- T0 – няма доказателства за първичен тумор (напр. засягане на лимфни възли или наличие на далечни метастази, без съответен първичен тумор)
- Tis – първичен тумор *in situ*
- T1 – тумор с размер  $\leq 2$  cm
- T2 – тумор с размер  $> 2$  cm, но  $\leq 5$  cm
- T3 – тумор с размер над 5 cm
- T4 – първичният тумор инвазира кости, мускули, фасция или хрущял

**Регионални лимфни възли (N)**

- Nx – регионални лимфни възли не могат да бъдат оценени
- N0 – няма метастази в регионални лимфни възли
- cN0 – негативни лимфни възли при клиничен преглед\* (не е извършено патологоанатомично изследване на лимфни възли)
- pN0 – негативни лимфни възли при патологоанатомично изследване
- N1 – метастази в регионални лимфни възли
- N1a – микрометастази\*\* (клинично неоткриваеми: cN0+pN1)<sup>6</sup>

## ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МЕЛАНОМ

Клинично ръководство, основано на доказателства

НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД



**N1b** – макрометастази\*\*\* (клинично откриваеми: cN1+pN1)<sup>6</sup>

**N2** – метастази в *транзит*\*\*\*\*

\*диагностицирането на болестта, засягаща лимфните възли, с клиничен преглед включва оглед, палпация и/или образно изследване

\*\*микрометастази се диагностицират след сентинелна или елективна лимфаденектомия

\*\*\*макрометастази са откриваемите при клиничен преглед метастази в лимфни възли, доказани чрез терапевтична лимфаденектомия или тънкоиглена биопсия

\*\*\*\*метастази в *транзит*: тумор, различен от първичната лезия и локализиран (1) между първична лезия и дрениращи регионални лимфни възли или (2) дистално от първичната лезия

### Далечни метастази (M)

**M0** – няма далечни метастази

**M1** – метастази отвъд регионални лимфни възли

**M1a** – метастази в кожа, подкожни тъкани или далечни лимфни възли

**M1b** – метастази в бял дроб

**M1c** – метастази в останали вътрешни органи.

Анатомичен стадий/прогностични групи			
Стадий 0	Tis	N0	M0
Стадий IA	T1	pN0	M0
Стадий IB	T1	cN0	M0
Стадий IIA	T2/3	pN0	M0
Стадий IIB	T2/3	cN0	M0
Стадий IIC	T4	N0	M0
Стадий IIIA	всяко T	N1a	M0
Стадий IIIB	всяко T	N1b/N2	M0
Стадий IV	всяко T	всяко N	M1

### Степен на хистологична диференциация (G)

Не се използва при стадирането на *Merkel*-клетъчен кожен карцином

## A

За стадиране на кожен меланом, плоскоклетъчен и други кожни карциноми, и *Merkel*-клетъчен кожен карцином се препоръчва Седма ревизия на TNM-класификацията на UICC (2009) и AJCC (2010).



- *Правилното стадиране на пациентите определя избора на лечение и прогнозата за развитие на болестта.*
- *Първоначално съществуващите различия между AJCC и UICC за подразделението на категорията pT1 в TNM7 са отстранени и понастоящем AJCC и UICC следват подразделението, предложено от AJCC, основано на разявяване и брой митози; ако броят митози не може да бъде точно определен, може да се използват Clark-нива.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Melanoma of the skin. In: Edge SB, Byrd D, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds.). AJCC Cancer Staging Handbook from the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition. American Joint Committee on Cancer 2010; 387-415
2. Malignant Melanoma of Skin. In: Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. (eds.). TNM Classification of Malignant Tumours. Seventh Edition. *UICC* 2009; 172-176
3. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Other Cutaneous Carcinomas. In: Edge SB, Byrd D, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds.). AJCC Cancer Staging Handbook from the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition. American Joint Committee on Cancer 2010; 359-376
4. Carcinoma of Skin. In: Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. (eds.). TNM Classification of Malignant Tumours. Seventh Edition. *UICC* 2009; 165-168
5. Merkel Cell Carcinoma. In: Edge SB, Byrd D, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds.). AJCC Cancer Staging Handbook from the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition. American Joint Committee on Cancer 2010; 377-396
6. Merkel Cell Carcinoma of Skin. In: Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. (eds.). TNM Classification of Malignant Tumours. Seventh Edition. *UICC* 2009; 177-180
7. Sobin LH, Compton CC. TNM Seventh Edition: What's New, What's Changed. *Cancer* 2010; 116 (22): 5336-5339

**3.2. ОЦЕНКА НА ОБЩО СЪСТОЯНИЕ (ПЪРФОРМАНС СТАТУС)***Димитър Калев, Красимир Койнов*

Пърформанс статусът (performance status, PS) е измерване на функционалното състояние на пациента в условията на ежедневната му дейност за даден момент от време. На практика PS представлява количествена оценка на общо състояние и дееспособност, включваща физически, психологически, емоционални, духовни и социални аспекти, повлияни от опита, вярата и възприятията на индивида.<sup>1</sup>

Въз основа на стойността на PS се определя дали пациентът е показан за противотуморно лекарствено лечение, дали е необходима корекция на дозата, какъв трябва да бъде обемът на палиативни грижи, а в клинични проучвания служи за мярка на качеството на живот.

Показателят е въведен в средата на XX век с цел да се прогнозира преживяемостта на пациента. Най-често използваните международни скали за PS са тези на *Karnofsky*<sup>2-4</sup> и *ECOG/WHO/Zubrod*.<sup>5,6</sup>

*Скала на Karnofsky*

- 100% – нормално състояние, без оплаквания, без белези на болест
- 90% – възможност за нормална активност, няколко симптома или белези на болест
- 80% – нормална активност с известна трудност, симптоми и белези на болест
- 70% – може да се грижи за себе си, невъзможност за нормална активност или труд
- 60% – нуждае се от малко помощ, може да извършва по-голяма част от грижите за себе си

- 50% – нуждае се често от помощ, нуждае се често от медицински грижи
- 40% – неспособен, нуждае се от специални грижи и помощ
- 30% – крайно неспособен, показан за хоспитализация, но без риск за живота
- 20% – тежко болен, спешна нужда от хоспитализация, нуждае се от поддържащи мерки или лечение
- 10% – морибунден, бързо прогресиращи процеси на фатална болест
- 0% – смърт.

*Скала на ECOG/WHO/Zubrod*

- 0 – без симптоми (напълно активен, може да извършва всички дейности от преди разболяването без ограничения)
- 1 – със симптоми, но напълно амбулаторен (ограничения във физическа активност, но възможност за извършване на лека работа, например лека домашна дейност или работа в офис)
- 2 – със симптоми, < 50% от деня прекарва на легло (амбулаторен, възможност да се грижи изцяло за себе си, но невъзможност за каквато и да е трудова дейност)
- 3 – със симптоми, > 50% от деня прекарва на легло, но не е прикован към него (възможност само за ограничени грижи за себе си)
- 4 – прикован към леглото (напълно неспособен, невъзможност да се грижи за себе си, напълно прикован към леглото или стола)
- 5 – смърт.

Валидирано сравнение между скалите на *Karnofsky* и *ECOG/WHO/Zubrod* е проведено в голяма група пациенти<sup>7</sup>:

ECOG 0 е равно на *Karnofsky* 100; 90–100

ECOG 1 е равно на *Karnofsky* 80–90; 70–80

ECOG 2 е равно на *Karnofsky* 60–70; 50–60

ECOG 3 е равно на *Karnofsky* 40–50; 30–40

ECOG 4 е равно на *Karnofsky* 20–30; 10–20

### A

- Скалите за пърформанс статус по *Karnofsky* и/или *ECOG/WHO* се препоръчват за оценка на развитието на болестта и отражението ѝ върху ежедневната дееспособност на болните.
- Количествена оценка на пърформанс статус се препоръчва като критерий за избор на терапевтично поведение и за прогноза.



При всички пациенти с кожен меланом, базоцелуларен, плоскоклетъчен и *Merkel*-клетъчен кожен карцином задължително се извършва оценка на пърформанс статус по скали на *Karnofsky* и/или *ECOG*.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Testa M, Simonson D. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Eng J Med* 1996; 334 (13): 835-840
2. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM (Ed), Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia Univ Press 1949. Page 196
3. Yates J, et al. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer* 1980; 48 (8): 2220-2224
4. Schag CC, et al. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol* 1984; 2 (3): 187-193
5. Zubrod C, et al. Cancer-appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: thiophosphamide. *J Chronic Dis* 1960; 11: 7-33
6. Oken MM, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5 (6): 649-655
7. Buccheri G, et al. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 1996; 32A (7): 1135-1141



## 4 Хирургично поведение





#### 4.1. ШИРОКА ЕКСЦИЗИЯ

*Красимир Киров, Мария Балабанова, Петя Пеева*

Радикалното лечение при кожни тумори е хирургическо – широка ексцизия (ШЕ) с осигурителна зона, съобразена изключително с вида на тумора. Целта е да се постигне максимален локален контрол на болестта. За добри резултати ШЕ трябва да бъде последвана с постоперативна оценка на резекционните граници – РОМА (post-operative margin assessment).

**Кожен меланом (КМ).** През 1907 г. обемът на ШЕ (5 cm осигурителна зона) беше определен от *William Handley* на базата на хистологично изследване на тъкани около КМ. Атипични меланоцити могат да се открият до 5 cm около първичния тумор.<sup>1</sup> Този обем на ШЕ беше приеман в продължение на 70 години. През 70-те години на ХХ век *Umberto Veronesi* от Национален онкологичен институт, Милано, започна проучвания, ревизиращи наложените правила в онкохирургията с т.нар. органосъхраняващи операции при карцином на гърда. През 80-те години на ХХ век започна и първото проучване за уточняване на обема на ШЕ при КМ (2 срещу 3 cm), като резултати бяха съобщени още през 1988 г.<sup>2</sup> Окончателните резултати на шест клинични проучвания при различна дебелина на тумор и различна осигурителна зона с продължителен период на наблюдение са съобщавани до 2011 г.<sup>3</sup> Установи се, че обемът на осигурителна зона не оказва влияние на общата преживяемост, въпреки малката вероятност за повишение на риска от локални рецидиви.<sup>2-7</sup> Препоръчва-

ният обем на осигурителна зона на околна кожа зависи от туморна дебелина и стадий: (1) при Tis – 5-10 mm (категория 1); (2) при T1 (< 1 mm) – 10 mm (категория 1); (3) при T2 (1-2 mm) – 10-20 mm (категория 1); (4) при T 3-4 (> 2 mm) – 20 mm (категория 1).

По отношение на дълбочина на ШЕ е приета за граница дълбоката мускулна фасция. Това е проблем за туморни локализации с необособена фасция – лице и акри (пръсти, длани, стъпала). Дълбочината на ШЕ остава на преценка на хирурга, но с препоръка да бъде максимално дълбока. При субунгвални и акрални меланоми ампутация се препоръчва при инвазивни тумори.

Проблематичен вид КМ е лентигинозният, локализиран на лице. Независимо дали е Tis, или инвазивен, периферната му част обикновено е с пейджетоидно разпространение по базална мембрана извън видимия тумор. Това са случаи, когато може да се появят „истински“ рецидиви. При ексцизия по *Mohs* на 5 mm се постига радикалност в 87%, а на 9 mm – в 98%. Така оптималната граница се определя между 5-10 mm по преценка на хирурга.<sup>8,9</sup>

Локалният рецидив има силно влияние върху пет- и десетгодишната преживяемост.<sup>4</sup> Честотата му не зависи от обема на ШЕ – 0.4% при осигурителна зона 2 cm срещу 0.9% при 4 cm. Рискът, обаче, достоверно се повишава от анатомичната локализация на тумора и от наличието на улцерация. Най-чести са КМ на глава и шия – 9.4% ( $p = 0.01$ ), следвани от долни крайници – 5.3%, тяло – 3.1% и горни крайници – 1.1%. Улцерацията достоверно повишава риска от рецидив от 1.1% на 6.6% ( $p = 0.0001$ ).<sup>4</sup> Като локален рецидив се определя поява на тумор до 2 cm от оперативния цикатрикс. Терминът е дискутабилен, тъй като на хистологичен препарат от група клетки с общ размер > 0.05 mm и отделена от основния тумор със съединителна тъкан > 0.3 mm се приема за микросателит. При

ШЕ на > 1 cm следоперативната поява на локален тумор може да се приеме за сателит, което би стадирано тумора N2c. Честотата на сателитни и метастази в транзит зависи също от дебелината на тумора, улцерацията и локализацията на КМ, в същия ред като на локален рецидив.<sup>5</sup>

**Merkel-клетъчен кожен карцином (МКК).** Туморът метастазира като КМ – с възможни сателитни и метастази в транзит. Тази туморна биология определя и изисквания към дефинитивната ШЕ като при КМ. Прието е ШЕ да е с осигурителна зона, зависимо от диаметъра на тумора – 1 cm при T1 и 2 cm при T2-4, а в дълбочина – до дълбока мускулна фасция. За пощадящи ШЕ, напр. на лице, подходяща е микрографска хирургия по *Mohs*. Точката на прогностично пречупване за поява на локорегионални рецидиви е диаметър на тумора 2 cm.<sup>10</sup>

**Немеланомни кожни карциноми.** Плоскоклетъчният (ПКК) и особено базоцелуларният (БЦК) карцином са с нисък метастатичен потенциал. Съществува, обаче, риск от локален рецидив, особено при лошо ограничени тумори (напр. склеродермиформен базалиом), подебели от 2 mm или с диаметър над 2 cm в зона *L* (low risk), 10 mm в *M* (medium risk) и 6 mm в *H* (high risk). Приетата осигурителна зона е 4 mm, обаче при рискови групи се предпочита 7 mm. При всички ексцизии е наложително да се извършва РОМА. При тумори с локализация, предполагаща щадящ подход, за предпочитане е микрографската хирургията по *Mohs*. При наличие на инфилтрация в резекционна линия при РОМА се налага реексцизия на туморно ложе. Поради това при съмнителни за радикалност операции не се препоръчва затваряне на кожния дефект с ротационни ламба. Метод на избор е първичният линейрен шев, свободна кожна пластика или вторично заздравяване на дефекта.<sup>11,12</sup>

**A**

- За хирургично лечение на кожен меланом се препоръчва ширина на осигурителна зона от 1 или 2 cm в зависимост от туморната дебелина.
- При широка ексцизия на *Merkel*-клетъчен кожен карцином се препоръчва ширина на осигурителната зона от 1 или 2 cm в зависимост от външния размер.
- При широка ексцизия на немеланомни кожни тумори се препоръчва ширина на осигурителна зона от 4 или 7 mm според нивото на риск.

**C**

При широка ексцизия на кожен меланом и *Merkel*-клетъчен кожен карцином се препоръчва дълбочина на ексцизия до дълбоката мускулна фасция или по преценка на хирурга.



При локализации, свързани с повишен риск от локален рецидив (лице, ръце), хирургът трябва да изпрати отделно резекционни линии за допълнително хистологично изследване.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Handley WS, The pathology of the melanotic growth in relation to the operative treatment. *Lancet* 1907; 1: 927-933, 996-1003
2. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, Balch C. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* 1988; 318( 18): 1159-1162
3. Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, Gullestad HP. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378 (9803): 1635-1642
4. Balch CM<sup>1</sup>, Soong SJ, Smith T; Investigators from the Intergroup Melanoma Surgical Trial. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (2): 101-108
5. Balch CM, Gershenwald JE, Seng-jaw Soong. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *JCO* 2009; 27 (36): 6199-6206
6. Pflugfelder A, Corina Kochs, Andreas Blum, et al. Malignant Melanoma S3- Guideline: Diagnosis, Therapy and Follow-up of Melanoma. *JDDG* 2013; 11(6): 1-116
7. Melanoma, v3.2015. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
8. Kunishige JH, Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for melanoma in situ. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66 (3): 438-444
9. Walling HW, Scupham RK, Bean AK, Ceilley RI. Staged excision versus Mohs micrographic surgery for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57 (4): 659-664
10. Merkel Cell Carcinoma, v2.2015. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
11. Basal Cell Skin Cancer, v1.2015. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
12. Squamous Cell Skin Cancer, v1.2015. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)

#### 4.2. МИКРОГРАФСКА ХИРУРГИЯ ПО MOHS

*Мариана Замир, Екатерина Пейчева*

Микрографската хирургична техника за отстраняване на кожни тумори е създадена от *F. Mohs*, специалист по обща хирургия от Мадисън, Висконсин. От въвеждането си през 40-те години на миналия век до днес техниката е претърпяла значителна промяна. Преминаването от химиохирургия на *in vivo* фиксация на туморна тъкан посредством цинково хлоридна паста, характеризираща се с времеемкост и продължителен възстановителен период, към революционната пряснотъканна техника, практикувана към днешна дата, методът бележи поврат в разбирането и утилизацията на тази хирургична модалност и прави възможно широкото ѝ приемане и практикуване.

**Характеристика на метода.** Микрографската хирургия по *Mohs* (MMS) е уникална техника за отстраняване на патологични процеси, нарастващи и разпространяващи се чрез периферно прорастане (*contiguous extension*). Немеланомните кожни карциноми (НМКК), базоцелуларен (БЦК) и плоскоклетъчен (ПКК), са типични представители на този вид процеси. За тях е характерен локален растеж в непосредствена близост до първичен тумор, наличие на незасегнати участъци (*skip areas*) в туморно легло е рядка находка, а метастазирание е по-скоро изключение; въпреки това, могат да демонстрират агресивно биологично поведение и да рецидивират. Поради тази специфика най-често отстранявани чрез MMS са НМКК с цел да се предотврати резидуален малигнен фокус, който би довел до локален рецидив.<sup>1-3</sup> Известно е, че при стандартна обработка на хистологична проба от фузиформена ексцизия се представят по-малко от 1.0% от хирургичните ръбове, независимо от използвания вид секционирание.<sup>4-6</sup> Дори при прибягване към *breadloafing* техника или прилагане на последователни серийни сре-

зове съществува вероятност да бъдат пропуснати периферни туморни разклонения, прорастащи аналогично на коренова система на дърво. Интраоперативен анализ на вертикално секционирана замразена тъкан е възможна алтернатива, но даже и в този случай не се достига до пълно представяне на хирургичните ръбове на хистологичните срезове. Микрографската хирургия по *Mohs* е единствена техника, при която се постига микроскопски контрол върху 100% от ръбовете. Уникалността на метода се състои във внимателно маркиране на хистологичния препарат при отстраняването му и хоризонталното му секционирание за осъществяване на точен топографски и микроскопски анализ на хирургичните ръбове по цялото им протежение. Цел е пълно отстраняване на тумора едновременно с максимално запазване на здравата тъкан и функцията ѝ.<sup>4,7-13</sup> Ключов момент за правилното разбиране и оценка на тази техника е концепцията *one brain*, заложен в основата ѝ и отговорна за неоспоримата ѝ терапевтична стойност: оперираният дерматохирург, отстраняващ тумора, е и патолог, който изследва хистологичния препарат, елиминирайки по този начин възможността за комуникативна грешка, присъща на мултидисциплинарните терапевтични екипи.<sup>14</sup> От друга страна, описаната процедура е времеемка, всеки етап отнема 5-30 минути, обработката и оценката на хистологичните срезове траят допълнително между 15 минути и няколко часа според големината и сложността на препарата. За правилно упражняване на техниката се изисква специално обучение и познания както на дерматохирурга, така и на асистирания лабораторен и сестрински персонал. За определени хистологични подвидове тумори (напр. недиференциран и вретеновидноклетъчен ПКК) замразените срезове не са оптимална секционна техника и интерпретацията им понякога е трудна и неточна.<sup>15</sup>

**Индикации.** Микрографската хирургия по *Mohs* е средство на избор за лечение на рецидивирални НМКК.<sup>8,16-19</sup> Друг сценарий, който изисква избор за MMS, е тумор с кли-

нично трудно определими граници. Тумори в рискови зони с висок процент на местни рецидиви след конвенционална ексцизия, както и такива с агресивно биологично поведение и бърз растеж, особено при имunosупресирани пациенти, също подлежат на отстраняване с MMS.<sup>8, 10, 17-19</sup> Методът е показан и при тумори, демонстриращи периневрално или периваскуларно засягане, с голям начален диаметър (> 2 cm) или възникващи върху облъчван в миналото кожен участък, както и за остатъчни тумори след непълно отстраняване.<sup>19</sup> Също би следвало да се разгледа като терапевтична възможност за всеки тумор, обхващащ кожни зони, където максималното запазване на здрава тъкан е от важно значение (пръсти, гениталии и др.) или са естетично чувствителни.<sup>20</sup>

Микрографската хирургия по *Mohs* може да бъде използвана и за отстраняване на други видове кожни тумори, като лентиго малигна, *Merkel*-клетъчен карцином, дерматофибросаркома протуберанс и себацеен карцином.<sup>21-24</sup> Важно е да се отбележи, че идентифицирането на атипични клетки, формиращи тези редки тумори, често е трудно и неточно при използване на замразени срезове, без възможност за специални оцветявания; затова нерядко се прибегва до „комбиниран“ подход: MMS се прилага до достигане на чисти резекционни ръбове чрез замразени срезове с последващо отстраняване на допълнителен тъканен слой, който се използва за приготвяне на постоянни парафинови срезове за окончателно потвърждаване на цялостна безостатъчната резекция.

**В**

- Микрографска хирургия по *Mohs* се препоръчва като средство на избор за лечение на рецидивирани немеланомни кожни тумори с определени локализации.
- Микрографска хирургия по *Mohs* не се препоръчва при определени хистологични туморни подвидове, когато замразените срезове не са оптимална секционна техника и интерпретацията им е трудна и неточна.

**С**

Микрографска хирургия по *Mohs* се препоръчва при следните високорискови кожни тумори и при определни локализации: (1) високорискови хистологични подтипове с периневрална или съдова инвазия, (2) с агресивно биологично поведение, (3) с голям начален диаметър (> 2 cm), (4) с клинично трудно определими граници, (5) възникващи върху облъчван в миналото кожен участък, (6) остатъчни тумори след непълно отстраняване, (7) фиксирани към подлежащи структури, (8) обхващащи кожни зони, където максималното запазване на здрава тъкан е от важно значение (лице, пръсти, гениталии) или са естетично чувствителни, (9) при имunosупресирани пациенти.



- **Микрографската хирургия по Mohs е терапевтична възможност за поведение при кожни тумори от различен вид.**
- **За правилното упражняване на техниката се изисква специално обучение и познания както на дерматохирурга, така и на асистирация лабораторен и сестрински персонал.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Finley EM, Ratz JL. Mohs micrographic surgery. In: Ratz JL, editor. Textbook of Dermatologic Surgery. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1998; 417-438
2. Dinehart SM, Pollack SV. Mohs micrographic surgery for skin cancer. *Cancer Treat Rev* 1989; 16: 257-265
3. Berlin J, Katz KH, Helm KF et al. The significance of tumor persistence after incomplete excision of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 549-553
4. Abide JM, Nahai F, Bennett RG. The meaning of surgical margins. *Plast Reconstr Surg* 1984; 73( 3): 492-497
5. Zitelli JA, Mohs FE, Larson P et al. Mohs micrographic surgery for melanoma. *Dermatol Clin* 1989; 7: 833-843
6. Zitelli JA, Moy RL, Abel E. The reliability of frozen section in the evaluation of surgical margins for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 79-97
7. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26 (6): 976-990
8. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15 (4): 424-431
9. Smeets NW, Kuijpers DI, Nelemans P, Ostertag JU, Verhaegh ME, Krekels GA et al. Mohs' micrographic surgery for treatment of basal cell carcinoma of the face-results of a retrospective study and review of the literature. *Br J Dermatol* 2004; 151 (1): 141-147
10. Wennberg AM, Larko O, Stenquist B. Five-year results of Mohs' micrographic surgery for aggressive facial basal cell carcinoma in Sweden. *Acta Derm Venereol* 1999; 79 (5): 370-372
11. Ampil FL, Hardin JC, Peskind SP, Stucker FJ. Perineural invasion in skin cancer of the head and neck: a review of nine cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1995; 53 (1): 34-38
12. Dzubow LM, Rigel DS, Robins P. Risk factors for local recurrence of primary cutaneous squamous cell carcinomas. Treatment by microscopically controlled excision. *Arch Dermatol* 1982; 118 (11): 900-902
13. Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD003412
14. Lane JE, Kent DE. Surgical margins in the treatment of nonmelanoma skin cancer and mohs micrographic surgery. *Curr Surg* 2005; 62 (5): 518-526
15. Rapini RP. Pitfalls of Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22 (4): 681-686
16. Paoli J, Daryoni S, Wennberg AM, Molne L, Gillstedt M, Miocic M, et al. 5-year recurrence rates of Mohs micrographic surgery for aggressive and recurrent facial basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 689-693
17. Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, et al. Surgical excision

- versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. *Lancet Oncol* 2008; 9: 1149-1156
18. Ad Hoc Task Force, Connolly SM, Baker DR, Coldiron BM, Fazio MJ, Storrs PA, et al. Appropriate use criteria for Mohs micrographic surgery: a report of the American academy of dermatology, American college of mohs surgery, American society for dermatologic surgery association, and the American society for Mohs surgery. *J Am Acad Dermatol* 2012; 2012 (67): 531-550
  19. van Loo E, Mosterd K, Krekels GAM, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur J Cancer* 2014; 50:3011-3020.
  20. Muller FM, Dawe RS, Moseley H, Fleming CJ. Randomized comparison of Mohs micrographic surgery and surgical excision for small nodular basal cell carcinoma: tissue-sparing outcome. *Dermatol Surg* 2009; 35: 1349-1354
  21. Saiag P, Grob JJ, Lebbe C, et al. Diagnosis and treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015; 15: 623-621
  22. Viola KV, Rezzadeh KS, Gonsalves L, et al. National utilization patterns of Mohs micrographic surgery for invasive melanoma and melanoma in situ. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72 (6): 1060-1065
  23. Hou JL, Killian JM, Baum CL, Otley CC, et al. Characteristics of sebaceous carcinoma and early outcomes of treatment using Mohs micrographic surgery versus wide local excision: an update of the Mayo Clinic experience over the past 2 decades. *Dermatol Surg* 2014; 40 (3): 241-246
  24. Raju S, Vazirnia A, Totri C, Hata TR. Treatment of Merkel cell carcinoma of the head and neck: a systematic review. *Dermatol Surg* 2014; 40 (12): 1273-1283

#### 4.3. СЕНТИНЕЛНА ЛИМФНА ДИСЕКЦИЯ ПРИ КОЖЕН МЕЛАНОМ И MERKEL-КЛЕТЪЧЕН КОЖЕН КАРЦИНОМ

*Красимир Киров, Емил Костадинов*

През 1892 г. английският хирург *Herbert Snow* предлага, аналогично на оперативното лечение при карцином на гърда, широка ексцизия на кожен меланом (КМ) и профилактична лимфна дисекция като “метод за контролиране на лимфното проникване на метастазите”.<sup>2</sup> До началото на 70-те години на миналия век се натрупа богат материал от ретроспективни нерандомизирани проучвания, според които преживяемостта след профилактична (елективна) регионална лимфна дисекция (ЕРАД) е по-добра, отколкото само след широка ексцизия.<sup>3</sup> След 1970 г. стартираха шест мултицентрични проспективни рандомизирани проучвания на ЕРАД, които установиха, че общата преживяемост при КМ не се променя чрез ЕРАД<sup>3</sup> и подобряване на преживяемостта може да се очаква само в групата със среден риск – с дебелина на първичния тумор 1.2-3.5 mm, без улцерация<sup>4</sup>. През 1992 г. *Donald Morton* въвежда биопсия на сентинелни лимфни възли (БСАВ), като минимално инвазивна алтернатива на профилактичната дисекция.<sup>6</sup> Статусът на сентинелния (стражеви) лимфен възел (СЛВ) се дефинира като първият, обикновено най-близкият, регионален лимфен възел, през който се дренира лимфата от областта на първичния тумор; той определя и статуса на цялата регионална лимфодренажна област: ако в нея има метастаза, то тя, с най-голяма вероятност, е именно в СЛВ.

**Биопсия на сентинелен лимфен възел (БСАВ).** Чрез предоперативна лимфосцинтиграфия (радионуклид <sup>99m</sup>Tc nanopocoloid и СПЕСТ/СТ) се определя регионалната лимфодренажна област на КМ и локализацията на СЛВ, като върху кожата на паци-

ента се маркира проекцията му или се дава точно 3D анатомично описание. Хирургът оперативно го открива с радиоизотопна сонда, предава го на патолог за щателно изследване и само при метастаза в СЛВ хирургът извършва дефинитивна ЕРАД. При БСАВ трябва точно да се определи истинският СЛВ на тумора, за да може патологът с подробно хистологично изследване (най-малко на 10 среза, оцветени с хематоксилин-еозин и имунохистохимично с протеин S100, евентуално чрез RT-PCR) да открие в него микрометастаза. НМВ-45 и Melan-A не винаги се експресират на клетъчната стена. При ЕРАД се отстраняват всички регионални възли и патологът няма предварителна информация кой от възлите може да е метастатичен. В последните, 6-а и 7-а TNM-класификация на меланом на AJCC и UICC от 2001 и 2009 г., се въведе нова категория: *микрометастаза в РАВ* – N1a. Предимства на БСАВ в сравнение с ЕРАД са: (1) по-голям процент на открити субклинични метастази; (2) по-малко интра- и следоперативни компликации; (3) по-висока финансова ефективност.

**Въпроси, свързани с БСАВ.** В търсене на най-добър метод за откриване на СЛВ *D. Morton* въведе органично багрило, което се инжектира около тумора и оцветява регионалния (стражеви) лимфен възел. Предимство на маркирането с багрило (Patent Blue V) е, че количеството му, проникнало към второешелонни възли, не е достатъчно видимо, за да ги оцвети, и практически се маркира само СЛВ.<sup>6</sup> Недостатък е, че багрилото оцветява видимо СЛВ само за 20-30 минути и успеваемостта на БСАВ (откриване на маркиран възел) е 90-92%.<sup>6</sup> Отчитането на съвпадение на двукратно маркиране на СЛВ с двата трейсера (Patent Blue V и радионуклид от предоперативна лимфосцинтиграфия, АСТ) е косвено – визуално оцветяване на СЛВ с маркировка на проекцията му върху кожата на пациента. *D. Krag* използва гама-сонда за интраоперативно детектиране на СЛВ чрез инжектиран при АСТ радионуклид (<sup>99m</sup>Tc), който се задържа в него



повече от 24 часа и повишава успеваемостта над 95%.<sup>9</sup> Недостатък е, че стражевият възел се маркира еднократно, само с един трейсер, с което се увеличава рискът от неточното му определяне. Няма окончателно становище за изотопно определяне на СЛВ според количество акумулирана в него активност.<sup>10</sup> А. *Giuliano* съчетава двата метода на маркиране и въвежда комбиниран метод на БСЛВ с боя плюс изотоп. Съвпадението на маркирането с боя и радионуклид се отчита директно – визуално на оцветяването и аускултаторно с гама-сонда и се разграничава СЛВ от маркираните само с радионуклид второешелонни възли.<sup>11</sup> Недостатък е, че несъвпадението при маркиране на СЛВ с боя и радионуклид достига 5-20%.<sup>10</sup> Фалшиво отрицателни резултати (ФО) при БСЛВ се дефинират като случаи, при които СЛВ хистологично е определен като негативен, но при проследяването на пациента се появява метастаза в друг регионален лимфен възел на същата лимфодренажна област. Първоначално се считаше, че причината е или *skip*-метастаза или субективна – неточно провеждане на БСЛВ; в последствие се установи, че причините са и обективни и ФО са неизбежни. Субективни причини са погрешно определяне на мястото за инжектиране на трейсер (на повече от 1.5 cm от туморните очертания), инжектиране на по-голям обем трейсер (> 0.1 ml) на едно инжекционно място, пропусната метастаза при хистологично изследване, като ФО е метастаза в второешелонен възел.<sup>14</sup> При недостатъчна експресия на E-cadherin метастатичните клетки не се групират в кластери и могат да не бъдат открити при хистологично изследване.<sup>15</sup> Обективна причина е физиологичната променливост в посоката на лимфния дренаж (физиологична пластичност на лимфната система).<sup>12, 13, 16, 17</sup> Процентът на ФО резултати е сравнително постоянна величина и не зависи само от фазата на овладяване на техниката на БСЛВ.<sup>15</sup> Тъй като точността на АСГ е 85-88%<sup>12, 13, 18</sup>, може да се очаква сравнителна константност в неточното определяне на стражевия възел

в 12-15%. Процентът на ФО зависи от туморния стадий – с повишаване на средната дебелина на тумора нараства броят на позитивни СЛВ, но пропорционално може да нараства и процентът на ФО.<sup>19</sup> Процентът на ФО се увеличава с продължителността на проследяване на пациентите. Според резултатите на пилотно проучване на БСЛВ в СБАЛО, София, от 189 изследвани пациенти се откриват позитивни СЛВ при 50 болни (26.5%); при проследяването им само при пациенти със стадий Т3-4 се установяват ФО – при 6 пациенти с Т3 (5.2%), клинично проявили се между 8 и 46 месеца, и при 4 пациенти с Т4 (9.5%), проявени между 2 и 23 месеца.<sup>19</sup> Според резултати от най-голямото мултицентрично проспективно рандомизирано проучването MSLT-I при 770 пациенти със среден риск (1.2-3.5 mm) позитивни СЛВ са открити при 122 (15.8%), а ФО са регистрирани в рамките на десетгодишно проследяване при 31 пациенти (4%); при 173 пациенти с висок риск (> 3.5 mm) 57 са с позитивен СЛВ (32.9%), а ФО са намерени при 12 пациенти (6.9%).<sup>20</sup> От финалните резултати на проучването няма разлика в десетгодишната обща преживяемост: 81% срещу 78% ( $p = 0.18$ ).<sup>20</sup> Статистически значима разлика има в десетгодишната преживяемост без болест (DFS) – 71.3% срещу 64.7% ( $p = 0.01$ ), в десетгодишната преживяемост на пациенти със среден риск с негативни СЛВ срещу позитивни (62% срещу 85%,  $p < 0.001$ ), но не и при пациенти с висок риск (48% срещу 45%,  $p = 0.78$ ) и в десетгодишната преживяемост на пациенти със среден риск с позитивни СЛВ срещу контролна група (62% срещу 41%,  $p = 0.006$ ), но не и при висок риск (48% срещу 45.8%,  $p = 0.78$ ). Няма разлика в преживяемостта на всички пациенти с негативен СЛВ в сравнение с контролна група без клинични метастази: 88% срещу 86.5%,  $p = 0.54$ . При пациенти с позитивен СЛВ се извършва радикална лимфна дисекция и в 20% се откриват други метастази и то, когато метастазата в СЛВ е по-голяма от 2 mm. Първоначално не се препоръчваше БСЛВ при пациенти с Т1 поради нисък про-

цент на метастатични СЛВ; в следствие се уточни, че при дебелина на тумора < 0.75 mm и без улцерация позитивните възли са 5%, но при дебелина > 0.75 mm, с улцерация и с повишен брой митози при пациенти под 40 години вероятността се повишава до 12%; това е новата таргетна група за БСЛВ.<sup>21</sup>

**Merkel-клетъчен кожен карцином.** Въпреки че първичният тумор (Т) се стадира като карцином, N и M се стадира като при КМ – с включена категория микрометастази, открити чрез БСЛВ. През последните десет години се появиха съобщения с резултатите от БСЛВ при малък брой пациенти. В едно проучване с по-голям брой (159 болни) се установява, че честотата на позитивни СЛВ (29%) зависи от размера на тумора: при T1 (< 2 cm) – 25%, докато при размер > 2 cm е 45% ( $p = 0.02$ ). Друг прогностичен фактор е наличие на лимфоваскуларна инфилтрация (LVI) при хистологично изследване на първичен тумор: 55% позитивни СЛВ при налична срещу 4% при липса на LVI. Както при КМ, извършването на БСЛВ не променя общата преживяемост.<sup>22</sup> Мета-анализ установява достоверно по-дълга преживяемост без болест (DFS) при пациенти с БСЛВ срещу контролна група ( $p$

= 0.028); по отношение на обща преживяемост няма статистически значима разлика. Както при ММ, наличието на позитивен СЛВ е много силен прогностичен фактор и преживяемостта, сравнена с тази на пациенти с негативни СЛВ, е значимо по-ниска.<sup>23</sup>

**Полза от БСЛВ.** Методът осъществява ранно престадиране на пациенти от стадий I и II към стадий III, а то води до подобряване на прогнозата, както в групата със, така и в тази без микрометастази. Подобрява се общата преживяемостта само при пациенти със среден риск. Удължава се преживяемостта без болест и следоперативният морбидитет е по-нисък. Недостатъци на БСЛВ са липса на промяна в общата преживяемост след проведена БСЛВ, неубедителност за ползата ѝ при пациенти с T1 и T4 и категоризирането ѝ като “излишна” процедура при 70-80% от пациентите с негативни СЛВ. Понастоящем БСЛВ е приета за стандарт в много страни.<sup>24-26</sup> Въпреки недостатъците си, засега тя е най-добрият метод за ранна регионална диагностика и трябва да се предлага на пациента преди отстраняване на първичния тумор като част от цялостния терапевтичен план.

**A**

- Биопсия на сентинелен лимфен възел се препоръчва като единствен метод за ранно диагностициране на регионални лимфни метастази от кожен меланом.
- При метастатичен сентинелен лимфен възел се препоръчва преминаване към радикална лимфна дисекция.

**B**

Биопсия на сентинелен лимфен възел може да се предложи при кожен меланом с T1b при пациенти под 40-годишна възраст.



- Биопсия на сентинелен лимфен възел може да се предложи на всички пациенти с дебелина на тумора над 0.75 mm и с улцерация, преди дефинитивна широка ексцизия или след ексцизионна биопсия на кожен меланом.
- Биопсия на сентинелен лимфен възел трябва да бъде част от цялостен терапевтичен план при конкретния пациент.
- При микрометастаза в сентинелен лимфен възел под 2 mm може да не се преминава към радикална лимфна дисекция и пациентът да остане под клинично наблюдение.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Ann Surg* 1894; 320 (13): 497-555
2. Snow H. Melanotic Cancerous Disease. *Lancet* 1892; 2: 872
3. Cascinelli N, Belli F, McCarthy WH, Shaw HM. Elective regional lymph node dissection for melanoma. Textbook of melanoma, Martin Dunitz Edition, 2004: 265-272
4. Rompel R, Garbe C, Buttner P. Elective lymph node dissection in primary malignant melanoma: a matched-pair analysis. *Melanoma Res* 1995; 5: 189-194
5. Fisher B, Fisher ER. The interrelation of hematogenous and lymphatic tumor cells dissemination. *Surg Gynec Obstet* 1976; 122: 791-798
6. Morton DL, Wen D, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-399
7. Reintgen DS, Cruse CW, Wells K, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 1994; 220: 759-767
8. Cochran AJ, Morton DL, Stern S. Sentinel lymph nodes show profound down-regulation of antigen-presenting cells of the paracortex: implication for tumor biology and treatment. *Mod Pathol* 2001; 14: 604-608
9. Krag D, Weaver D, Alex JC. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-340
10. Cody HS III. Sentinel Lymph Node Biopsy. 2002, Martin Dunitz edition
11. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-401
12. Mudun A, Murray DR, Herda SC, et al. Early stage melanoma: lymphoscintigraphy, reproducibility of the sentinel lymph node detection and the effectiveness of the intraoperative gamma probe. *Radiology* 1996; 199: 171-175
13. Kapteijn BAE, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, et al. Reproducibility of lymphoscintigraphy for lymphatic mapping in patients with cutaneous melanoma. *J Nucl Med* 1996; 37: 972-5
14. Cochran AJ. The role of the pathologist in sentinel lymph node evaluation. *Semin Nucl Med* 2000; 30: 11-17

15. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF et al. Variability of cutaneous lymphatic flow rates. *Melanoma Res* 1998; 8: 279-282
16. Bleiweiss I. Sentinel lymph nodes in breast cancer after 10 years: rethinking basic principle. *Lancet Oncol* 2006; 7 (8): 686-692
17. Reintgen DS, Wayne Cr, Wang X, et al. Accurate Nodal Staging of Malignant Melanoma, *Cancer Control Journal* 2003; 2: 123-135
18. Renato A. Valdés Olmos, Omgo E. Nieweg. Reproducibility of cutaneous lymphoscintigraphy: Same or different lymphatic routes and sentinel nodes after reinjection? *J Nucl Med* 2001; 42 (3): 430-431
19. 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
20. Morton DL, Thompson JF. Final Trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 370: 599-609
21. Han D, Zager JS, Shyr Y. Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis in thin melanoma. *JCO* 2013; 31 (35): 4387-4393
22. Fields RC, Busam KJ, Chou JF. Recurrence and survival in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for merkel cell carcinoma: analysis of 153 patients from a single institution. *Ann Surg Oncol* 2011; 18 (9): 2529-2537
23. Sadeghi R, Adinehpoor Z, Maleki M. Prognostic significance of sentinel lymph node mapping in Merkel cell carcinoma: systematic review and meta-analysis of prognostic studies. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 489-536
24. NCCN Guidelines, Melanoma, v3.2015. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
25. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, et al. Malignant melanoma. S3-Guideline: Diagnosis, therapy and follow-up of melanoma. *JDDG* 2013; 11 (Supl. 6): 1-116
26. NCCN Guidelines, Merkel Cell Carcinoma, v2.2015. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
27. Morton DL, Hoon DSB. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma. *Ann Surg* 2003; 238 (4): 538-550
28. Voit CA, Gooskens SL, Siegel P. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology as an addendum to sentinel lymph node biopsy can perfect the staging strategy in melanoma patients. *Eur J Cancer* 2014; 50 (13): 2280-2288

#### 4.4. РЕГИОНАЛНА ЦЯЛОСТНА ЛИМФНА ДИСЕКЦИЯ

*Красимир Киров, Емил Костадинов*

Цел на радикалните (цялостни) регионални лимфни дисекции (РЛД) е да осигурят максимален регионален контрол на болестта, дори при висок риск от системно разпространение на тумора. Петгодишната преживяемост на пациенти с регионални метастази от кожен меланом (КМ) е между 39% и 70%.<sup>1</sup> При голяма част от тях през периода на наблюдение не се установява хематогенна дисеминация и дисекцията може да се приеме за „лечебна“. Най-добри резултати (най-нисък процент рецидиви) са при извършване в специализирани здравни заведения.<sup>2</sup> За всяка регионална лимфодренажна област (РЛО) има дефиниран обем на операция. Оперативната пиеса обхваща в един блок, обвит във фасция, цялата мастнофиброзна тъкан на РЛО с намиращите се в нея лимфни възли, лимфни и кръвоносни съдове, нерви и евентуално мускули. Интраоперативното нарушение на блока е потенциален риск за локална, а грубото му манипулиране – за васкуларна дисеминация на туморни клетки. Нарушението на тези принципи е допустимо само в ситуации, доказали своята безопасност, напр. при биопсия на сентинелни лимфни възли (БСЛВ).<sup>3</sup> Всеки случай, при който се нарушава капсула на лимфен възел чрез тънкоиглена (ТАБ) или инцизиона биопсия, или се екстирпира само метастатичен лимфен възел, може да се счита за нарушение на правилата за абластичност и да се прецени целесъобразността и риска от процедурата. Дори най-прецизно извършена РЛД не е гаранция срещу поява на рецидив в съответната РЛО; затова са приети индикации за адювантно следоперативно лъчелечение. Нерешен е въпросът за лимфна дисекция при наличие на хематогенни метастази; до 2010 г. такава операция се считаше за безмислена по отношение на прогнозата и неетична спрямо пациента, но с въвеждане на таргетна терапия и имунотерапия е необходимо да се преоцени целесъобразността ѝ.

Ако състоянието на пациента позволява, отстраняването на регионални метастази би намалило общия туморен обем и би предоставило нов материал за генетично изследване. При хематогенна дисеминация лимфните метастази биха могли да се разглеждат като част от системна дисеминация на болестта<sup>5</sup>, а дисекцията – равностойна на метастазектомия на далечна метастаза при възможностите на съвременното медикаментозно лечение. Късните и дългосрочни следоперативни усложнения на РЛД са лимфедем, липса на чувствителност на големи кожни участъци и нарушена моторна функция при увреждания на нерви в РЛО. Радикалните лимфни дисекции са терапевтични при регионални лимфни микро- и макрометастази (N1-2a-b, N3) и профилактични при неуспешна биопсия на стражеви възли или съмнение за нейната екзактност (N0).

При кожни тумори РЛО са шийна, аксиларна и ингвинална. Локализацията на тумора е в рамките на определен лимфозом (кожен участък с ембрионално дефиниран лимфен дренаж) и РЛО обикновено е предопределена. Тумори, разположени над вододели на лимфни пътища, съвпадащи с аксиални линии на тялото – медиална (сагитална) и хоризонтална (Sappey) и по долна граница на *m. trapezius* на гърба – имат дренаж към две или повече РЛО.<sup>6-9</sup>

**Шийна лимфна дисекция.** В шийната РЛО метастазират кожни тумори на глава и шия, гръб (над *m. trapezius*), по-рядко – брахиум и пекторална област. Според класификация на American Head and Neck Society (AHNS)<sup>10</sup> шийните лимфни дисекции са следните: (1) радикална – с едностранен обем от мандибула до клавикула, в дълбочина до V шийна фасция, обхващаща в блок цялата мастнофиброзна тъкан с намиращите се в нея лимфни възли (около 50), съдове и други анатомични структури на нива I-V по *Robbins*<sup>11, 12</sup>; (2) консервативна – в същия обем, но със запазване на нелимфни структури (*v. jugularis int.*,

*m. sternocleidomastoideus* и *n. accessorius*); тя е метод на избор при метастази, неинфилтриращи съседните анатомични структури<sup>13,14</sup>; (3) селективна – само няколко нива, напр. постеролатерална, обхваща ниво II-V; водеща индикация е локализация на първичен тумор с прогнозируем лимфен дренаж; (4) разширена – освен обема на радикалната дисекция, се включват и други структури, напр. суперфициална или тотална паротидектомия (по *Redon*); при метастази в слюнчена жлеза препоръчва се паротидектомията да се разшири с радикална шийна дисекция. При тумори на долна устна или устна кухина в България е възприета от руската онкохирургична школа субмандибуларна дисекция по Ванак I – двустранна на ниво I, с биопсия на възела на *Küttner* на бифуркацията на *a. carotis com.*, а при негова ангажираност се преминава или към супрамохионидна дисекция, Ванак II (нива I-III), или към радикална шийна дисекция.

**Аксиларна лимфна дисекция.** В аксиларната РЛО метастазират кожни тумори, разположени в съответния квадрант на гърди и гръб, определен от аксиални линии, горен крайник и долна част на врат и шия. При кожни тумори дисекцията е аналогична на аксиларна дисекция при радикална мастектомия: отстранява се конусовиден блок (между *mm. pectorales, serratus ant., subscapularis et latissimus dorsi* и съдовонервния аксиларен сноп) от мастнофиброзна тъкан с намиращите се в нея лимфни възли (около 20) и съдове на нива I-III по *Berg*. Докато в Европа и САЩ се извършва класическа аксиларна дисекция от I към III ниво, в Австралия е възприета оперативна техника за ретроградно отстраняване на блока – от III към I ниво.<sup>2, 15, 16</sup>

**Ингвинална лимфна дисекция.** В ингвиналната РЛО метастазират кожни тумори, разположени в съответен квадрант на корем и лумбално-глутеалната област, определен от аксиални линии, долен крайник и перинеална област. В тази РЛО предопределеният

лимфен дренаж към определена група лимфни възли най-често (в сравнение с другите РЛО) анатомично съвпада със скintiграмите и клиничния опит и има прогнозируемост на последователността на метастазирание.<sup>6-9</sup> От практическа гледна точка за определяне на локализация на съответна група повърхностни ингвинални лимфни възли се използва квадрантната схема на *Daseler EH*, като перпендикулярните линии се пресичат над включването на *v. saphena magna* във *v. femoralis*.<sup>17</sup> Ингвиналните дисекции се делят на: (1) повърхностна – извършва се като профилактична или радикална дисекция след БСЛВ; отстраняват се в блок общо 8-12 лимфни възела (повърхностни, разположени в триъгълника на *Scarpa* между фасциите на *Camper* и *Scarpa*, и дълбоки – по хода на *a.* и *v. femoralis*); (2) дълбока или радикална<sup>17</sup> – ретроперитонеално продължение на повърхностна дисекция, като се отстраняват 4-5 илиачни и obturatorни лимфни възли по хода на *a.* и *v. Iliaca ext.* до бифуркация на *a. iliaca com.* Поради повишен оперативен риск при дълбока дисекция, риск за по-тежък лимфедем на крайник и прогнозируема анатомична последователност на метастазирание все още се дискутира дали да бъде стандарт за РЛД; има предложение да се извършва при повече от 2-3 ингвинални метастази и/или метастаза във възела на *Cloquet (Rosen-Müller, Пупогов)*, разположен в съдовия канал. При ингвинални метастази в 30% от случаите се откриват метастази в илиачни и obturatorни възли, несуспектни при образна диагностика.<sup>19</sup> При наличие на клинична метастаза по-сигурно е да се извърши радикална дисекция, а повърхностна дисекция – само при позитивен сентинелен възел. Друг дискутабилен проблем е резекция на *v. saphena magna* за намаляване на постоперативен лимфедем; поради анатомични вариетети най-добър ефект има, когато тя е единична, достатъчно обемна и при пациенти с нормален и астеничен хабитус. Важно условие за запазването ѝ е да не бъде в непосредствена близост с метастаза с видимо екстракапсуларно разпространение.<sup>20</sup>

**A**

Регионални цялостни лимфни дисекции се препоръчват като метод на избор при кожен меланом с метастази в регионални лимфни възли (стадий III).



- Въпреки че лимфните дисекции са стандартна оперативна процедура, за най-добри резултати е препоръчително тяхното провеждане в лечебни заведения с опит.
- Профилактична лимфна дисекция може да се извърши само в случаи на неуспешна или компрометирана сентинелна биопсия или при локализация на първичния тумор над регионалната лимфодренажна област.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Balch CM, Gershenwald JE, Seng-jaw Soong. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *JCO* 2009; 27 (36): 6199-6206
2. Halsted WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1907; 46: 1-19
3. Morton DL, Wen D, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-399
4. Morton DL, Thompson JF. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 370: 599-609
5. Morton DL, Hoon DSB. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma. *Ann Surg* 2003; 238 (4): 538-550
6. Sappey MPC. Anatomie, physiologie et pathologie des vaisseaux lymphatiques considérés chez l'homme et les vertebres. DeLahaye A, Lecrosnier E, Paris 1883
7. Gray H. Anatomy of the human body, Twentieth edition thoroughly revised and re-edited by Warren H. Lewis, New York: Bartleby.Com, 2000
8. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF, et al. Lymphatic drainage of the skin and breast: locating the sentinel nodes. Harwood: Amsterdam, 1999
9. 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
10. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128 (7): 751-758
11. Crile G. Excision of cancer of the head and neck with special reference to the plan of dissection based on 132 operations. *JAMA* 1906; XLVII (22): 1780-1786
12. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, et al. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117 (6): 601-605

13. Suárez O. El problema de las metastasis linfáticas y alejadas del cáncer de laringe e hipofaringe. *Revista de Otorrinolaringología* 1963; 23: 83-99
14. Bocca E, Pignataro O. A conservation technique in radical neck dissection. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1967; 76 (5): 975-987
15. BERG JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer* 1955; 8 (4): 776-778
16. Cascinelli N, Belli F, McCarthy WH, Shaw HM. Elective regional lymph node dissection for melanoma, Textbook of melanoma, Martin Dunitz Edition, 2004: 265-272
17. See comment in PubMed Commons belowDaseler EH, Anson BJ, Reimann AF. Radical excision of the inguinal and iliac lymph glands; a study based upon 450 anatomical dissections and upon supportive clinical observations. *Surg Gynecol Obstet* 1948; 87 (6): 679-694
18. Taussig FJ. Cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1940; 40: 764-779
19. Santinami M, Carbone A, Crippa F. Radical dissection after positive groin sentinel biopsy in melanoma patients: rate of further positive nodes. *Melanoma Res* 2009; 19 (2): 112-118
20. Catalona WJ. Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins: technique and preliminary results. *J Urol* 1988; 140 (2): 306-310



## 5 Лъчелечение



### 5.1. СЛЕДОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ КОЖЕН МЕЛАНОМ И НЕМЕЛАНОМНИ КОЖНИ ТУМОРИ

*Татяна Хаджиева, Елица Енчева, Румен Лазаров*

**Кожен меланом (КМ).** До 1970 г. бе прието че лъчелечението (ЛЛ) има само палиативен роля поради разбирането, че меланомът е типичен прототип на лъчерезистентен малигном. Задълбочаващата се интерпретация на механизмите на меланомната карциногенеза доведе до възраждане на мястото на следоперативното ЛЛ (СЛЛ). Репутацията на най-малко лъчечувствителна и лъчелечима болест се дължи на ранни публикации на *McKee et al.* в ерата на нископроникващата киловолтна рентгентерапия.<sup>1</sup> Познанията за туморните криви доза-ефект показват, че прилагането на по-големи от рутинните (2 Gy) дневни дозови фракции (ДДФ) увеличава ефекта при тумори с ниско алфа-бета ( $\alpha/\beta = 0.6-2.5$  Gy за меланом). Вариациите на този параметър обясняват разликите в лъчечувствителността на меланома у отделния индивид.<sup>2,3</sup> Оптималната ДДФ не е установена, въпреки наблюдавания клиничен ефект при ДДФ над 4 Gy в единични рандомизирани и множество ретроспективни проучвания. Независимо от липсата на добре организирани рандомизирани проучвания, интегриращи ЛЛ в мултидисциплинарния лечебен подход, клиничните факти показват, че около 23% от случаите се насочват за ЛЛ в хода на развитие на болестта.

**Следоперативно лъчелечение върху ложе на първичен тумор.** Съществуват единични ретроспективни проучвания за полза от СЛЛ при опериран първичен тумор с екстензивен невротропизъм, дълбок дезмопластичен малигнен кожен меланом, близки резекционни граници и рецидивираща болест. Те показват, че честотата на локални рецидиви (ЛР) след ЛЛ намалява при болни с *Clark* и *Breslow* > 4 mm, невротропизъм, положителни или близки резекционни граници.<sup>4</sup> Индикациите за СЛЛ на първичен опериран тумор зависят от риск за рецидив, свързани с ЛЛ токсичност и възможност за спасително лечение при рецидивирание: близки или положителни резекционни граници, ранни или множествени рецидиви, екцесивна сателитоза, дезмоплазия или невротропизъм и множествени първични лезии.<sup>5</sup> Може да се заключи, че ползата от СЛЛ остава относително неизяснена; при радикално опериран първичен тумор няма индикации; изключение прави дезмопластичния невротропен КМ, при който рискът от ЛР е висок. Дезмопластичният невротропен растеж се наблюдава при 1-2% от КМ и демонстрира честота на локални рецидиви от 20% до 50% след самостоятелна локална ексцизия.<sup>6</sup> Ложето на отстранен КМ в зоната на глава и шия също налага облъчване поради невъзможност от резекция в широки граници. Ръководствата за клинична практика на Alberta Health Service и Sacachevan Cancer Agency, Канада, препоръчват, че докато не се получат резултати от рандомизирани проучвания, СЛЛ да се прилага при пациенти със следните рискови фактори: КМ с дълбочина > 4 mm, при улцерирани тумор, микросателитни нодули, мукозни меланоми на глава и шия, след реексцизия за локален рецидив.<sup>5,6</sup> Ръководствата на NCCN и NICE препоръчват СЛЛ на първичен тумор при избрани болни с близки резекционни граници, екстензивен невротропизъм, локален рецидив.<sup>7,8</sup>

**Следоперативно лъчелечение върху регионални лимфни басейни.** Множество хирургически серии докладват значителна честота на локални рецидиви от 15% до 60%, с 30% средна честота. Най-важен прогностичен фактор е броят на ангажирани лимфни възли; честота на рецидиви между 60% и 80% се наблюдава при наличие на множество ангажирани лимфни възли или възли с диаметър над 6 cm.<sup>10</sup> Степента на екстранодално разпространение, включително фиксирани лимфни възли, е асоциирана с честота на рецидивирание около 60% срещу 15% при липса на екстранодално разпространение.<sup>10, 11</sup> Разположението на лимфния басейн също е важно: с по-висока честота на рецидиви на шийни (35-45%) в сравнение с аксиларни (25-35%) и ингвинални лимфни басейни (10-20%).<sup>10</sup> Основните проучвания за ефектът на СЛЛ са при регионални лимфни метастази след дисекция при авансирал КМ (стадий Ша, b). Съществуват около 20 нерандомизирани ретроспективни проучвания върху общо 1700 болни, лекувани в периода 1985-2010 г.; те показват, че СЛЛ върху лимфни басейни намалява честотата на рецидиви в различни области (паротидна, шия, аксила, ингвинални лимфни метастази).<sup>2-4, 9-11</sup> Има единични проспективни рандомизирани проучвания върху СЛЛ на регионални лимфни басейни; единственото, което демонстрира ефект върху преживяемостта, е това на *Agarwal et. al.* от 2009 г. върху 615 болни в стадий ШВ-с, метастазирал в различни регионални лимфни басейни; то сравнява операция и операция със СЛЛ, като показва снижение на рецидивите от 40.6% на 10.2%, повишаване на регионален туморен контрол, петгодишна преживяемост без метастази ( $p = 0.0006$ ) и преживяемост без прогресия ( $p < 0.0001$ ).<sup>11</sup> Друго голямо проучване на Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) Melanoma Trials Group включва 16 болници и рандомизира 217 пациенти със СЛЛ (48 Gy в 20 фракции) след лимфаденектомия срещу само дисекция; индикациите за СЛЛ са висок риск от рецидив, базиран на брой метастази,

големи метастази<sup>12</sup>; след проследяване от 40 месеца честотата на рецидиви достоверно намалява от 34% на 20% ( $p = 0.041$ ); не се установява разлика в обща преживяемост без рецидив; основната токсичност степен 3-4 са сероми, радиационни дерматити и инфекция на раната.<sup>13</sup> Ръководството на NCCN<sup>7</sup> и NICE<sup>8</sup> препоръчват СЛЛ на регионални лимфни басейни при избрани пациенти с екстранодална инвазия в зависимост от локализация, брой и размер на лимфни метастази: (1) паротидна област с  $\geq 1$  лимфни метастази; (2) шийен лимфен басейн с  $\geq 2$  лимфни метастази и/или размер  $\geq 3$  cm; (3) аксиларен басейн с  $\geq 2$  лимфни метастази и размер  $\geq 4$  cm; (4) ингвинален басейн с  $\geq 3$  лимфни метастази и размер  $\geq 4$  cm. Доказано е че СЛЛ снижава рецидивите в облъчваната област, но няма ефект върху преживяемост без болест или обща преживяемост. Ползата от СЛЛ следва да се оценява срещу риск от кожна и регионална токсичност и потенциално редуциране на качеството на живот.<sup>7</sup>

**Комбиниране на следоперативно лъчелечение с лекарствени режими.** Клинични проучвания при авансирал КМ показват, че комбинирането на СЛЛ с лекарствени режими увеличава токсичността. Според ръководството на Alberta Health Service, Канада, 2014 г., *interferon* действа като радиосенсибилизатор, затова не бива да се използва заедно с СЛЛ, а трябва да се изчака завършването на лечението.<sup>5</sup>

**Лъчелечебни техники.** Най-добрите техники и режими на фракциониране все още не са установени. Следва да се съобразяват следните фактори: фракциониране в зависимост от цел на ЛЛ (радикално, палиативно), анатомична локализация и обем на облъчване (за лъчеви реакции), очаквана продължителност на живот, качество на живот, желание на болния. Прилага се различна апаратура – от ниско-проникващо киловолтно ЛЛ до най-високи технологични практики и радиохирургия. При липса на риск за

тежък лимфедем (в тяло или шия) се прилагат фракции от 4–6 Gy. При СЛЛ на аксила или ингвинална област се използват ниски дозови фракции – 1.8–2.5 Gy. В зависимост от заобикалящите нормални тъкани са подходящи всички възможни техники – двуизмерно планиране, конформално триизмерно или модулирано по интензитет ЛЛ, със или без контролирано чрез образи облъчване.<sup>3–13</sup> При наличие на макроскопски тумор канцерцидни дози са в границите на 66–70 Gy, като се определят биологични еквиваленти на дневни дози от 2 Gy при приемане на  $\alpha/\beta$  2 Gy.<sup>13</sup> Дозите за СЛЛ трябва да са еквивалентни на  $\geq 60$  Gy.<sup>15</sup> При облъчване на аксиларни и ингвинални лимфни басейни препоръчителни дози са 50–55 Gy.<sup>16</sup> Ритъмът на фракционирание също не е установен; някои ръководства препоръчват следните схеми: (i) 48 Gy в 20 фракции пет пъти седмично; (ii) 30 Gy в пет фракции за 2.5 седмици; (iii) 24 Gy в три фракции веднъж седмично (само RTOG 0721 протокол).<sup>6–9, 16</sup> При позитивни оперативни граници се препоръчват 50.4 Gy в 21 фракции или 36 Gy в 6 фракции два пъти седмично.<sup>7, 8, 16</sup> Препоръките на NCCN 2015 за СЛЛ са в стадий IIIc при избрани пациенти в зависимост от локализация, размер, брой на лимфни метастази, екстракапсулна инвазия.<sup>7</sup> Ползата от СЛЛ следва да се оценява срещу риск от кожна и регионална токсичност и потенциално редуциране на КЖ.<sup>7</sup>

**Следоперативно (адювантно) лъчелечение при немеланомни кожни тумори.** Базоцелуларен (БЦК) и плоскоклетъчен (ПКК) карциноми са преобладаващата хистологична група при кожните карциноми и достигат до 98% от всички кожни тумори.<sup>41</sup> Предвид честотата на разпространение, при тях най-често се прилага СЛЛ. Методът не е стандартно лечение при всички и се прилага само при селектирани пациенти, при хистологични данни за позитивни резекционни линии или перинеурална инвазия. Инвазията в паротидни жлези и регионални лимфни възли се счи-

та за особено лош прогностичен белег и предполага по-агресивно локорегионално лечение.

**Базоцелуларен карцином.** Методът на СЛЛ се препоръчва при БЦК, при всички пациенти с установена хистология на позитивна резекционна линия, както и при пациенти с перинеурална инвазия, инвазия на нерви.<sup>34</sup> При селектирани пациенти с СЛЛ локалният контрол може да достигне до 100%.<sup>35</sup> Засягането на регионални лимфни възли е лош прогностичен белег и СЛЛ може да подобри локалния контрол до два пъти (43% спрямо 20% локални рецидиви) и да подобри значително петгодишната преживяемост без рецидив (от 54% на 73%).<sup>36</sup> При инфилтрация на паротидна жлеза и СЛЛ също се постигат петгодишна преживяемост без рецидив до 72%.<sup>40</sup> Методът се препоръчва и при пациенти, при които има инвазия непосредствено до кост на череп, тъй като не винаги в тези случаи е възможно да се изследва резекционна линия от дъното на резектата.

**Плоскоклетъчен карцином.** Приложение на СЛЛ се препоръчва при ПКК за всички пациенти с установена хистологично позитивна резекционна линия, както и при перинеурална инвазия, инвазия на нерви, на паротидна жлеза или засягане на лимфни възли.<sup>34</sup> При селектирани пациенти с СЛЛ локалният контрол може да достигне до 100%.<sup>35</sup> Засягането на регионални лимфни възли е лош прогностичен белег и СЛЛ може да подобри локалния контрол до два пъти (43% спрямо 20% локални рецидиви) и да подобри значително петгодишната преживяемост без безрецидив (от 54% на 73%).<sup>36</sup> Инфилтрацията на паротидна жлеза при ПКК е лош прогностичен фактор.<sup>37, 38</sup> При разпространение през паротидна фасция се препоръчва паротидектомия и СЛЛ пред самостоятелно СЛЛ.<sup>39</sup> При лекуваните по този протокол пациенти се постигат

до 72% петгодишната преживяемост без безрецидив.<sup>40</sup> Методът на СЛЛ се препоръчва и при пациенти, при които има инвазия непосредствено до кост на черепа, тъй като не винаги в тези случаи е възможно да се изследва резекционната линия от дъното на резектата. При пациенти с много агресивно локално разпространение, дълбока инвазия и лимфно метастазиране се обсъжда прилагане на химиолъчение. Предвид напредналата възраст на повечето пациенти, прилагането на едновременно лъчехимиолечение трябва да се съобрази с индивидуалната токсична толерантност на пациента.

**Merkel-клетъчен кожен карцином.** Той е лъчечувствителен тумор. В ранни стадии лечението е успешно и въпреки това, смъртността е 33% в рамките на две години.

**Следоперативно лъчелечение.** Оптималното поведение е обект на дискусии и мястото на СЛЛ е противоречиво.<sup>17, 21</sup> Независимо че 70% от случаите се диагностицират в стадий I-II, петгодишната преживяемост е ниска (30-64%), което се дължи на локорегионални и далечни рецидиви.<sup>18-25</sup> Поради това редица публикации утвърждават СЛЛ като задължителен метод след хирургия.<sup>18-25</sup> Според единствен мета-анализ на проучвания, сравняващ операция и операция със СЛЛ (1966-2004) върху 1254 болни, комбинираният подход статистически достоверно потвърждава ползата от ЛЛ за снижение на локални рецидиви.<sup>24</sup> Въпреки че проучванията крият много различия, сравняващи нееднородни групи, се доказва, че СЛЛ значимо намалява локалните ( $p < 0.001$ ) и регионалните рецидиви ( $p < 0.001$ ).<sup>24</sup> Неяснотата се дълбочава и от факта, че основните показатели в проучването са локорегионален контрол и обща преживяемост, а не специфична онкологична преживяемост, което деформира информацията в групата с висока коморбидност и напреднала възраст. Не се обръща внимание на качеството

на живота, особено при свръхлечение с облъчване.<sup>24</sup> Единственото рандомизирано изследване на *Jouary et al.* сравнява пациенти в стадий I след операция с наблюдение и със СЛЛ<sup>25</sup>; проучването прекъсва предварително поради навлизане на сентинелната биопсия; анализират се само 83 пациенти, при които има значителна редукция на рецидивите (0% срещу 16.7%), без отражение в обща преживяемост.<sup>25</sup> Преглед на MEDLINE (1946-2011) и Embase (1980-2012) показва, че голям брой проучвания са ретроспективни и докладват отделни случаи с малък брой болни. Най-голямото е SEER и включва 1187 болни, провели ЛЛ във всички стадии в периода 1973 до 2002 г.; резултатите показват по-висока преживяемост при пациенти, провели ЛЛ (средна преживяемост – 63 срещу 45 месеца,  $p = 0.0002$ )<sup>19</sup>; ползата е най-голяма при тумори над 2 cm. Подчертава се, че СЛЛ се провежда няколко седмици след операция, тъй като изчакването води до негативни резултати.<sup>19</sup> Пет години по-късно е направено следващо проучване, включващо и сентинелна лимфна биопсия при болни, лекувани между 1998 г. и 2006 г.; изводът е, че не може категорично да се докаже влиянието на СЛЛ за подобряване на обща преживяемост.<sup>21, 27</sup>

**Дефинитивно лъчелечение.** Пациенти с *Merkel*-клетъчен кожен карцином обикновено се диагностицират с коморбидност или с размер и място на тумора, което изисква мутилираща операция; това поставя въпрос за прилагане на ЛЛ като монотерапия. Съществуват единични проучвания, които показват непосредствен туморен контрол след ЛЛ около 75%, но честотата на рецидиви достига до 60%. Прилагат се високи дози до 60 Gy върху неоперираната лезия, профилактично облъчване на регионални лимфни басейни и елективно облъчване на лезии в транзит.<sup>28</sup> Въпреки това, последните обзори по темата считат, че все още липсват доказателства за стандартно приложение на ЛЛ като монотерапия.<sup>27</sup> Няколко центъра проучват едновременното

лъчехимиолечение при авансирал тумор; токсичността на комбинацията *carboplatin/etoposide* през три седмици с ЛЛ води до висока токсичност в 64% от болните. Обсъждат се режими с ежеседмична *carboplatin*, последвани от *carboplatin/etoposide*<sup>29</sup>; понастоящем се приема, че утвърждаването на тази практика се нуждае от рандомизирани проучвания<sup>27</sup>.

**Следоперативно лъчелечение върху регионални лимфни басейни.** Честотата на регионални рецидиви е висока (50-66%) и това определя лечебното поведение – лимфна дисекция и профилактично следоперативно ЛЛ.<sup>30</sup> След радикална лимфна дисекция СЛЛ двукратно снижава честота на локални рецидиви (от 37% на 17%).<sup>30</sup> Според проучване на Dana-Farber и мета-анализ при негативни сентинелни лимфни възли СЛЛ не променя честотата на рецидиви, поради което не се препоръчва.<sup>31</sup> Изненадващо е, че лифоваскуларната инвазия в първичния тумор е по-силен негативен прогностичен фактор за преживяемост без рецидив и специфична онкологична преживяемост.<sup>32</sup>

**Лъчелечебни техники.** Препоръчва се незабавно следоперативно лъчелечение (след не повече от 4-6 седмици). Прилагат се фотони или електрони в зависимост от дълбочина, размер и място на тумора. NCCN<sup>33</sup> препоръчва следните дози в зависимост от индикациите: (1) върху първичен тумор (при широка ексцизия с широки граници 1-2 cm извън тумора): (i) при негативни хирургични граници (R0) – 50-56 Gy; (ii) при R1 – 56-60 Gy; (iii) при R2 – 60-66 Gy; (2) върху регионални лимфни басейни: (I) при липса на сентинелна лимфна биопсия или лимфна дисекция: (i) при клинично негативни лимфни възли, но с риск за субклинична болест – 46-50 Gy; (ii) с видима лимфаденопатия – 60-66 Gy; (II) след негативна сентинелна лимфна биопсия: (i) в аксила

и ингвинални области не се препоръчва СЛЛ; (ii) в лимфни басейни на глава и шия поради риск от фалшиво негативни биопсии – 46-50 Gy; (III) след лимфна дисекция: (i) при микроскопска N1 в аксила и ингвинални области – 50 Gy; (ii) при микроскопска N1 в глава и шия – 50-56 Gy; (iii) в аксила и ингвинални области – 50-54 Gy; (iv) в лимфни басейни на глава и шия – 50-60 Gy. Прилага се стандартно фракциониране 2 Gy дневно. Препоръчват се болуси за адекватно облъчване на кожа и широки осигурителни граници от 5 cm извън основния туморен обем. При използване на електрони се прилага 90% изодоза за адекватно облъчване на латерални и дълбоки зони. При *Merkel*-клетъчен кожен карцином на торс и крайници след негативна сентинелна лимфна биопсия и R0-резекция СЛЛ се прилага само на ложето на първичния тумор. Облъчване на лимфни възли в транзит не се препоръчва, ако първичният тумор е далеч от регионалните възли.

Независимо че литературните данни не са достатъчни за високо ниво на доказателственост, в много клинични центрове СЛЛ е рутинен метод за контрол на локорегионални рецидиви от *Merkel*-клетъчен кожен карцином. Влиянието на СЛЛ върху преживяемост без болест при pN0 и при дефинитивно ЛЛ остават противоречиви. Няма точни данни как да се селектират пациенти с риск за локорегионални рецидиви. Методът остава подходящ за *Merkel*-клетъчен кожен карцином в областта на глава и шия, където възможността за R0-резекция е ограничена. Водещи обзори декларират, че препоръките за СЛЛ се базират на мнение на експерти, затова ръководството на NCCN ги категоризира като 2B независимо от публикуван мета-анализ.<sup>24</sup> При обсъждане на алтернативата операция/дефинитивно ЛЛ, последното се предпочита в ингвинални лимфни басейни, докато в аксила хирургичното лечение е по-толерантно от ЛЛ.

**В**

- Следоперативно лъчелечение на първичен кожен меланом се препоръчва при избрани пациенти с близки резекционни линии, екстензивен невротропизъм или локален рецидив.
- Следоперативно лъчелечение на плоскоклетъчен и базоцелуларен кожен карцином се препоръчва при пациенти с позитивни резекционни линии.
- При регионални лимфни метастази от кожен меланом следоперативно лъчелечение се препоръчва за следните региони (при екстранодална инвазия и/или брой на лимфни метастази и/или определени размери на метастаза): (i) паротидна област с  $\geq 1$  лимфни метастази, независимо от локализация; (ii) шиен лимфен басейн с  $\geq 2$  лимфни метастази и/или размер  $\geq 3$  cm; (iii) аксиларен басейн с  $\geq 2$  лимфни метастази и/или размер  $\geq 4$  cm; (iv) ингвинален басейн с  $\geq 3$  лимфни метастази и/или размер  $\geq 4$  cm.
- За следоперативно лъчелечение на кожен меланом се препоръчват различни дози и фракционирание (от 30 до 60 Gy, с 2-6 Gy дневна фракция) за 2.5-6 седмици.
- Следоперативно лъчелечение в областта на ложе на първичен *Merkel*-клетъчен карцином с pN0 или pNs0 се препоръчва при тумори над 1 cm и/или лимфоваскуларна инвазия и/или имуносупресия.
- При *Merkel*-клетъчен кожен карцином след пълна лимфна дисекция и негативни лимфни възли или негативна сентинелна биопсия не се обсъжда следоперативно лъчелечение. При неизвършена или неуспешна сентинелна лимфна биопсия се препоръчва следоперативно лъчелечение на регионални лимфни басейни.
- При *Merkel*-клетъчен кожен карцином с дисекция на лимфни метастази в регионални басейни се препоръчва следоперативно лъчелечение само при екстракапсулна инвазия в мастна тъкан и/или множествени метастази.
- При *Merkel*-клетъчен кожен карцином се препоръчва дефинитивно лъчелечение само в нерезектабилни случаи или с невъзможност за радикална операция.





- *Различни ръководства (Канада, САЩ, Европа, Англия) демонстрират добра клинична практика от следоперативно лъчелечение на кожен меланом със следните дози: по принцип трябва да са еквивалентни на  $\geq 60$  Gy при алфа-бета до 2 Gy; за облъчване на лимфни басейни в аксиларна и ингвинална области толерантните дози са по-ниски – 50-55 Gy; варира също и ритъмът на фракциониране: 48 Gy в 20 фракции, 30 Gy в 5 фракции за 2.5 седмици; 24 Gy в 3 фракции веднъж седмично.*
- *За следоперативно лъчелечение при кожен меланом с позитивни резекционни граници се препоръчват 50.4 Gy в 21 фракции или 36 Gy в 6 фракции два пъти седмично. Хипофракционираното следоперативно лъчелечение може да увеличи късните лъчеви усложнения.*
- *Особено внимание трябва да се обръща на последователността при прилагане на адювантно лъчелечение и системно лечение като високи дози *interferon alfa-2b* поради риск от повишена токсичност.*
- *Следоперативно лъчелечение при плоскоклетъчен и базоцелуларен кожен карцином с позитивни резекционни линии се осъществява в същите схеми и дози като дефинитивно лъчелечение (виж Раздел 5.2).*
- *Следоперативно лъчелечение на Merkel-клетъчен кожен карцином не бива да се забавя повече от 4-6 седмици поради риск от бърз рецидив. Прилагат се фотони или електрони (според дълбочина, размер и място на тумора) с болуси за адекватно облъчване на кожата и широки осигурителни граници от 5 cm.*
- *За следоперативно лъчелечение на Merkel-клетъчен кожен карцином се препоръчва стандартно фракциониране с 2 Gy дневно на дози от 46-66 Gy в зависимост от множество фактори, подробно описани в литературния обзор.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. MacKee GM, Cipollaro AC, Montgomery H. X-rays and Radium in the Treatment of Diseases of the Skin. 4th ed. Philadelphia, PA: Lea and Febiger; 1946.
2. Overgaard J, Overgaard M, Hansen V, von der Maase H. Some factors of importance in the radiation treatment of malignant melanoma. *Radiother Oncol* 1986; 5: 183-192
3. Bentzen SM, Overgaard J, Thames HD, Overgaard M, Hansen PV, von der Maase H, et al. Clinical radiobiology of malignant melanoma. *Radiother Oncol* 1989; 16: 169-182
4. Strom T, Caudell JJ, Han D, et al. Radiotherapy influences local control in patients with desmoplastic melanoma. *Cancer* 2014; 120: 1369-1378
5. Alberta Health Service Canada Clinical Practice Guideline CU-003 version 7 2014. Available at: [www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-cu003](http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-cu003)

6. Sacachevan Cancer Agency Provincial Melanoma Treatment Guidelines 2012. Available at: [www.saskcancer.ca/Melanoma](http://www.saskcancer.ca/Melanoma)
7. NCCN Guidelines, version 1.2015 Updates Melanoma. Available at: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#melanoma](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#melanoma)
8. NICE guideline Melanoma: assessment and management of melanoma 2015. Available at: [www.nice.org.uk/guidance/gid-cgwave0674/resources/melanoma-draft-nice-guideline2](http://www.nice.org.uk/guidance/gid-cgwave0674/resources/melanoma-draft-nice-guideline2)
9. Pawlik T, Sondak V. Malignant melanoma: current state of primary and adjuvant Treatment. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2003; 45: 245-264
10. Primoz St. Role of radiotherapy in melanoma management. *Radiol Oncol* 2010; 44 (1): 1-12.
11. Agrawal S, Kane JM, 3rd, Guadagnolo BA, 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
12. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13 (6): 589-597
13. Jones B, Dale RG, Deehan C, et al. The role of biologically effective dose (BED) in clinical oncology. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001; 13: 71-81
14. Moncrieff MD, Martin R, O'Brien CJ, et al. Adjuvant postoperative radiotherapy to the cervical lymph nodes in cutaneous melanoma: is there any benefit for high-risk patients? *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 3022-722
15. Henderson MA, Burmeister B, Thompson JE, et al. Adjuvant radiotherapy and regional lymph node field control in melanoma patients after lymphadenectomy: results of an intergroup randomized trial (ANZMTG 01.02/TROG 02.01). [Abstract]. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): LBA9084
16. London cancer Alliance. LCA Skin Cancer Clinical Guidelines 2014. Available at: [www.londoncanceralliance.nhs.uk/media/74850/LCA\\_SkinClinicalGuidelines\\_FINAL.pdf](http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/media/74850/LCA_SkinClinicalGuidelines_FINAL.pdf)
17. Rao NG. Review of the role of radiation therapy in the management of Merkel cell carcinoma. *Curr Probl Cancer* 2010; 34 (1): 108-117
18. Allen PJ, W. B. Bowne, D. P. Jaques, Met al. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23 (10): 2300-2309
19. Mojica P, Smith D, Ellenhorn JD. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1043-1047
20. Kim JA, Choi AH. Effect of radiation therapy on survival in patients with resected Merkel cell carcinoma: a propensity score surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 831-838
21. Veness M, M. Foote, V. GebSKI et al. The role of radiotherapy alone in patients with Merkel cell carcinoma: reporting the Australian experience of 43 patients, International. *Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2010; 78 (3): 703-709
22. Poulsen M. Merkel-cell carcinoma of the skin. *Lancet Oncology* 2004; 5 (10): 593-599
23. Wong KC, F. Zuletta, S. J. Clarke, et al. Clinical management and treatment outcomes of Merkel cell carcinoma. *Australian and New Zealand Journal of Surgery* 1998; 68 (5): 354-358
24. Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL, Otley CC. Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2006; 142: 693-700
25. Jouary T, Leyral C, Dreno B, et al. Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I Merkel cell carcinoma: a multicentric prospective randomized study. *Ann Oncol* 2012; 23: 1074-1080
26. Medina-Franco H, M. Urist, J. Fiveash, et al. Multimodality treatment of merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. *Annals of Surgical Oncology* 2001; 8 (3): 204-208
27. Rush Z, Fields RC, Lee N, Brownell I. Radiation therapy in the management of Merkel cell carcinoma: current perspectives. *Expert Rev Dermatol* 2011; 6: 395-404

28. Mortier L, Mirabel X, Fournier C, et al. Radiotherapy alone for primary Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2003; 139 (12): 1587-1590
29. Poulsen M, Walpole E, Harvey J, et al. Weekly carboplatin reduces toxicity during synchronous chemoradiotherapy for Merkel cell carcinoma of skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 1070-1074
30. Veness MJ, L. Perera, J. McCourt, et al. Merkel cell carcinoma: improved outcome with adjuvant radiotherapy. *ANZ Journal of Surgery* 2005; 75 (5): 275-281
31. Gupta SG, L. C. Wang, P. F. Peñas, M. Gellenthin, S. J. Lee, and P. Nghiem. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: the Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. *Archives of Dermatology* 2006; 142 (6): 685-690
32. Fields RC, Busam KJ, Chou JF, et al. Recurrence and survival in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for Merkel cell carcinoma: analysis of 153 patients from a single institution. *Expert Rev Dermatol* 2011; 6 (4): 395-404
33. NCCN Merkel Cell Carcinoma Panel Members. NCCN Clinical Practice Guidelines: Merkel Cell Carcinoma, v.2.2015
34. Mendenhall WM, Ferlito A, Takes RP, et al. Cutaneous head and neck basal and squamous cell carcinomas with perineural invasion. *Oral Oncol* 2012; 48 (10): 918-922
35. Han A, Ratner D. What is the role of adjuvant radiotherapy in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion? *Cancer* 2007; 109 (6): 1053-1059
36. Veness MJ, Morgan GJ, Palme CE, Gebiski V. Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: combined treatment should be considered best practice. *Laryngoscope* 2005; 115 (5): 870-875
37. Ch'ng S, Maitra A, Allison RS, et al. Parotid and cervical nodal status predict prognosis for patients with head and neck metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol*. 2008; 98 (2): 101-105
38. Palme CE, O'Brien CJ, Veness MJ, et al. Extent of parotid disease influences outcome in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129 (7): 750-753
39. Audet N, Palme CE, Gullane PJ, et al. Cutaneous metastatic squamous cell carcinoma to the parotid gland: analysis and outcome. *Head Neck* 2004; 26 (8): 727-732
40. Goh RY, Bova R, Fogarty GB. Cutaneous squamous cell carcinoma metastatic to parotid – analysis of prognostic factors and treatment outcome. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 117
41. Валерианова З., Димитрова Н, Тонев С, Вуков М. (редактори). Заболяемост от рак в България, 2012. Български национален раков регистър. София, 2014

**5.2. ДЕФИНИТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ КОЖЕН МЕЛАНОМ,  
БАЗОЦЕЛУЛАРЕН И ПЛОСКОКЛЕТЪЧЕН КОЖЕН КАРЦИНОМ**  
*Румен Габровски, Елица Енчева*

Дефинитивно лъчелечение (ЛЛ) при базоцелуларен (БЦК) и плоскоклетъчен (ПКК) карцином и лентиго малигна. Лъчелечение се предпочита при лезии, изискващи реконструктивна хирургия, при която козметичните и функционалните резултати от ЛЛ превъзхождат хирургичните<sup>1,2</sup> (нос<sup>3</sup>, горен и долен клепач<sup>4</sup>, като се избягва средна трета на горен клепач, устни и лезии, инфилтриращи странични ръбове на уста, назолабиална гънка, тумори, произхождащи от ухо и околоушна област)<sup>5</sup>. Спектърът на индикации включва: (1) големи повърхностни лезии; (2) възрастни пациенти (над 70 години); (3) при пациенти, които отказват или имат противопоказания за оперативно лечение; (4) следоперативно при нерадикална операция или перинеурално прорастване. Лъчелечение не се препоръчва в някои случаи и анатомични области с нисък лъчев толеранс: (1) участъци на предишни изгаряния; (2) места на предшестващо ЛЛ; (3) атрофия на кожа и след локално третиране с кортикостероиди; (4) участъци с лошо кръвоснабдяване; (5) средна трета на горен клепач; (6) кожа на гърба зад *processi spinosi*, подложена на притискане, водещо до трудно зарастване и късни кожни некрози; (7) кожа пред тибия и малеоли на подбедрици, тъй като тези участъци са изложени на травмиране и са с нарушена трофика; (8) пациенти с генетични болести, като *ataxia telangiectasia*, *xeroderma pigmentosa*. Не се провежда профилактично ЛЛ при клинично негативни лимфни възли.

**Необходими изследвания за радикално ЛЛ.** Задължителни са хистологично или цитологично доказване на лезията, тънкоиглена биопсия от уголемени лимфни възли,

образни изследвания на високорискови зони за уточняване на дълбочина на инфилтрация или обхващане на подлежаща кост или хрущял.

**Предписване на доза.** Дозата се изчислява на Dmax за повърхностна и полудълбока рентгенова терапия (ортоволтна радиация) и на 100% изодоза за ускорени електрони. В случаи, при които се прилага повърхностна брахитерапия, дозата се изчислява в основата на тумора, а при интерстициална брахитерапия – на съответната изодоза, обхващаща планирания мишенен обем (по препоръки на ICRU). Дозата зависи от големина на тумора, дълбочина на инфилтрация, хистология и характеристики на пациента. Туморите трябва да се облъчват с достатъчна гранична зона, която варира от 5-8 mm при добре отграничен БЦК в стадий T1 и до 2 cm при нискодиференциран ПКК.

**Ортоволтно лъчелечение при БЦЦ.**<sup>6,7</sup> Примерни режими на фракционирание на дозата за различна големина на третираната зона и анатомична област с близка биологичноефективна доза по отношение на туморния контрол и съизмерима вероятност за късни усложнения на нормалните структури са следните: (1) 18 Gy в една фракция за малки тумори в зони, в които козметичните резултати са от по-малко значение; (2) 32.5 Gy в 5 фракции за една седмица за малки тумори ≤ 4 cm в диаметър, ако не лежат върху хрущял; (3) 40.5 Gy в 9 фракции за 2-3 седмици за третирана зона до 5-6 cm в диаметър; може да се провежда и през ден за 3 седмици при затруднен достъп до болница или при възрастни; (4) 55 Gy в 20 фракции за 4 седмици за облъчвана зона < 6 cm в области с лош толеранс към ЛЛ; (5) 50 Gy в 15 фракции за 3 седмици за третирана зона от 4 до 6 cm в диаметър, извън зона с лош толеранс при ЛЛ; (6) 60 Gy в 30 фракции за 6 седмици за размер на полето > 6 cm в

зони с лош толеранс при ЛЛ. Последните две схеми се препоръчват за ЛЛ с високоенергийни фотони (60 Co, 4MV или 6 MV) или електрони с подходяща енергия. При тях трябва да се използват допълнителни приспособления (болуси, компенсаторни филтри, защитни екрани и др.) за хомогенизиране на дозата в мишенния обем и защита на рискови структури.

Алтернатива е прилагане на повърхностна брахитерапия. Предимство на този метод пред ортоволтна радиация е в по-добро щадене на подлежаща кост или хрущял и най-ниска интегрална доза. Най-често прилагано фракциониране е 40 Gy в 10 фракции за 2 или 3 седмици.<sup>8</sup>

**Ортоволтно лъчелечение при ПКК.**<sup>6,7</sup> Прилагат се следните схеми: (1) 45 Gy в 10 фракции за 2 седмици за размер до 5-6 cm в диаметър; (2) 55 Gy в 20 фракции за 4 седмици за третирана зона < 6 cm в диаметър в участъци с лош толеранс при облъчване; (3) 60 Gy в 30 фракции за 6 седмици за третирана зона > 6 cm в места с лош толеранс при облъчване. При авансирани и по-агресивно протичащи тумори и облъчване с електрони и високоенергийни фотони се прилагат и схеми с по-висока биологично ефективна доза – конвенционално фракциониране до 66-70 Gy в 33-35 фракции за 6.5-7 седмици. Прилагането на такива дози в големи кожни участъци над 5-6 cm в диаметър е свързано с тежки остри лъчеви реакции и забавено зарастване.

**Дефинитивно лъчелечение при лентиго малигна.**<sup>7,9</sup> Това е единствената повърхностна форма на кожен меланом, най-често по лице, за която дефинитивно

ЛЛ се предпочита пред хирургия. Туморният контрол с двата метода е съизмерим, но при по-добри функционални и козметични резултати за ЛЛ. Въпреки че лезиите обичайно са съвсем повърхностни и с различна по-интензивност пигментация, за радикално лечение са необходими достатъчни граници от 1 cm на страни и 0.5 cm в дълбочина.<sup>7</sup> Различни лъчетерапевтични техники могат да се използват за тази цел: повърхностна рентгенова терапия, облъчване с ускорени електрони и брахитерапия. В серия от 150 пациенти с лентиго малигна и лентиго меланом, лекувани с повърхностна рентгенова терапия до обща доза 42-54 Gy, честотата на докладвани локални рецидиви е 7% със средно време до прогресия от 45.6 месеца.<sup>10</sup>

Съществуват данни от ограничени серии за радикално ЛЛ и постигане на висок процент на туморен контрол при неоперабилен кожен меланом и *Merkel*-клетъчен карцином с твърде високи дози 100 Gy в 10 фракции, но това не е стандартно лечение.<sup>11</sup>

**Избягване на непредвидени прекъсвания, удължаващи лъчелечебния курс.** Пациенти, провеждащи дефинитивно ЛЛ за ПКК, не трябва да прекъсват планирания курс. Има научни доказателства, че удължаването на курса влошава резултатите. Лечебният курс не трябва да се удължава с повече от два дни, с изключение на случаи, при които се налага неотложно лечение на специфични усложнения по преценка на лъчетерапевт.

**В**

- Дефинитивно лъчелечение се препоръчва като алтернатива на хирургия при селектирани пациенти с лентиго малигна и лентиго малигна меланом.
- При базоцелуларен и плоскоклетъчен кожен карцином се препоръчва дефинитивно лъчелечение при следните терапевтични показания: (1) лезии, изискващи реконструктивна хирургия (област на нос, горен и долен клепач), (2) големи повърхностни лезии, (3) по-възрастни пациенти, (4) пациенти, отказващи или неподлежащи на хирургично лечение.
- При пациенти с базоцелуларен и плоскоклетъчен карцином с негативни регионални лимфни възли не се препоръчва профилактично облъчване на лимфни басейни.



- *Лъчевите дози при базоцелуларен и плоскоклетъчен кожен карцином зависят от размер на лезията, хистология и характеристики на пациентите.*
- *При базоцелуларен кожен карцином дозите при ортоволтно лъчелечение са: (1) 18 Gy/1 фракция еднократно – при малки тумори, където козметичният резултат не е от значение; (2) 32.5 Gy/5 пъти седмично за 1 седмица – за малки лезии ≤ 4 cm в диаметър, но не и когато са върху хрущял; (3) 40.5 Gy/9 фракции/2-3 седмици – при размер 5 до 6 cm в диаметър; може да се дава като фракции през ден за триседмичен период, ако достъпът до болница е ограничен или пациентът е в напреднала възраст; (4) 55 Gy/20 фракции/4 седмици – при размер < 6 cm в райони с ограничен лъчев толеранс; (5) 50 Gy/15 фракции/3 седмици – при размер между 4 и 6 cm в диаметър, в райони с ограничен лъчев толеранс; (6) 60 Gy/30 фракции/6 седмици – при размер > 6 cm в райони с ограничен лъчев толеранс.*
- *При плоскоклетъчен кожен карцином дозите при ортоволтно лъчелечение са: (1) 45 Gy/10 фракции/2 седмици – при размер от 5 до 6 cm в диаметър; може да се прилага като фракции през ден за триседмичен период, ако достъпът до болница е ограничен или пациентът е в напреднала възраст; (2) 55 Gy/20 фракции/4 седмици – при размер < 6 cm в райони с ограничен лъчев толеранс; (3) 60 Gy/30 фракции/6 седмици – при размер > 6 cm в райони с ограничен лъчев толеранс.*
- *При лентиго малигна се препоръчва ортоволтна радиация 45 Gy в 10 фракции за две седмици.*



■ **Лъчелечение не се препоръчва в някои случаи и анатомични области с нисък лъчев толеранс: (1) участъци на предишни изгаряния; (2) места на предшестващо лъчелечение; (3) атрофия на кожа и след локално третиране с кортикостероиди; (4) участъци с лошо кръвоснабдяване; (5) средна трета на горен клепач; (6) кожа на гърба зад *processi spinosi*, подложена на притискане, водещо до трудно зарастване и късни кожни некрози; (7) кожа пред тибия и малеоли на подбедрици, тъй като тези участъци са изложени на травмиране и са с нарушена трофика; (8) пациенти с *ataxia telangiectasia*, *xeroderma pigmentosa*.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Locke J, Karimpour S, Young G, et al. Radiotherapy for epithelial skin cancer. *Intl J Rad Oncol Biol Phys* 2001; 51 (3): 748-755
2. Bath FJ, Bong J, Perkins W, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2: CD003412, 2003
3. Caccialanza M, Piccinno R, Moretti D, et al. Radiotherapy of carcinomas of the skin overlying the cartilage of the nose: results in 405 lesions. *Eur J Dermatol* 2003; 13 (5): 462-655
4. Schlienger P, Brunin F, Desjardins L, et al. External radiotherapy for carcinoma of the eyelid: Report of 850 cases treated, *Intl J Rad Oncol Biol Phys* 1996; 34 (2): 277-287
5. Caccialanza M, Piccinno R, Kolesnikova L, Gnechchi L. Radiotherapy of skin carcinomas of the pinna: a study of 115 lesions in 108 patients, *Internat J Dermatol* 2005; 44 (6): 513-517
6. Bichakujian C, Olenki T, Alam M et al. NCCN Guidelines version 2.2014 Panel Members Basal and Squamous Cell Skin Cancers
7. Acland K, Algurafi H, Allan R, et al. LCA Skin Cancer Clinical Guidelines, London Cancer Alliance 2014. Published by London Cancer Alliance 167-182
8. Cognetta A Jr, Mendenhall W. Radiation Therapy for Skin Cancer. Springer Science, Business Media New York 2013
9. Cox J, Ang K. Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results. ISBN: 978-0-323-04971-9. Mosby: 141-157
10. Frshad A et al. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft x-rays. *Br J Dermatol* 2002; 146: 1042-1046
11. Halperin E, Perez C, Brady L. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th Edition, 2008 Lippincott Williams & Wilkins 697-700

### 5.3. ПАЛИАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

*Татяна Хаджиева, Румен Лазаров*

От теоретична гледна точка всички видове метастази от кожен меланом (КМ) (кожни, лимфатични, костни, мозъчни и висцерални) могат да се подложат на палиативно лъчелечение (ЛЛ). Ефективността му зависи от големина на туморната лезия и място на метастазиране. Според изследвания *in vitro* метастатичните лезии са по-лъчерезистентни от първичния тумор.<sup>1</sup> При кожни метастази с размери под 1 cm вероятността за отговор е 85%, но спада до 30% при лезии над 5 cm.<sup>2</sup> Схемите на фракциониране не се различават от тези при други метастазирани тумори. В зависимост от метода, големината и локализацията на лезията се препоръчват различни режими на фракциониране: 20 Gy в 5 фракции, 40 Gy в 15 фракции, 30 Gy в 10 фракции и 8 Gy в една фракция.<sup>3</sup>

Най-проучвано, като отделна серия болни, е палиативно ЛЛ при мозъчни метастази; наличието им е причина за 20-50% от смъртността при КМ.<sup>4</sup> С повишен риск за метастазирание са мъже с мукозни меланомни на глава и шия и над три шийни лимфни метастази.<sup>4</sup> Опциите за палиативно ЛЛ са стереотактична радиохирургия (СРХ) със или без облъчване на цял мозък (ОЦМ). Стереотактичната радиохирургия подобрява качеството на живот, намалявайки главоболието, смущенията в зрението и др. Сборни резултати показват едногодишен туморен контрол от 49-90% с различна комбинация от СРХ със или без ОЦМ. Серия ретроспективни проучвания върху групи от 50-100 болни показват едногодишен туморен контрол при 49-90% след СРХ чрез линеен ускорител или гама-нож.<sup>4,5</sup> Във фаза III проучване 213 пациенти с една до три мозъчни метастази с размер до 3 cm са рандомизирани да получат СРХ със и без ОЦМ<sup>6</sup>; основният показател е определяне на когнитивни промени след СРХ от 20-24 Gy или 18-22

Gy, последвани от 30 Gy ОЦМ; когнитивната функция е оценявана чрез магнитнорезонансна томография, оценка на качество на живот и неврофизиологични промени; на трети месец неврокогнитивната функция намалява в 91.7% само след СРХ срещу 63.5% след комбинация от ОЦМ и СРХ ( $p = 0.0007$ ); отчита се затруднение при отговоряне на въпроси, вербална възможност и др. Добавянето на ОЦМ повишава интракраниалния туморен контрол (94% и 88% съотв. на трети и шести месец) в сравнение със самостоятелно СРХ (съотв. 75% и 65%); това обаче не води до повишаване на средна обща преживяемост – 10.7 месеца след СРХ и 7.5 месеца след комбинация от ОЦМ и СРХ ( $p = 0.92$ ). Становището на редица експерти в САЩ и Европа е, че има тенденция за намаляване на прилагане на ЦМО за сметка на СРХ, като ЦМО се предпочита в по-късен стадий от развитието на болестта. Предлага се следната схема: при една до три мозъчни метастази – СРХ; при втори тласък с една до три мозъчни метастази – отново СРХ, а при трети рецидив на мозъчни метастази – ОЦМ. В момента се провежда рандомизирано проучване на Националния раков институт на САЩ (NCT0137277), сравняващо СРХ или ОЦМ в оперативната кухня след екстирпация на КМ. Очертава се становище, че ОЦМ следва да се прилага при пациенти с очаквана продължителност на живота над три месеца с техника, запазваща облъчване на хипокамп.<sup>7</sup>

Комбиниране на ЛЛ с *temozolomide* демонстрира незначителен отговор от 10% и средна преживяемост от 8-9 месеца.<sup>8</sup> Обсъжда се повишаване на лъчечувствителността на *BRAF-позитивни* меланомни клетки чрез предварителна радиосенсибилизация с *vemurafenib*. Инхибирането на Ras/Raf/MEK-сигналния път индуцира радиосенсибилизация, водеща до митотична смърт. Малко ретроспективно проучване показва, че при комбиниране с радиохирургия със или без ОЦМ в 64% има намаляване на симптомите, при 27% – пълен отговор, контрол на метастази е в 75%, а обща



преживаемост – в 92%; проучването показва надежди за благоприятно повлияване при радиосенсибилизация с *veturafenib*.<sup>9</sup> Очакват се по-големи проучвания за оценка на ефекта, но единични доклади показват значително повишена токсичност след комбинирането им, свързано с продължителен период на “отмиване” (washout) на инхибитора, ако веднага се приложи ЛЛ. Наблюдават се и т.нар. феномени на възвръщане – реакции във вече облъчвана зона при прилагане на лекарството, като еритем, оток, були, ерозии. Описана е тежка токсичност в зоната на черен дроб при облъчване в съседство, когато ЛЛ е започнало два дни след прилагане на *veturafenib*. Описаните случаи и на тежка кожна токсичност след прекратяване на ЛЛ и започване на таргентна терапия поставят въпроса за оптимално прилагане във времето на двата метода, особено при мозъчни метастази от КМ. Докато не се съберат достатъчно данни, някои водещи ръководства препоръчват интервали преди и след ЛЛ и *veturafenib*, като точният безопасен срок се проучва.<sup>3,9,10</sup> В единични серии се цитира, че *veturafenib* е по-силен радиосенсибилизатор от *dabrafenib*.<sup>10</sup>

**Бъдещи проучвания.** Таргентната алфа-имунотерапия (ТАТ) използва склонността на специфични антитела срещу тумори да довеждат до раковите клетки  $\alpha$ -радионуклиди за ефективна клетъчна смърт. Успехът на ТАТ в клинични проучвания за напреднал

КМ се базира на ефекта на облъчване върху минимална остатъчна болест с ограничена лъчева токсичност поради малък пробег на  $\alpha$ -частицата.<sup>13</sup> Заслужават внимание две проучвания. Едното е първа фаза изпитване на  $\alpha$ -радионуклид-конюгат на бисмут-213 ( $^{213}\text{Bi}$  213) с миши антияло (9.2.27) интралезионно в тумор<sup>14</sup>; конюгатът  $^{213}\text{Bi}$ -9.2.27 атакува наличния в 90% от болните асоцииран хондроидин-сулфат протеогликан рецептор (MCSP). Проучването доказва безопасност на прилагане на 25 mCi, без да са установени усложнения.<sup>15</sup> Неочаквано туморната регресия е наблюдавана още при ниски дози, което би могло да се обясни с т.нар. системна васкуларна антитуморна ТАТ.<sup>13</sup> Дифузията на конюгата през пропускливите туморни капиляри в перикапилярното пространство позволява на антигените да се свързват с туморните клетки,  $\alpha$ -лъчите убиват ендотелните клетки, затварят капилярите и затрудняват храненето на тумора. При 30 болни е налице 10% частичен отговор, 40% стабилна област и 13% дългосрочна преживяемост от 2-5 години.<sup>13</sup> Второто важно проучване е австралийско върху 40 болни в стадий IV и оценява ефекта и токсичността на системна ТАТ с  $\alpha$ -имуноконюгат ( $^{213}\text{Bi}$ -cDTPA-9.2.27) след 12 седмици<sup>14</sup>; 50% от контингента показват стабилна болест и 12% – частичен отговор; 30% от болните не се повлияват в рамките на 8 седмици и загиват. В период на изпитване са и други радионуклиди като *astatin 211*, *actinium 225* и други  $\alpha$ -лъчители, все още в ранни фази на проучванията при други тумори.<sup>13</sup>

**В**

- Палиативно лъчелечение при кожен меланом се препоръчва при мозъчни метастази, нерезектабилни лимфни, сателитни или метастази в транзит (*in-transit*).
- За палиативно лъчелечение при меланом се препоръчват различни режими на фракциониране (според метод, големина и локализация на лезия): 20 Gy в 5 фракции, 40 Gy в 15 фракции, 30 Gy в 10 фракции, 24 Gy в 3 фракции, 8 Gy в една фракция и други.

**В**

■ При мозъчни олигометастази (1 до 3) се препоръчва радиохирургия с еднократни дози 18 до 24 Gy.



- Поради високи ефективни дневни дози при палиативно лъчелечение на кожен меланом следва да се прилагат високотехнологични и максимално щадящи техники, особено при облъчване на зони с нисък радиационен толеранс.
- Според локализацията при кожен меланом се обсъждат всички високотехнологични методи на палиативно лъчелечение – триизмерно конформално лъчелечение, модулирано по интензитет лъчелечение, радиохирургия или стереотактично лъчелечение (SBRT).
- Взаимодействието между таргетна терапия и палиативно лъчелечение при меланом води до адитивна токсичност на двата метода поради прилагане на високи дневни дози и продължително отмиване (wash out) на препарата; проучва се безопасен времеви интервал между двата метода, поради което последователното им прилагане следва да се извършва много внимателно.
- При олигометастатична болест алтернатива на хирургично лечение е радиохирургия.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Rofstad EK. Radiation sensitivity *in vitro* of primary tumors and metastatic lesions of malignant melanoma. *Cancer Res* 1992; 52: 4453
2. Overgaard J, Overgaard M, Hansen V, von der Maase H. Some factors of importance in the radiation treatment of malignant melanoma. *Radiother Oncol* 1986; 5: 183-192
3. Alberta Health Service Канада Clinical Practice Guideline CU-003, version 7 2014. Available at: [www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-cu003](http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-cu003)
4. Stone A, Cooper J, Koenig KL, et al. A comparison of survival rates for treatment of melanoma metastatic to the brain. *Cancer Invest* 2004; 22: 492-497
5. Gaudy-Marqueste C, Regis JM, Muracciole X, et al. Gamma-Knife radiosurgery in the management of melanoma patients with brain metastases: a series of 106 patients without whole-brain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 809-816
6. Brown PD, Asher AL, Ballman KV, et al. NCCTG N0574 (Alliance): a phase III randomized trial of whole brain radiation therapy (WBRT) in addition to radiosurgery (SRS) in patients with 1 to 3 brain metastases. *J Clin Oncol* 2015; (abstr LBA4). Available at: [www.onclive.com/conference-coverage/asco-2015/](http://www.onclive.com/conference-coverage/asco-2015/)
7. Kazda T, Jancalek R, Pospisil P, et al. Why and how to spare the hippocampus during brain radiotherapy: the developing role of hippocampal avoidance in cranial radiotherapy. *Rad Oncol* 2014; 9: 139

8. Schild SE, Behl D, Markovic SN, et al. Brain metastases from melanoma: Is there a role for concurrent temozolomide in addition to whole brain radiation therapy? *Am J Clin Oncol* 2010; 33: 633-636
9. Narayana, M. Mathew, M. Tam et al. Vemurafenib and radiation therapy in melanoma brain metastases. *J Neurooncol* 2013; 113 (3): 411-416
10. Anker, A. Ribas, Al. Grossmann, et al. Severe Liver and Skin Toxicity After Radiation and Vemurafenib in Metastatic Melanoma. *JCO* 2013; 17: e283-e287
11. Khan M, Khan N, Almasan A, et al. Future of radiation therapy for malignant melanoma in an era of newer, more effective biological agents. *Onco Targets Ther* 2011; 4: 137-148
12. Elggvist J, Frost S, Pouget J, Per A. The potential and hurdles of targeted alpha therapy – clinical trials and beyond. *Frontiers in Oncology/Rad Oncol* 2014; 3: 324
13. Allen BJ, Singla AA, Rizvi SM et al. Analysis of patient survival in a phase I trial of systemic targeted alpha-therapy for metastatic melanoma. *Immunotherapy* 2011; 3 (9): 1041-1050
14. Raja C, Graham P, Rizvi SM, et al. Interim analysis of toxicity and response in Phase I trial of systemic targeted alpha therapy for metastatic melanoma. *Cancer Biol Ther* 2007; 6 (6): 846-852
15. Allen BJ, Raja C, Rizvi S, et al. Intralesional targeted alpha therapy for metastatic melanoma. *Cancer Biol Ther* 2005; 4 (12): 1318-1324



## 6 Системна лекарствена терапия



### 6.1. АДЮВАНТНА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ ПРИ КОЖЕН МЕЛАНОМ

*Красимир Койнов, Милчо Минчев, Петя Пеева, Красимир Киров*

На адювантна терапия подлежат пациенти с кожен меланом (КМ) след отстраняване на авансирал първичен тумор и/или регионални лимфни метастази (стадий Пб-III), при които рискът от поява на нови метастази е по-голям от 30%. Ефективността на адювантната терапия може да бъде определена само с проспективни рандомизирани проучвания, но досега резултатите от проведените проучвания не показват наличие на достатъчно ефективна адювантна терапия при КМ. Първоначален обект на проучванията беше адювантната химиотерапия. Резултати от осем клинични проучвания показват, че адювантно приложение на DTIC, CCNU или *vindesin* не променя значимо общата преживяемост (ОП) на пациентите.<sup>1</sup> Многобройни клинични проучвания са проведени с адювантна имунотерапия; приложение на имуномодулаторите BCG и *levamisole* също не води до сигнификантно удължаване на преживяемостта.<sup>1</sup> Резултати, получени в други осем клинични проучвания, установяват, че терапия с противотуморни ваксини също не променя OS и нови ваксини могат да се използват само в рамки на клинични проучвания.<sup>1</sup>

Големи надежди се възлагаха на адювантно приложение на цитокина *interferon alfa-2b* (IFN $\alpha$ -2b). Проведени клинични проучвания с ниски и междинни дози IFN $\alpha$ -2b при пациенти с КМ, но с висок риск, не показват ползи по отношение на ОП. В част от

тези проучвания е постигнато подобрене само на преживяемост без рецидив (ПБР).<sup>2-5</sup> Въпреки това, още през 1996 г. FDA регистрира IFN $\alpha$ -2b за адювантна терапия при КМ и досега това остава единствен препарат с тази индикация. Въз основа на налични научни данни, основани на доказателства, не се препоръчва приложение на ниски и междинни дози IFN $\alpha$ -2b в адювантен аспект. Високи дози IFN $\alpha$ -2b се постигат с едномесечно индукционно интравенозно приложение, последвано от поддържащо подкожно приложение в продължение на 11 месеца. Този начин на лечение е изследван в няколко рандомизирани клинични проучвания. В проучване ECOG1684 се сравняват високи дози IFN $\alpha$ -2b спрямо самостоятелно наблюдение при пациенти с КМ в стадий Пб и III<sup>6</sup>; при среден период на наблюдение 6.9 месеца е установено статистически значимо подобрене на ПБР и ОП в групата с IFN $\alpha$ -2b; след 12.6 месеца обаче се оказва, че липсва значима разлика в ОП между двете групи, докато разликата в ПБР остава сигнификантна. Резултати от друго по-голямо клинично проучване (ECOG 1690) също показват значима полза само по отношение на ПБР, но не и за ОП.<sup>7</sup>

По-кратко приложение на високи дози IFN $\alpha$ -2b също е обект на клинична оценка. В проучване E1697 са включени 1150 пациенти с резециран КМ (T3 или T<sub>всяко</sub> N1a-2b), рандомизирани или да получават един месец IFN $\alpha$ -2b, или да останат само на наблюдение<sup>8</sup>; след междинен анализ проучването е спряно поради липса на ефект на *interferon* както по отношение на ПБР, така и за ОП. За да се оценят ползите от поддържащо приложение на IFN $\alpha$ -2b, е проведено фаза II клинично проучване с 194 пациенти, рандомизирани да получават или едномесечно индукционно интравенозно приложение на IFN $\alpha$ -2b, или същата индукция с последващо поддържащо подкожно лечение в продължение на 11 месеца; въпреки че не се установяват разлики в средната или двегодишната ПБР, ОП е в полза на по-дългия режим (средно 41.5 месеца срещу непостигната,

$p = 0.05$ ).<sup>9</sup> В проучване EORTC18991 са рандомизирани 1256 пациенти с радикално резециран КМ стадий III за лечение с пегилиран IFN $\alpha$ -2b в продължение на 5 години срещу наблюдение<sup>10</sup>; четиригодишната ПБР е сигнификантно по-добра в групата с IFN $\alpha$ -2b в сравнение с тази на наблюдение (45.6% срещу 38.9%), но не се отчита ефект на пегилирания IFN $\alpha$ -2b по отношение на ОП. Въз основа на тези данни през 2011 г. FDA регистрира пегилирания IFN $\alpha$ -2b като възможност за адювантно лечение на пациенти с КМ с ангажиране на лимфни възли. Впоследствие ръководството на NCCN включи пегилирания IFN $\alpha$ -2b като адювантна опция при пациенти с радикално резецирани лимфни възли от КМ. Анализ на две големи фаза III рандомизирани клинични проучвания показва, че при адювантно лечение с IFN $\alpha$ -2b се наблюдава редуция на риска от рецидив и смърт главно при разязвени първични КМ<sup>11</sup>; все още остава неясно клиничното и биологично значение на това наблюдение.

Въпреки че наскоро публикувани мета-анализи потвърждават значима полза от адювантно приложение на IFN $\alpha$ -2b по отношение на ПБР, данните за ОП остават противоречиви.<sup>12-14</sup> Един анализ съобщава за подобрена ОП в четири от общо четиринайсет клинични проучвания, сравняващи IFN $\alpha$ -2b спрямо наблюдение<sup>13</sup>, докато друг анализ не установява значими разлики<sup>14</sup>. Затова съществува почти единомислие, че лечението с IFN $\alpha$ -2b подобрява преживяемостта без болест (ПББ), но са налице разногласия за ефекта върху ОП. Вече 25 години проучванията при IFN $\alpha$ -2a/b не дават еднозначен резултат за ползата от приложението му. Не е установена достоверна разлика за преживяемост по отношение на прилагана доза и продължителност на лечението. Въпреки това, IFN $\alpha$ -2a/b е единствен препарат, одобрен при КМ.

Съвременната концепция за адювантна терапия в стадий IIb-III е: няма ли тумор, па-

циентът подлежи на имунотерапия.<sup>8</sup> Дозите за прилагане на IFN $\alpha$ -2a/b са: (1) ниска доза: 3 x 3 mUI седмично S.C. (1-3 години); (2) средна доза: 3 x 5-10 mUI седмично S.C. (1-3 години); (3) висока доза: (i) индукция: 5 дни x 20 mUI/m<sup>2</sup> I.V. седмично 1 месец; (ii) поддържаща терапия: 3 x 10 mUI/m<sup>2</sup> S.C. седмично до края на годината; (4) пегилиран интерферон (PEG-IFN- $\alpha$ -2b): (i) индукция: 6  $\mu$ g/kg S.C. седмично (8 седмици); (ii) поддържаща доза: 3  $\mu$ g/kg S.C. седмично (5 години).

Адювантното лечение IFN $\alpha$ -2b е токсично и не се прилага навсякъде, но все пак мнението е, че то може да бъде от полза в определени случаи. Обемът и видът на страничните действия, както и процентът на пациенти, прекъснали лечението си поради тях, зависят от дозата. Най-чести странични действия са умора, фебрилитет, грипоподобни състояния, болки по мускули и стави, промени в периферна кръвна картина и биохимични показатели, ендокринни, психични промени и др.

При взето решение за приложение на адювантен IFN $\alpha$ -2b наличните научни доказателства определят две оптимални възможности: или IFN $\alpha$ -2b с продължителност поне една година, или пегилиран IFN $\alpha$ -2b с продължителност до пет години. Според препоръките на NCCN при ранен КМ, негативни лимфни възли и риск от рецидив (стадий IB или стадий II, дебелина  $\leq 1.0$  mm, с улцерация или митотична честота  $\geq 1/\text{mm}^2$ , или дебелина  $> 1.0$  mm) адювантните терапевтични възможности включват клинично проучване или наблюдение. За стадий IIb или IIc с негативни лимфни възли адювантните терапевтични възможности включват клинично проучване, наблюдение или IFN $\alpha$ -2b. За КМ в стадий III препоръчвано адювантно поведение включва клинично проучване, наблюдение или IFN $\alpha$ -2b. Следователно адювантното приложение на IFN $\alpha$ -2b и пегилиран IFN $\alpha$ -2b са две подходящи терапевтични възможности при радикално резеци-



рана болест в стадий III, с положителни сентинелни или клинично позитивни лимфни възли. Не се препоръчва краткотрайно интравенозно приложение на IFN $\alpha$ -2b при нито едно адювантно лечение. Препоръките за адювантното приложение на IFN $\alpha$ -2b или пегилиран IFN $\alpha$ -2b се препоръчват в категория В поради ниско отношение полза/риск. Решение за адювантно приложение на IFN $\alpha$ -2b трябва да се взема индивидуално, след подробно обсъждане с пациента относно потенциалните ползи от предлаганото лечение и свързаните с него странични ефекти, които влошават качеството на живот.

Пациенти с отстранен локален рецидив или рецидив в регионални лимфни възли подлежат също на включване в клинично проучване, наблюдение, а при тези, което не са били третирани предварително, може да се проведе адювантно лечение с IFN $\alpha$ -2b или пегилиран IFN $\alpha$ -2b.

Нова насока в лечението на КМ с приложение на checkpoint-инхибитори и BRAF-инхибитори се изследва и в адювантен аспект. Текущи клинични проучвания за

адювантно лечение на КМ се провеждат с анти-CTLA-4 антитяло (EORTC 18071)<sup>15</sup> и анти-PD1 антитяло (EORTC 1325)<sup>16</sup>, като резултати се очакват да бъдат съобщени още през тази година. По отношение на адювантно приложение на BRAF-инхибитори засега няма единно становище. Наличието на мутация в първичен тумор (BRAFmt) или регионални метастази не гарантира наличие на мутации в евентуални други метастази, а терапията при липса на мутация (BRAF WT) може да причини поява на други епителни тумори.<sup>17</sup> В момента тече фаза III проучване BRIM 8 – GO27826, от което се очакват концепции за възможностите на BRAF-инхибитори.<sup>18</sup> Провеждат се и много фаза I/II клинични проучвания върху имунотерапия на КМ, включващи различни инхибитори и ваксини. Фаза III клинично изпитване (EORTC 18071) за адювантно приложение на CTLA-4-инхибитор *ipilimumab* третира пациенти с резециран кожен меланом в стадий III, сравнявайки ги с плацебо; отчита се преживяемост без рецидив 26.1 срещу 17.1 месеца ( $p = 0.0013$ ); прилагат се 10 mg/kg в 4 цикъла през 21 дни, последвани с цикли през 3 месеца до 3 години.<sup>19</sup>

### В

- При пациенти с негативен нодален статус се препоръчва следоперативно наблюдение, участие в клинично проучване или адювантна терапия с *interferon alfa*.
- Адювантна терапия с *interferon alfa* се препоръчва да се проведе с едногодишна продължителност, а с пегилиран *interferon alfa* – с петгодишна продължителност.
- При пациенти с резециран стадий IIIa (лимфен възел > 1 mm), IIIb и IIIc (без метастази в транзит) се препоръчва тригодишна адювантна терапия с *ipilimumab*.
- При отстранен локален рецидив или рецидив в регионални лимфни възли се препоръчва самостоятелно наблюдение или включване в клинично проучване, а при пациенти без предшестващо третиране се препоръчва адювантна терапия с *interferon alfa* или пегилиран *interferon alfa*.



- Решението за адювантно приложение на *interferon* трябва да се взема индивидуализирано, след подробно обсъждане с пациента относно потенциалните ползи и странични ефекти от лечението.
- На пациенти с улцерация на първичния тумор и/или микрометастази в регионални лимфни възли може да се предложи адювантното лечение с *interferon alfa*.
- Отказалите се от адювантно лечение с *interferon alfa* могат да останат под наблюдение или да им се предложи участие в клинично изпитване.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Pflugfelder A, et al. Malignant melanoma S3-guideline "diagnosis, therapy and follow-up of melanoma". *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11 (Suppl 6): 1-116
2. Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, et al. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 866-869
3. Eggermont AM, Suci S, MacKie R, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alpha 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1189-1196
4. Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet* 1998; 351: 1905-1910
5. Hancock BW, Wheatley K, Harris S, et al. Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study—United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomised study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alpha-2a in high-risk resected malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 53-61
6. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14: 7-17
7. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2444-2458
8. Agarwala SS, Lee SJ, Flaherty LE, et al. Randomised phase III trial of high-dose interferon alfa-2b (HDI) for 4 weeks induction only in patients with intermediate- and high-risk melanoma (Intergroup trial E 1697) [abstract]. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl 15): Abstract 8505
9. Payne MJ, Argyropoulou K, Lorigan, et al. Phase II pilot study of intravenous high-dose interferon with or without maintenance treatment in melanoma at high risk of recurrence. *J Clin Oncol* 2014; 32: 185-190
10. Eggermont AM, Suci S, Santinami M, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomized phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 117-126
11. Eggermont AM, Suci S, Trstori A, et al. Ulceration of primary melanoma and responsiveness to adjuvant interferon therapy: Analysis of the adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991 in 2,644 patients [abstract]. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl 15): 9007

12. Ascierto PA, Gogas HJ, Grob JJ, et al. Adjuvant interferon alfa in malignant melanoma: an interdisciplinary and multinational expert review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 85: 149-161
13. Moccelin S, Pasquali S, Rossi CR, Nutti D. Interferon alfa adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systemic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 493-501
14. Petrella T, Verma S, Spithoff K, et al. Adjuvant interferon therapy for patients with high-risk for recurrent melanoma: an updated systemic review and guideline. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012; 24: 413-423
15. Eggermont A, Janssen S, Lema N, et al. Adjuvant immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, double-blind Phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group, 2015. Available at: [www.eortc.be/protoc/details.asp?protocol=18071](http://www.eortc.be/protoc/details.asp?protocol=18071)
16. Adjuvant Immunotherapy With Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Pembrolizumab (MK- 3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-risk Stage III Melanoma: A Randomized, Double- Blind Phase 3 Trial of the EORTC Melanoma Group. Available at: [adisinsight.springer.com/trials/700253975](http://adisinsight.springer.com/trials/700253975)
17. Ahn A, Eccles MR. Targeted therapy: from advanced melanoma to the adjuvant setting. *Front Oncol* 2013; 3: 205
18. BRIM8: A Study of Vemurafenib Adjuvant Therapy in Patients With Resected Cutaneous BRAF Mutant Melanoma. Available at: [www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=738963&version=HealthProfessional](http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=738963&version=HealthProfessional)
19. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncol* 2015; 16 (5): 522-530

## 6.2. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ ПРИ РЕЦИДИВ И МЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ ОТ КОЖЕН МЕЛАНОМ

*Красимир Киров, Красимир Койнов, Димитър Калев*

Конвенционалното лечение на пациенти с кожен меланом (КМ) в неоперабилен стадий IIIc и IV до 2011 г. е неуспешно и има палиативен характер; средната преживяемост е 8 месеца, а пет- и десетгодишната варира между 5% и 8% според локализация на метастазите. Едногодишната преживяемост при M1a е 62%, M1b – 53% и M1c – 33% ( $p < 0.0001$ ).<sup>1</sup> Провеждана моно-, поли- или биохимиотерапия има палиативен характер, повлиява тумора до 20% от случаите, но не оказват влияние върху преживяемост без прогресия (ПБП) и обща преживяемост (ОП).<sup>2</sup> Скромните резултати на класическата монохимиотерапията с *dacarbazine* (DTIC, 250 mg/m<sup>2</sup> 5 дни на 4 седмици или 850-1000 mg/m<sup>2</sup> еднократно на 3 седмици) провокира изпробване на полихимиотерапия. Най-популярна е схемата CVD (*cisplatin* 50 mg/m<sup>2</sup> 4 дни, *vinblastine* 1.2 mg/m<sup>2</sup> 4 дни, *DTIC* 850 mg/m<sup>2</sup> 1 ден, на 4 седмици), но рандомизирано проучване не показва съществено предимство в сравнение със самостоятелно приложение на DTIC.<sup>3</sup> При мета-анализа на 18 проучвания се установява, че биохимиотерапия (цитостатици + IFN ± IL2) повишава туморния отговор при значително повече странични действия, без удължаване на ОП.<sup>4</sup>

През 2011 г. в клиничната практика навлезе таргетна терапия с инхибитори на протеин-кинази в MAPK-сигналния път (BRAF-i и MEK-i) и имунотерапия с checkpoint блокажни антители.<sup>5</sup> В широк смисъл на понятието и имунотерапията също е таргетна, но прицел е нормална немутирала мембранна молекула (рецептор) на физиологичен сигнален път в Т-лимфоцити. В тесен смисъл на таргетна терапия прицел е туморна

клетка, а таргетната молекула е протеин с транскрипция от мутирал активиращ (driver) онкоген.<sup>6</sup> Благодарение на транслационната медицина се извършва ускорена регистрация на нови противотуморни препарати на база на резултати от регистрационни изпитвания. В реалния живот резултатите обикновено са по-лоши от проучванията, което налага допълнително проучване и дефиниране на групи пациенти за постигане на максимален ефект (субстратификация на пациентите). При определяне на терапията трябва да се има предвид: (1) таргетната терапия има бърз ефект (няколко седмици) при висок процент от пациенти, но увеличението на преживяемостта е малко поради поява на резистентност; (2) имунотерапията има бавен ефект (няколко месеца) при малък процент от пациенти, но удължаването на преживяемостта е значимо; (3) комбинираната терапия е по-добра от монотерапия, напр. BRAF-i + MEK-i или anti-CTLA-4 + anti-PD1 ab; идеален вариант би бил комбинация на таргетна и имунотерапия; (4) при последователни монотерапии ефектът на препарата, включен като втора линия, е винаги по-слаб, отколкото при приложението му на първа линия; трябва индивидуализирано да се прецени изборът на препарата за първа линия, защото първото лечение може да е решаващо.

**Таргетна терапия.** Засега таргетната терапия при КМ е насочена основно към мутирала кинази на MAPK-сигналния път. Това изисква да се определят налични мутации при всеки отделен случай. По правило таргетна терапия се разработва при честота на мутациите над 20% от случаите.

**сKIT.** Това е трансмембранна киназа на MAPK и мутацията (протоонкоген *ckit*) е най-честа при мукозни, акрални и меланоми, свързани с хронично излагане на слънчева светлина. Проучвания с *imatinib* показват отговор в 24-29%, при условие, че не се касае

за КИТ-амплификация и не е съгътстваща с NRAS-мутация. По отношение на преживяемостта резултатите са незадоволителни.<sup>7</sup> Засега таргетна терапия при сКИТ-мутации е в процес на проучване (NCT00470470).<sup>8</sup>

**NRAS.** Той е първият медиатор в MAPK-сигналния път. Мутации се установяват в 5% до 20% от меланом, с изключение на увеален. Директното таргетиране засега не е успешно и се проучва използването на MEK-i. В момента тече фаза III проучване NEMO (с *bimimetinib*) при NRAS-мутация (NCT01763164)<sup>9</sup>; началните резултати са скромни – обща степен на отговор (OCO) само в 14%.

**BRAF.** Той е вторият медиатор в MAPK-сигналния път и мутацията му е най-честата при КМ, причинен от интермитентно излагане на ултравиолетова светлина (около 50% от случаите). Засега тя е единствената, която се изследва рутинно. Диференцирането на отделните BRAF V600-мутации (E, K и D) може да има прогностично значение за ефекта от терапия с BRAF-i. Досега регистрираните в САЩ и Европейски съюз (включително и България) инхибитори – *vemurafenib* и *dabrafenib* – се препоръчват с *категория 1*. Двата препарата показват еднакви възможности в регистрационни проучвания, сравнени с DTIC: (1) *vemurafenib* – в BRIM3 (NCT01006980) с OCO – 57% срещу 8.6%, ПБП – 6.9 срещу 1.6 месеца и ОП – 13.6 срещу 9.7 месеца<sup>10,11</sup>; (2) *dabrafenib* – в BREAK3 (NCT01227889) с OCO – 50% срещу 7%, ПБП – 6.9 срещу 2.7 месеца и ОП на първа година – 70% срещу 63%.<sup>12</sup> За първи път в терапията на меланом в стадий IV е наблюдаван толкова висок туморен отговор. Регистрираната дозировка е 2 x 960 mg за *vemurafenib* и 2 x 150 mg за *dabrafenib*. Страничните действия са свързани с ретроградна активация на NRAS в епителни клетки с образуване на доброкачествени и злокачествени тумори. Чести са умора, болки в стави, повишение на трансаминази и билирубин. Възможно е удължаване на QTc > 450 msec.

Фоточувствителност и кожни алергии са по-чести при *vemurafenib*, околното при *dabrafenib*.

**MEK.** Той е третият медиатор в MAPK-сигналния път. Мутации се установяват в по-малко от 10% от случаите и затова не подлежат на рутинно изследване и таргетиране. Таргетиране на MEK обаче се извършва при поява на резистентност към BRAF-i (MAPK-активиране през CRAF или COT), при NRAS-мутации и при GNAQ и GNA11 (при увеален меланом, с регистриран само в САЩ MEK-i *selumetinib* като лекарство-сирак). Досега в САЩ и Европейски съюз са регистрирани препаратът *trametinib* и комбинацията *dabrafenib* + *trametinib*, които се препоръчват с *категория 1*. Очаква се регистрация на *vemurafenib* + *cobimetinib*. Регистрационните проучвания установяват следните възможности на MEK-i и комбинацията BRAF-i + MEK-i: (1) *trametinib* – в METRIC (NCT01245062), сравнен с DTIC, с OCO – 22% срещу 8%, ПБП – 4.8 срещу 1.4 месеца и ОП – 81% срещу 67% на първа година<sup>13</sup>; (2) *dabrafenib* + *trametinib* в COMBI-d (NCT01072175), сравнен с *dabrafenib* + плацебо, с OCO – 67% срещу 51%, ПБП – 9.3 срещу 8.8 месеца и средна ОП – 11.1 месеца<sup>14</sup>; (3) *dabrafenib* + *trametinib* в COMBI-v (NCT01597908), сравнен с *vemurafenib*; проучването е прекратено преждевременно поради категорично предимство на комбинацията пред монотерапията<sup>15,16</sup>; (4) *vemurafenib* + *cobimetinib* в соBRIM (NCT01689519), сравнен с плацебо, с OCO – 68% срещу 45%, ПБП – 9.9 срещу 6.2 месеца и ОП – 81% срещу 73% на първа година<sup>17,18</sup>. Комбинацията BRAF-i + MEK-i значимо удължава OCO и ПБП, докато данните за ОП са още в ранен стадий. Тя се приема вече за „гръбнак“ на таргетната терапия при меланом.

Регистрираната дозировка като монотерапия и в комбинация за *trametinib* е 2 mg дневно, а за *cobimetinib* – 60 mg дневно (21 дни в месеца). Странични действия са диария,

пирексия, отоци (целулит) и преходем едем на хориоида (замъглено виждане). В комбинация язко намалява честотата на кожни тумори.

Комбинация на първични мутации в NRAS и BRAF са много редки, почти взаимно изключващи се, но при ретроградна активация на NRAS (up-stream regulation) при терапия с BRAF-и може да настъпи амплифициране на NRAS и активиране и на колатералния PI3K-сигнален път, което разкрива нови таргети – PTEN, mTOR и АКТ. Други таргетни молекули, които са обект на проучвания, са ERK и с особено голяма надежда – CDK4 (с LEE011). Стартирани са т.нар. logic trials, когато при поява на резистентност към BRAF-и и MEK-и се извършва нова биопсия и чрез NGS (Next Generation Sequence) се определя нов таргет за тройна комбинация. Установи се възможна конвергенция на трите сигнални пътя – MAPK, PI3K и модулирания каспаза-зависим проапоптичен сигнална път (чрез формиране на комплекс eIF4F); очаква се таргетирането на eIF4F да преодолее поява на групов резистентност спрямо BRAF-и, MEK-и и други инхибитори.<sup>19</sup>

**Имунотерапия.** В процеса на адаптивна имуностимулация на имунонекомпетентен (naïve) T-лимфоцит от антиген-представяща клетка (АПК) са открити няколко сигнални пътя, костимулиращи или блокиращи процеса. Те играят ключова роля в балансиране и регулиране на толеранса спрямо собствени антигени и контролират амплитудата и продължителността на T-клетъчния имуноен отговор. Засага в клиничната практика имат значение checkpoint-инхибиторите: анти-CTLA-4- и анти-PD1-антитела.<sup>20</sup> При отчитане на туморен отговор на имунотерапия се установяват разлики в сравнение с отговора при таргетна и химиотерапия: настъпва по-бавно, с възможен период на нарастване на тумора, дължащ се на T-лимфоцитна инфилтрация (tumor "flare"), след

което настъпва намаляването му. Затова са предложени критерии за отчитане на ефекта (immune related response criteria – irRC), в известна степен различни от RECIST 1.1.

**Анти-CTLA-4-антитяло.** Процесът на адаптивна имуностимулация на имунонекомпетентен T-лимфоцит в регионален лимфен възел от АПК се осъществява при контакт на повърхностно експресиран MHC I + MAA (меланом-асоцииран антиген) с рецептор на T-лимфоцита (TCR). Активираният от свързването на B7.1 с CD28 сигнална път води до мощна костимулация и пролиферация на T-лимфоцити. Блокада настъпва след около един час при експресия в лимфоцитната стена на предварително синтезиран рецептор CTLA-4, който има по-голям афинитет към B7.1 от CD 28; активира се сигнална път, блокиращ стимулацията и пролиферацията на T-лимфоцита. Разработеното анти-CTLA-4-антитяло (*ipilimumab*) възстановява костимулацията с възстановяване на връзката B7.1 с CD 28, с риск от поява на автоимунни реакции. Резултатите от приложение на *ipilimumab* са скромни туморен отговор – около 12% (сравним с химиотерапия с DTC), но повишава преживяемостта, като след трета година не се променя – пет- и десетгодишната преживяемост остава около 20%.<sup>21-24</sup> За първи път в терапията на КМ в стадий IV се наблюдава достоверно повишаване на дългосрочната преживяемост. Регистрирана дозировка е 3 mg/kg, 4 инфузии през 3 седмици. При прогресия след първоначален туморен отговор е възможна реиндукция при същата дозировка. Страничните действия са свързани с автоимунни реакции – кожни обриви, ентероколит с тежки диарични с кръв и слуз, чернодробни увреждания, ендокринни болести, най-често хипо- или хиперхипофизит. Често първият признак на започващи странични действия е тромбоцитопения; лечението с кортикостероиди обикновено е адекватно. При неуспешна терапия на диарията понякога се налага еднократно приложение на TNF-инхибитор *infliximab* (*Remicade*). Между поява и степен на странични действия

и ефекта на лечение няма установена зависимост. Засега в САЩ, Европейски съюз и България е регистриран препаратът *ipilimumab*, препоръчван с категория 1, като първа линия при КМ в стадий IIIc и IV, предимно с BRAF-wt.

**Анти-PD1-антитяло.** PD1 (programmed death) е повърхностна молекула (антиген) в стената на активиран (имунокомпетентен) лимфоцит, която се свързва с лиганда PDL1/2 в стената на АПК и се активира негативен сигнален път, ограничаващ пролиферация и активиращ апоптоза на вече имунокомпетентния лимфоцит. Такъв лиганд се експресира също при някои меланомни клетки, предизвикан от секреция на IFN- $\gamma$  от тумор-инфилтриращ лимфоцит (TIL) и това причинява имунен толеранс спрямо тумора. Разработените антитела срещу PD1 и PDL1/2 удължават живота и пролиферацията на имунокомпетентни Т-лимфоцити. Тъй като тези антитела предлагат сравнително бърз туморен отговор (медианно време до отговор – 2.1 месеца) и реални шансове за повишаване на ОП, се налага становище, че могат да бъдат прилагани като първа линия, независимо от BRAF-статус. Предварителни резултати от някои проучвания (CheckMate с *nivolumab* и Keynote с *pembrolizumab*) потвърждават ефекта на терапията и предимството ѝ като първа линия, както и на комбинацията им с анти-CTLA-4-антитяло: (1) като втора линия *nivolumab* след *ipilimumab* в CheckMate 037 (NCT01721746), сравнен с DTIC или *paclitaxel/carboplatin*, с ОСО – 38% срещу 10.6% и ОП – едногодишна – 63%, двугодишна – 48%, тригодишна – 41%<sup>25</sup>; (2) като първа линия *nivolumab* в CheckMate 066 (NCT01721772), сравнен с DTIC, с ОСО – 40% срещу 12% и ОП на първа година – 73% срещу 42%<sup>26</sup>; (3) *pembrolizumab* в Keynote001 (NCT01295827), със/без приложен вече *ipilimumab*, с ОСО – 26% срещу 38% и ПБП в двете групи > 7 срещу 1.7 месеца<sup>27-29</sup>; (4) *pembrolizumab* след *ipilimumab* (рефрактерна с появяване от проведено лечение), с различна дозировка (10 mg срещу 3 mg/kg), с ОСО – 40% срещу 28%, ПБП – 24 срещу

23 седмици и ОП – недостигната; едногодишна преживяемост – 71% за двете групи<sup>30</sup>; (5) като втора линия *pembrolizumab* (при прогресия след BRAF-i или химиотерапия) в Keynote006 (NCT1866319), сравнен с *ipilimumab*, с ОСО – 33.7% срещу 11.9%, ОП на първа година – 72% срещу 58.2%<sup>31</sup>; (6) комбинация на *ipilimumab* с *nivolumab*, с ОСО – 41% срещу 53% и една- и двугодишна преживяемост – 85% и 79%<sup>32-34</sup>. Очевидна е тенденцията имунотерапията да достига ниво на туморен отговор, сходен с таргетна терапия, при възможно дългосрочно повишаване на преживяемостта. Най-висок ефект се очаква от комбинацията на CTLA4 + PD1-антитела, при неизбежно нарастване на странични действия. По-добър ефект може да се очаква, когато се прилагат на първа линия. BRAF-статусът и наличието на PDL1/2 в тумора не оказват статистически значимо влияние.<sup>25</sup> Проучване CheckMate 067-NCT01844505 (*nivolumab* + *ipilimumab* срещу *nivolumab* срещу *ipilimumab* при нелекуван КМ в стадий IV) обаче потвърди, че при наличие на PD-L1 в > 5% от меланомни клетки е достатъчно ефективно само приложението на *nivolumab*. Комбинирането на *nivolumab* + *ipilimumab* повишава ефективността на терапията при PD-L1-негативни тумори и я изравнява с приложение на *nivolumab* при PD-L1-позитивни тумори<sup>34</sup>; резултати от преживяемостта се очакват през 2017 г. Засега се потвърждава предимство на комбинацията както спрямо монотерапия с *nivolumab*, така и в много по-голяма степен спрямо монотерапия с *ipilimumab*: съотв. ОСО – 57.6%, 43.7% и 19% (пълнен отговор в 11.5%, 8.9% и 2.2%), ПБП – 11.5, 6.9 и 2.9 месеца. За съжаление, страничните действия се увеличават съотв. на 50%, 16% и 27%. За разлика от липсата на корелация между странични действия и ефект при *ipilimumab*, при PD1-i се установява зависимост между стари и новопоявили се автоимунни състояния и странични действия с ефекта от терапията. Въпреки че резултатите при *ipilimumab* са едни от най-добрите, описани досега, те са няколкократно по-ниски от тези на комбинацията и на монотерапията с

*nivolumab*. Регистрирана дозировка на *nivolumab* е 2 mg/kg, а на *pembrolizuma* – 3 mg/kg през 2-3 седмици в продължение на 1-2 години. Странични действия са кожни обриви, сърбеж, диарии, пневмонит, бъбречна недостатъчност. В САЩ и Европейски съюз са регистрирани препаратите *nivolumab*, препоръчван с *категория 1*, и *pembrolizumab*, препоръчван с *категория 2a* (до отчитане на резултати от преживяемост) като първа линия при КМ в стадий IIIc и IV.

С въвеждане на таргетната комбинация BRAF-i + MEK-I, освен повишаване на туморния отговор, се очаква и повишаване на преживяемостта, като се очаква петгодишната да надмине 30%. С въвеждането на PD1-i и комбинацията им с *ipilimumab* се очаква, освен повишаване на туморния отговор, повишаване и на преживяемостта, като петгодишната да надмине съотв. 40% и 50%.


Въпреки успехите от терапията, в „реалния живот“ те не са така оптимистични. Най-лоши са при започване на терапията при пациенти в увредено състояние, със симптоматични и множествени чернодробни и мозъчни метастази и особено при повишени нива на LDH, или това са пациенти, при които не се очаква преживяемост повече от 12 седмици. Според последния алгоритъм на NCCN (v. 3.2015) пациенти в стадий в IIIc и IV се разделят на две прогностични групи<sup>36</sup>: (1) очаквана преживяемост > 12 седмици: (i) първа линия с анти-CTLA-4- и/или анти-PD1-антитела; (ii) при прогресия на BRAFmt – BRAF-i, MEK-i или комбинация от тях; (iii) при прогресия на BRAFwt – химиотерапия или симптоматично лечение; (2) очаквана преживяемост < 12 седмици: (i) при BRAFmt: (ia) първа линия с BRAF-i, MEK-i или комбинация от тях, анти-PD1-антитяло; (ib) при прогресия – химиотерапия или симптоматично лечение; (ii) при BRAFwt: (iia) първа линия с анти-PD1-антитяло; (iib) при прогресия – химиотерапия или симптоматично лечение. Засега

в България може да се прилагат: (1) при КМ с по-благоприятна прогноза, напр. кожни и единични малки белодробни метастази (M1a-b): (i) за първа линия – *ipilimumab*; (ii) при прогресия на BRAFmt – *vemurafenib*; (iii) при прогресия на BRAFwt – химиотерапия или симптоматично лечение; (2) при КМ с неблагоприятна прогноза (M1c): (i) при BRAFmt – *vemurafenib*; (ii) при BRAFwt – химиотерапия или симптоматично лечение.

Лечението на пациентите в стадий IIIc-IV вече е на нов етап. Метастазектомия до 2011 г. се извършваше предимно по витални индикации (мозъчна метастаза, чревна метастаза, причиняваща илеус и др.); сега вече могат да се извършват метастазектомии, за които по-рано се смяташе, че са без значение за прогноза и неетични спрямо пациента. Целта е циторедукция и ново генетично изследване. Същото важи и за палиативната лъчетерапия, особено за съвременното стереотактично лъчелечение (СЛЛ). Дори малки поражения на тумора освобождават туморни антигени и при комбинация с новите методи на имунотерапия се наблюдава повлияване на необлъчени метастази (abscopal effect); това е основа на новата радиоимунотерапия. Комплексното лечение е особено важно при лечение на мозъчни метастази, които остават най-голям терапевтичен проблем при КМ в стадий IV. Мултицентричното проучване BREAK-MB за лечение на пациенти с мозъчни метастази с мутации V600 E и K с *dabrafenib*, преди или след проведено локално лечение – СЛЛ ± оперативно, установи ОСО при V600 E преди локално лечение 39.2%, а след – 30.8%, при V600 K – 6.7% преди и 22.2% след локално лечение. Въпреки малкия брой пациенти (172 болни), може би трябва да се има предвид видът на мутацията при определяне на лечението, поне при пациенти с мозъчни метастази.<sup>37</sup> В пилотно проучване с *vemurafenib* при пациенти с лекувани вече мозъчни метастази с мутация V600 се установи ОСО в 42%; отговорът обаче е краткотраен при средна ПБП – 3.9 месеца и средна ОП – 5.3 месеца.<sup>38</sup>



А	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При пациенти с BRAF V600-мутирал кожен меланом в нерезектабилен стадий IIIc/IV се препоръчва първа линия терапия с BRAF-инхибитори (<i>vemurafenib, dabrafenib</i>), самостоятелно или в комбинация с MEK-инхибитор (<i>cobimetinib, trametinib</i>).</li> <li>■ При BRAF V600-мутирал кожен меланом, прогресирал след BRAF-инхибитори, се препоръчва монотерапия с MEK-инхибитор (<i>trametinib</i>) или в комбинация с <i>vemurafenib</i>.</li> <li>■ При пациенти с BRAF-див тип кожен меланом в нерезектабилен стадий IIIc/IV с очаквана преживяемост повече от три месеца (добър пърформанс статус и безсимптомни метастази) се препоръчва първа линия имунотерапия с <i>ipilimumab</i>, самостоятелно или в комбинация с PD-1 инхибитор (<i>nivolumab</i>), а при очаквана преживяемост под три месеца (лош пърформанс статус и симптоматични метастази) се препоръчва първа линия само с комбиниран режим или монотерапия с PD-1 инхибитор (<i>nivolumab, pembrolizumab</i>).</li> <li>■ При рецидивиращ и метастатичен кожен меланом, прогресирал след лечение с CTLA-4- или BRAF-инхибитори, се препоръчва имунотерапия с PD-1-инхибитори (<i>nivolumab, pembrolizumab</i>).</li> </ul>
С	<p>При пациенти с прогресия след таргетна и имунотерапия се препоръчва обсъждане за химиотерапия, включване в клинично проучване или най-добри поддържащи грижи.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Вземането на решение за лечение на пациент с кожен меланом в стадий IIIc-IV трябва да се съобразява с мутационен статус, пърформанс статус на пациента, локализация и симптоматика на метастази.</li> <li>■ Лекарствените комбинации имат по-добър ефект от монотерапиите.</li> <li>■ Препарат, приложен на първа линия, има по-добър ефект, отколкото на втора линия при прогресия.</li> <li>■ Комплексното лечение увеличава шанса за успех, но трябва да се има предвид последователността на отделните методи, особено при мозъчни метастази според вида на мутация.</li> </ul>
---	--



- При пациенти с таргетна терапия се препоръчват периодични прегледи от дерматолог за мониториране на кожни усложнения.
- При прогресия след терапевтичен отговор на *ipilimumab* с поне тримесечна продължителност е възможна реиндукция с *ipilimumab*.
- При пациенти в стадий IV с олигометастатична болест може да се обсъжда метастазектомия или радиохирургия, ако е възможно.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. *Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol* 2009; 27 (36): 6199-206
2. Claus Garbe, Thomas K. Eigentler, et al. Systematic review of medical treatment in melanoma: Current status and future prospects. *The Oncologist* 2011; 16: 15-24
3. Buzaid AC, Legha SS, Winn R, et al. Cisplatin (C), vinblastine (V), and dacarbazine (D) (CVD) versus dacarbazine alone in metastatic melanoma: preliminary results of a Phase II Cancer Community Oncology Program (CCOP) trial [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1993; 12: 389a
4. Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Keith Wheatley K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: A meta-analysis of 18 trials involving 2,621 Patients. *JCO* 2007; 25 (34): 5426-5434
5. Helen J. Gogas, John M. Kirkwood, Vernon K. Sondak. Chemotherapy for metastatic melanoma. Time for a change? *Cancer* 2007; 109 (3): 455-464
6. Ribas A. Tumor immunology in Melanoma: Recent Advances and Implications in Treatment. ASCO 2011, Education session (available on Medscape)
7. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol* 2013; 31 (26): 3182-3190
8. Imatinib mesylate in treating patients with stage III or stage IV melanoma that cannot be removed by surgery. *CinicalTrials*. Gov
9. Study comparing the efficacy of MEK162 versus dacarbazine in unresectable or metastatic NRAS mutation-positive melanoma. *CinicalTrials*. Gov
10. Chapman PB, Axel Hauschild, Caroline Robert. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507-2516
11. Grant A, McArthur, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2014; publ online Febr 7, 2014
12. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380 (9839): 358-365
13. Flaherty KT, Robert C, Hersey P. Improved survival with MEK Inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012; 367: 107-114
14. Long GV, Stroyakovsky DL, Gogas H, Levchenko E. COMBI-d: A randomized, double-blind, Phase III study comparing the combination of dabrafenib and trametinib to dabrafenib and trametinib placebo as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAFV600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2014; 32: 5s (Suppl; Abstr 9011)

15. Dabrafenib plus trametinib vs vemurafenib alone in unresectable or metastatic BRAF V600E/K cutaneous melanoma (COMBI-v) NCT01597908 ClinicalTrials. Gov
16. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P. LBA4\_PR - COMBI-v: A randomised, open-label, phase III study comparing the combination of dabrafenib (D) and trametinib (T) with vemurafenib (V) as first-line in Unresectable or Metastatic BRAF V600E/K Cutaneous Melanoma. ESMO 2014
17. Assierto P, Dreno B, Larkin J. Phase 3 study of vemurafenib + cobimetinib in previously untreated patients. *J Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 4)
18. Larkin J, et al Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *NEJM* 2014; 371: (20):1867-76.
19. Boussemart L, et al. eIF4F is a nexus of resistance to anti-BRAF and anti-MEK cancer therapies. *Nature* 2014; 513: 105
20. Kaufman HL, Kirkwood JM, Hodi FS, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 588
21. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711
22. Wolchok JD, Weber JS, Hamid O, et al. Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. *Cancer Immun* 2010; 10: 9
23. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364 (26): 2517-2526
24. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in metastatic or locally advanced, unresectable melanoma. (ESMO), Amsterdam, Netherlands, September 27-October 1, 2013. Abstract LBA24
25. Weber J, D'Angelo, Hodi St. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (4): 375-384
26. Robert C, Long GV, Brady B. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation (CheckMate 066 ClinicalTrials.gov number, NCT01721772.). *N Engl J Med* 2015; 372: 320-330
27. Study of pembrolizumab (MK-3475) in participants with progressive locally advanced or metastatic carcinoma, melanoma, or non-small cell lung carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001) ClinicalTrials. Gov
28. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 134
29. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014; 384 (9948): 1109-1117
30. Ribas A, Hodi FS, Kefford R, et al. Efficacy and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) in 411 patients (pts) with melanoma (MEL). *J Clin Oncol* 2014; 32: Suppl: 5s-5s
31. Ribas A, Schachter J, Long GV et al. Phase III study of pembrolizumab (MK-3475) versus ipilimumab in patients with ipilimumab-naive advanced melanoma. AACT Abstract CT101, April 2015
32. Dose-escalation study of combination BMS-936558 (MDX-1106) and Ipilimumab in subjects with unresectable stage III or stage IV malignant melanoma NCT01024231 ClinicalTrials
33. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK. Nivolumab plus Ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 122-133 Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA
34. Sznol M, Kluger HM, Callahan MC, Survival, response duration, and activity by BRAF mutation (MT) status of nivolumab (NIVO, anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) and ipilimumab (IPI) concurrent therapy in advanced melanoma (MEL). *J Clin Oncol* 2014; 32: 5s (Suppl; Abstr LBA9003)

35. First randomized study evaluating Opdivo (nivolumab) + Yervoy (ipilimumab) regimen demonstrates superior efficacy versus yervoy alone in patients with previously untreated advanced melanoma phase ii trial (checkmate -069) [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)
36. Melanoma, Version 3.2015. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
37. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13 (11): 1087-1095
38. Dummer R, Goldinger SM, Turtchi CP, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer* 2014; 50 (3): 611-621

### 6.3. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ ПРИ РЕЦИДИВ И МЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ ОТ БАЗОЦЕЛУЛАРЕН, ПЛОСКОКЛЕТЪЧЕН И *MERKEL*-КЛЕТЪЧЕН КОЖЕН КАРЦИНОМ

Красимир Койнов

**Базоцелуларен кожен карцином (БЦК).** Наскоро регистрираният медикамент *vismodegib*, пръв инхибитор на Hedgehog-пътя, се прилага за лечение на авансирал БЦК при пациенти с изчерпани хирургични и лъчелечебни възможности. Одобрението за регистрация се основава на резултати от фаза II мултицентрично, едноравно, двукохортно, отворено клинично проучване, включващо 104 пациенти<sup>1</sup>; около 95% от популацията е предварително третирана с хирургично, лъче- или системно лечение. Честотата на обективен отговор (ОО) е 43% и 30% съотв. за пациенти с локално авансирала и метастатична болест, при средна продължителност на отговора – 7.6 месеца. Страничните явления с честота над 30% включват мускулни спазми, алоpecia, загуба на вкус, загуба на тегло и отпадналост; сериозни странични явления са регистрирани при 26 пациента (25%). Осемнадесетмесечно проследяване потвърждава дългата продължителност на ОО: средна продължителност – 14.7 месеца за метастатичен и 20.3 месеца за локално авансирал БЦК.<sup>2</sup> Поради голямата рядкост на авансирал БЦК литературните данни за химиотерапия се ограничават в рамките на отделни случаи.<sup>3,4</sup>

**Препоръки за клинично поведение.** Базоцелуларният кожен карцином рядко метастазира, но при метастатичен процес трябва да се обсъжда приложение на *vismodegib* или включване на клинично проучване. Пациенти с метастатичен смесен тумор (базоцелуларен и плоскоклетъчен) също могат да се повлияят от приложението на *vismodegib*.

**Плоскоклетъчен кожен карцином (ПКК).** Честотата на ПКК с далечни метастази е по-голяма от метастатичен БЦК. Десетгодишно проучване, включващо 985 пациенти с ПКК, установява 3.7% риск от метастазиране и 2.1% риск от смъртност, специфична за болестта. Литературните данни са оскъдни по отношение на системна терапия<sup>5</sup>, липсват фаза III проспективни клинични проучвания. С *cisplatin* (самостоятелно или в комбинация с *5-Fluorouracile (5-FU)*) е постигнат в отделни случаи добър обективен отговор, но данните за ефективност са ограничени. В единственото фаза II клинично проучване на биохимиотерапия с *interferon alfa*, *cis-retinoic acid* и *cisplatin* са оценени 35 пациенти, от които 11 са с далечни метастази<sup>6</sup>; при един е постигната пълна ремисия, а при 12 пациенти с метастази само в регионални лимфни възли са постигнати една пълна и две частични ремисии. Тези резултати демонстрират до известна степен ефективност на цисплатин-базираните режими. Останалите проучвания са ретроспективни и обикновено касаят единични случаи.<sup>5</sup>

Някои автори препоръчват терапии, използвани при метастатични тумори на глава и шия. Докладвани единични случаи и едно фаза II клинично проучване демонстрират при някои пациенти значителна туморна регресия с прилагането на *cetuximab* при нерезектабилен или метастатичен ПКК<sup>7,8</sup>; ниският профил на токсичност на *cetuximab* е предимство пред токсичния цисплатинов режим. Повлияване с *gefitinib* е документирано при пациенти с рецидивирал или метастатичен ПКК във фаза II клинично проучване.<sup>9</sup> Провеждането на неоадювантна системна терапия с оглед последваща хирургия и/или лъчелечение обикновено не се счита за полезно при метастатична болест, с изключение на случаи с няколко ангажирани лимфни възли.<sup>10</sup>

**Препоръки за клинично поведение.** При локални рецидиви терапевтичното поведение е както при лечение на първична болест. Случаи с комплицирани високорискови тумори, с регионални рецидиви или с далечни метастази, трябва да се обсъждат от мултидисциплинарен екип. Пациенти с ПКК трябва да получават адекватно лечение. Въпреки препоръките за участие в клинични проучвания, последните на практика са твърде малко. В съображение идва приложението на монотерапия с *cisplatin*, *cisplatin* плюс *5-FU* или инхибитори на рецептора на епидермалния растежен фактор, както и *cetuximab*. При пациенти, приемащи имunosупресивна терапия след трансплантация, трябва да се обсъжда редуциране на дозата на имunosупресивните агенти, ако е възможно, или да се сведе до минимум дозата на инхибитори на *calcineurin* и/или антитаболити за сметка на mTOR-инхибитори.<sup>11</sup>

**Merkel-клетъчен кожен карцином.** Литературните данни за възможности на химиотерапия в лечението на *Merkel*-клетъчния кожен карцином са твърде оскъдни.<sup>12</sup> При пациенти с далечни метастази се прилага самостоятелна химиотерапия или в комбинация с хирургия и/или лъчелечение. По-слабо е застъпено становището за приложение на адювантна химиотерапия при отделни случаи с клинично (макроскопско) регионална (N1b или N2) болест. Най-често прилаган режим при регионално разпространение е *cisplatin* или *carboplatin* със или без *etoposide*. Налични данни от ретрос-

пективни проучвания с адювантна химиотерапия не показват ползи за удължаване на преживяемостта<sup>13</sup> и са недостатъчни, за да оценят дали химиотерапевтичните режими подобряват преживяемостта без прогресия (ПБП) или общата преживяемост (ОП) на пациенти с далечни метастази.<sup>14</sup> В случаи с обсъждане на химиотерапия се препоръчва приложение на *cisplatin* или *carboplatin* със или без *etoposide*.<sup>15</sup> При отделни пациенти е прилаган и *topotecan*, главно при по-възрастни. Комбинацията *cyclophosphamide*, *vincristine* и *doxorubicin* (CAV) е често прилагана схема на химиотерапия, но е свързана със значителна токсичност.<sup>16</sup> Винаги, при възможност и адекватност, се препоръчва включване в клинични проучвания.

**Препоръки за клинично поведение.** Препоръчва се всички пациенти с метастатична болест да бъдат обсъждани от мултидисциплинарен екип. Необходимо е провеждане на пълно образно изследване с оглед адекватно стадиране. По принцип терапевтичното поведение при далечни метастази трябва да се определя индивидуално. Като начални лечебни методи обикновено се прилагат химиотерапия и лъчелечение, докато хирургичните интервенции могат да бъдат от полза за отделни случаи с олигометастази. Всички пациенти трябва да получават най-добри поддържащи грижи. При възможност се препоръчва участие в клинични проучвания.

**В**

- При авансирал базоцелуларен кожен карцином у пациенти с изчерпани хирургични и лъчетерапевтични възможности се препоръчва системна терапия с *Hedgehog*-инхибитори.
- При нерезектабилен или метастатичен плоскоклетъчен кожен карцином се препоръчва монохимиотерапия с *cisplatin* или в комбинация с *5-fluorouracil*.

**С**

- При нерезектабилен или метастатичен плоскоклетъчен кожен карцином се обсъжда системно лечение с инхибитори на рецептора на епидермалния растежен фактор (*cetuximab*).
- При метастатичен *Merkel*-клетъчен кожен карцином се препоръчва химиотерапия с *cisplatin* (или *carboplatin*) със или без *etoposide*.
- При отделни пациенти с метастатичен *Merkel*-клетъчен кожен карцином може да се обсъжда комбинацията от *cyclophosphamide*, *vincristine* и *doxorubicin* (CAV).



- *Терапевтичното поведение при всички пациенти с рецидив и метастатична болест от базоцелуларен, плоскоклетъчен и Merkel-клетъчен кожен карцином трябва да бъде обсъждано от мултидисциплинарен екип.*
- *При възможност и наличност пациентите трябва да се насърчават да участват в клинични проучвания.*
- *При орган-трансплантирани пациенти с кожни тумори, приемащи имunosупресивна терапия, се препоръчва редуциране на дозата на имunosупресивните агенти, ако е възможно, или максимално снижение на дозата на инхибитори на calcineurin и/или антиметаболити за сметка на mTOR-инхибитори.*
- *При пациенти с базоцелуларен карцином, постигнали най-добър отговор (частична или пълна ремисия) от лечение с vismodegib, може да се обсъжда последващо оперативно лечение или консолидиращо лъчелечение.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Seculic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012; 366: 2171-2179
2. Seculic A, Migden MR, Basset-Seguín N, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (aBCC): 18-month update of the pivotal ERIVANCE BCC

study. ASCO Meeting Abstracts 2013; 31: 9037

3. Carneiro BA, Watkin WG, Mehta UK, Brockstein BE. Metastatic basal cell carcinoma: complete response to chemotherapy and associated pure red cell aplasia. *Cancer Invest* 2006; 24: 396-400
4. Jefford M, Kiffer JD, Somers G, et al. Metastatic basal cell carcinoma: rapid symptomatic response to cisplatin and paclitaxel. *ANZ J Surg* 2004; 74: 704-705

5. Cranmer LD, Engelhardt C, Morgan SS. Treatment of unresectable and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Oncologist* 2010; 15: 1320-1328
6. Shin DM, Glisson BS, Khuri FR, et al. Phase II and biologic study of interferon alfa, retinoic acid, and cisplatin in advanced squamous skin cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 364-370
7. Kim S, Eleff M, Nicolaou N. Cetuximab as primary treatment for cutaneous squamous cell carcinoma to the neck. *Head neck* 2011; 33: 286-288
8. Miller K, Sherman W, Ratner D. Complete clinical response to cetuximab in a patient with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2010; 36: 2069-2074
9. Perez CA, Song H, Raez LE, et al. Phase II study of gefitinib adaptive dose escalation to skin toxicity in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2012; 48: 887-892
10. Denic S. Preoperative treatment of advanced skin carcinoma with cisplatin and bleomycin. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 32-34
11. Neuburg M. Transplant-associated skin cancer: role of reducing immunosuppression. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5: 541-549
12. Desch L, Kunstfeld R. Merkel cell carcinoma: chemotherapy and emerging new therapeutic options. *J Skin Cancer* 2013; 2013: 327-150
13. Garneski KM, Nghiem P. Merkel cell carcinoma adjuvant therapy: current data support radiation but not chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 166-169
14. McAfee WJ, Morris CG, Mendenhall CM, et al. Merkel cell carcinoma: treatment and outcomes. *Cancer* 2005; 104: 1761-1764
15. Pectasides D, Pectasides M, Psyrris A, et al. Cisplatin-based chemotherapy for merkel cell carcinoma of the skin. *Cancer Invest* 2006; 24: 780-785
16. Tai PT, Yu E, Winquist E, et al. Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2493-2499



**7**

## **Алтернативни методи за лечение на кожни тумори**



7

АЛТЕРНАТИВНИ МЕТОДИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА КОЖНИ ТУМОРИ

**7.1. КЮРЕТАЖ И ЕЛЕКТРОДЕСИКАЦИЯ ПРИ БАЗОЦЕЛУЛАРЕН И ПЛОСКОКЛЕТЪЧЕН КОЖЕН КАРЦИНОМ**

*Гергана Шаламанова*

Кюретаж и електродесикация (КиЕ) е алтернативно лечене на нискорискови кожни карциноми, при отказ на пациента от оперативно или лъчелечение. Извършва се чрез остъргане на туморната тъкан с кюрета с определяне на сигурния слой от нормална дерма и денатуриране на зоната на електрокоагулация. Могат да бъдат проведени до три цикъла в една сесия. Въпреки че това е бърз и икономически ефективен метод за повърхностни лезии, той не позволява хистологична оценка на границите. Данни за петгодишна обща преживяемост, отчетени за базоцелуларен карцином (БЦК) и плос-

коклетъчен карцином (ПКК), са съотв. 92% и 96%<sup>2,3</sup>, обаче честотата на рецидивирание може да бъде висока за места с висок риск (21%) и хистологични подтипове с висок риск (27%)<sup>3,4</sup>. Тази техника се счита за ефективна за нискорискови тумори с три възражения:<sup>1,4</sup>: (1) не трябва да се използва за лечение в области с терминален растежа на коса, като зона на скал или брада при мъже, поради риск, че туморно разпространение надолу във фоликуларните структури не може да бъдат отстранено по подходящ начин; (2) ако подкожният слой се достигне по време на тази техника, трябва обикновено да се извърши и хирургична ексцизия; тази промяна в терапията е необходима, тъй като ефективността на техниката КиЕ се основава на способността на клинициста да прави разлика между плътна нормална дерма и мека туморна тъкан при използване на остра кюрета; тъй като подкожната мастна тъкан е дори по-мека от туморната, способността на кюретата за разграничаване и следователно – за селективно и пълно отстраняване на туморни клетки изчезва; (3) ако кюретаж е извършен само въз основа на поява на тумор с нисък риск, резултатът от тъканна биопсия, взета по време на кюретаж, следва да бъде преразгледан за увереност, че не са налице патологични белези с висока степен на риск, които да изискват допълнително лечение.

**В**

При нискорискови плоскоклетъчни и базоцелуларни кожни тумори се препоръчва обсъждане за алтернативни методи – кюретаж, електродесикация.



■ При пациенти с преканцерози, тежка коморбидност и изричен отказ от лечение с хирургия и лъчелечение може да се обсъди алтернативен метод на лечение с кюретаж или електродесикация в рамки на една пациентска визита.



- Понеже пациентите от високорискови групи могат да прогресират в кратък период от време, деструктивната терапия (кюретаж, електротерапия, криотерапия) е за предпочитане за нискорискови тумори поради възможност да се третираат множествени лезии на една пациентска визита.
- Ако кюретажът е извършен само на клинично проявен нискорисков тумор и хистопатологичният резултат от биопсия, взета по време на кюретажа, потвърди, че хистологичният тип не е високорисков, пациентът не се нуждае от допълнителна терапия.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 2: Curettage-electrodesiccation. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17: 720-726
2. Neville JA, Welch E, Leffell DJ. Management of nonmelanoma skin cancer in 2007. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 462-469
3. Samarasinghe V, Madan V. Nonmelanoma skin cancer. *J Cutan Aesthet Surg* 2012; 5: 3-10
4. Blixt E, Nelsen D, Stratman E. Recurrence rates of aggressive histologic types of basal cell carcinoma after treatment with electrodesiccation and curettage alone. *Dermatol Surg* 2013; 39: 719-725
5. Rodriguez-Vigil T, Vazquez-Lopez F, Perez-Oliva N. Recurrence rates of primary basal cell carcinoma in facial risk areas treated with curettage and electrodesiccation. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 91-95

**7.2. ПОВЪРХНОСТНИ И ИНТРАЛЕЗИОНАЛНИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ ПРИ КОЖЕН МЕЛАНОМ, БАЗОЦЕЛУЛАРЕН И ПЛОСКОКЛЕТЪЧЕН КОЖЕН КАРЦИНОМ**  
*Красимир Киров, Мария Балабанова*

Локалното радикално лечение на кожни тумори е оперативното – адекватна ексцизия с постоперативна оценка на границите (РОМА). Останалите методи на лечение са алтернативни, с повишен риск за нерадикалност. Необходима е основателна причина за тяхното провеждане (преканцероза, тежка коморбидност, напреднала възраст, нежелание на пациента да бъде лекуван с хирургия или лъчелечение). Рандомизираните проучвания са малко, както и броят на включените пациенти; затова нивото на препоръчителност е ниско.

**Криотерапия (криохирургия).** Тя е минимално инвазивна оперативна техника с криосонда (cryoprobe), използвана при чернодробни тумори и метастази, простата и начални орофарингеални и гинекологични тумори. Подходяща е при кожни тумори, като има впечатляващ ретроспективен анализ от петгодишно проследяване при 2923 пациенти с начални кожни карциноми; отчита се липса на рецидив в 99%.<sup>1</sup> При проспективно рандомизирано проучване срещу лъчелечение обаче резултати са лоши: при пациенти с криотерапия рецидивите са в 39%, а при лъчелечение – в 4%.<sup>2</sup> Прилага се туширане на лезията с памучен тампон или напръскване със спрей с криоген, течен азот с температура -195.8° С. Принципът на неколккратно замръзване/размразяване предизвиква кристализация на цитозола в туморните клетки и тяхната некроза. Туморицидната температура е от -40 до -60° С. Разкриването на нови туморни антигени при клетъчен разпад предизвиква повишение на Т-клетъчен противотуморен имунитет, което може да бъде използвано при имунотерапия на кожен меланом (КМ). Може да се прилага при преканцерозни лезии, кожни карциноми,

кожни метастази от КМ. Трябва да се избягват локализации с възможно нарушено кръвоснабдяване (напр. акрални локализации, подбедрици на възрастни пациенти и др.).

**Лазерна деструкция.** Лазерите (LASER) са високо технологични апаратури в съвременната онкохирургия. CO<sub>2</sub>-лазерът може да се използва за деструкция (евапорация, аблация), а аргоният – за коагулация на кожни тумори. ND:YAG (neodymium-doped: yttrium aluminum garnet) лазерите имат предимно козметично приложение, но се проучва възможността им за деструкция на кожни тумори (NCT02270645). Предимство на лазерната терапия в сравнение с електрокоагулация (аналогична като метод за туморна деструкция) е, че кръвенето по време на процедурата е по-слабо, белегът е по-приемлив, обаче заздравяването продължава по-дълго. Рецидиви на кожни карциноми (T1-2) след лечение с лазер се наблюдават при 2.1%.<sup>3</sup> Употреба на лазери при КМ е допустима само върху множествени кожни метастази.<sup>4</sup> Лазери се използват и при фотодинамична терапия (ФДТ).

**Фотодинамична терапия (ФДТ).** Тя е комбиниран метод за локална деструкция на непигментни тумори (меланинът възпрепятства проникването на светлина). Необходим е източник на светлина в определен спектър и фотосенсибилизиращо вещество, което е нетоксично и се натрупва избирателно в туморните клетки (3.2:1 – тумор:околни тъкани).<sup>5</sup> При подходяща дължина на светлината то има фотодинамичен ефект – образува активни свободни радикали (тип I ФДТ) и/или превръща кислорода от неактивно триплетно в активно синглетно състояние (тип II ФДТ); активният кислород и свободните радикали причиняват увреждания на туморната клетка.<sup>5</sup> През 80-те години на XX век ФДТ е въведена като палиативен метод при неоперабилни тумори на хранопровод, бронхи и ректум. Като светлинен източник се използва He-Ne-лазер в червения спектър (570-670 nm), а като фотосенсибилизатор – хематопорфирин (photofrin II, прилаган системно).<sup>6</sup> За ФДТ на повърхности

кожни тумори с дебелина 2-3 mm (болест на *Bowen*, базоцелуларен карцином) по-подходящо е локално приложение на *5-aminolevulinic acid* (5-ALA), прекурсор на протопорфирин IX (ендогенен фотосенсибилизатор) или метиловия му естер *methyl aminolevulinate* (MAL); те се акумулират десет пъти повече в диспластични и туморни клетки. Като източник на светлина се използва лазер с дължина на вълната в синия светлинен спектър – 405 nm и в червения – 635 nm, лампа с филтри или LED (light emitting diodes).<sup>7</sup> При обзор на проведени проучвания се установява, че пълно елиминиране на повърхностни базиалиоми се постига в 87%, а при дебели – в 53-71%; сравнена с оперативно лечение на базиалиоми, ФДТ има по-добър козметичен ефект, но повече рецидиви – от 10% до 24%; в сравнение с криотерапия процентът на рецидиви е почти еднакъв – 20% срещу 22%; авторите приемат, че ФДТ е подходяща при преканцерози и плоскоклетъчен карцином (ПКК) *in situ*, но главно при повърхностни базиалиоми (без склеродермиформени).<sup>8</sup> За разлика от другите локално деструктивни методи, ФДТ се прилага предимно върху повърхностни лезии. Същото важи и за локалното медикаментозно лечение.

**5-fluorouracil** (5-FU). При системна химиотерапия на пациенти с други тумори (напр. карцином на гърда) се установява повлияване и на кожни тумори – предимно базиалиоми. Още през 70-те години на ХХ век в практиката навлезе локалната терапия с 5-FU в 0.1%, 1%, 3% крем и 5% унгвент (*Efudex*), прилаган 1-2 пъти дневно, 4-6 седмици, под оклузивна превръзка. 5-FU е антиметаболит и възпрепятства синтеза на ДНК и туморната пролиферация. Прониква до 1 mm в тумора. В обзор на проучванията се установява в 90% повлияване на повърхностни базиалиоми и в 27% до 85% на ПКК *in situ*.<sup>9</sup> Ефектът от 5-FU се увеличава в комбинация с *imiquimod* – по-бързо повлияване при по-малко локални странични действия.<sup>10</sup>

**Imiquimod**. Агентът е имуномодулатор, прилаган локално при преканцерози и повърхностни кожни тумори. Стимулира вродения и придобит Т-клетъчен имунитет чрез<sup>11</sup>: (1) индукция на продукция от мононуклеарни клетки в периферна кръв на цитокини IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, 2, 6, 8 и 12; (2) повишение на нива на тип I IFN-сигнални протеини, които обикновено са ниски при лъчева кератоза; това подобрява отговора на ендогенен IFN- $\alpha$ ; супресия на тип I IFN-сигнални протеини е ранно събитие, водещо до малигнизация; (3) стимулиране на моноцити, макрофаги и плазмацитонидни дендритни клетки, експресиращи TLR 7 и 8, с индуциране на вроден имунитет чрез секреция на проинфламаторни цитокини; (4) понижаване на броя на имуносупресивни Т-регулаторни лимфоцити; (5) стимулиране на продукция на IL-6, IL-8 и IFN- $\alpha$  от кератиноцити, което води до доминиране на Th1-клетъчен имунен отговор; (6) индуциране на програмирана клетъчна смърт (апоптоза) чрез повишена експресия на рецептор за FasR (CD95), Вах-протеин и каспази 9 и 3; (7) индуциране експресията на Е-селектин върху ендотелни клетки в туморната неоваскуларизация на инвазивни карциноми, с което се усилва екстравазация на моноцити, макрофаги, неутрофили и ефекторни Т-лимфоцити в туморна тъкан. Най-добър терапевтичен резултат се получава при концентрация 5%, прилагана всеки ден (5 дни седмично) до пълно повлияване на лезията (4-6 седмици). В обзор на всички рандомизирани проучвания за 5-FU се установява, че *imiquimod* има предимство при пълно елиминиране на тумора в 43-100% при повърхностен базиалиом (срещу 90% за 5-FU), 42-100% при нодуларен базиалиом, 56-63% при инфилтративен базиалиом, 73-88% при БЦК *in situ* (срещу 27-85% за 5-FU) и до 71% при инвазивния ПКК. В обзора се подкрепя приложение на *imiquimod* и 5-FU като монотерапия при повърхностен базиалиом и ПКК *in situ* с ниска степен на препоръчителност. Локални странични действия са неизбежно следствие на протичаща имунна реакция: зачервяване, сърбжеж

до болка.<sup>10,12</sup> Повърхностно приложение на медикамента ограничава проникването му в дълбочина; при по-дебели тумори е подходящо интралезионално приложение.

**Тип I Interferon (IFN  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\omega$ ).** Тип I интерферони (IFN  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\omega$ ) модулират имунния отговор като увеличават експресията на клас I тъканно съвместими молекули (MHC-I), необходими за сенсibiliзиране на T-лимфоцити от антиген-представящи клетки, увеличават преживяемостта на T-лимфоцити и стимулират узряване (диференциация) на дендритни клетки. Освен това, при кожни тумори тип I интерфероните имат антипролиферативен ефект (инхибират растежни фактори и митоза), активират проапоптозни гени, демонстрират антиангиогенно действие и повишение на имунната защита в кожата. Рандомизирано проучване срещу плацебо установява, че препоръчителната доза за интра- и перитуморно приложение на IFN- $\alpha$ 2b при базилиома е 1.5 mIU 3 пъти седмично за 3 седмици; постига се пълно елиминиране на тумора в 70-100%.<sup>13</sup> Подобни са резултатите и при начален ПКК, но проучването е при малък брой пациенти.<sup>14</sup> При лъчеви кератоми интралезионалното приложение на IFN- $\alpha$ 2b е възможно при малък брой на лезии.<sup>15</sup>

**Interleukin-2 (IL-2).** Няма директен ефект върху туморни клетки, а е имуномодулиращ гликопротеин, продуциран от антиген-активирани T-лимфоцити. *In vivo* IL-2 стимулира пролиферация на цитотоксични T-лимфоцити и NK-клетки. Използва се за генериране на лимфокин-активирани клетки-убийци (LAK) *ex vivo*, които се реинфузират на пациенти с IL-2 за поддържане на активността на LAK – адоптивна имунотерапия.<sup>16</sup> Индуцира също синтез на специфични цитокини – TNF, IL-1, IL-6 и IFN- $\gamma$ . IL-2 е единствен цитокин с доказана ефективност в терапия на метастазирал КМ в стадий IV. Ограничение в приложението му за системно и локално приложение е неговата токсичност: синдром на капиларна пропускливост, кардио- и полиорганна токсичност,

тромбоцитопения, хипотензия, висока температура и др. Засега приложението му се свежда главно до експериментални и клинични проучвания с различни противотуморни ваксини. От интралезионално приложение на цитокини при кожни карциноми се очаква, освен локален, така и системен имуноен ефект.

**Онколитични вируси (ОВ).** Прилагат се интралезионално в кожни и подкожни метастази от КМ. Към тях има изисквания да са създадени от вируси, които не причиняват сериозни болести при човек, да има ефективно противовирусно лечение срещу тях, да имат двоен механизъм на действие – да се реплицират само в туморни клетки и да предизвикват продължителен локален и системен имуноен отговор. Засега най-напреднали са клинични проучвания с генномодифициран HSV (T-Vec); вирусът се реплицира само в меланомни клетки и индуцира продукция на GM-CSF; в момента на разпад на туморната клетка в околната среда се освобождават реплицирани вируси, меланом-асоциирани антигени (MAA) и GM-CSF; последният стимулира подтиснатата функция на дендритните клетки и онколитичният вирус се „превърща“ в противотуморна ваксина. Туморен разпад се установява също в неинжектирани метастази по съседство, както и в 30% от далечни метастази. Опитът с противотуморни ваксини, включващи GM-CSF, показва по-ниски терапевтични резултати и затова се предполага, че вирусът вероятно се разпространява по съседство, като прониква в неинжектирани метастази. Резултати от фаза III рандомизирано проучване OP01M, сравняващо T-VEC срещу GM-CSF, са обнадеждаващи: продължителен туморен отговор – 26% срещу 6%, средна обща преживяемост – 23.3 срещу 18.9 месеца ( $p = 0.051$ ); за съжаление, общата преживяемост не достига статистическа значимост.<sup>17</sup> Стартирани са клинични проучвания на комбинация T-VEC плюс checkpoint-инхибитори (anti-CTLA4-i и PD1-i) с очакван синергизъм на действие.<sup>18</sup> При комбинация T-VEC плюс *ipilimumab* (NCT01740297) се постигна обща

степен на отговор – 56% и продължителен контрол на болестта – 72%.<sup>19</sup> Стартирано е проучване на T-VEC плюс *pembrolizumab* (NCT02263508).<sup>20</sup>

**PV-10.** Нов метод за интралезионална апликация със системен имунен отговор е органичното багрило PV-10 (10% разтвор на Бенгалско розово), използвано досега за изследване на чернодробна функция и в офталмологията. Във фаза II проучване се установява обща степен на отговор – 51% и пълен отговор – 26%. Освен инжектирани лезии, повлияват се и съседни неинжектирани лезии и отделни далечни метастази. За механизъм на действие се предполага, че е адаптивна тумор-специфична имунна реакция: колкото повече лезии се инжектират, толкова по-добър е общият отговор. Странични действия са локално зачервяване и образуване на мехури, като интензитетът им съответства на туморния отговор.<sup>21</sup> Стартирана е фаза III рандомизирано проучване, сравняващо продукта срещу химиотерапия (NCT02288897)<sup>22</sup>; въпреки че терапевтичните резултати са по-скромни, отколкото онколитични вируси, предимство на метода е финансовата страна.

**BCG ваксина (Bacille Calmette-Guérin).** Тя е първата интралезионална терапия при кожни метастази от КМ. Освен регресия на тумора до 80% от случаите, има отделни случаи на повлияване на далечни неинжектирани метастази, т.е. ако при онколитични вируси системният ефект е правило, при BCG е изключение. BCG е първият препарат, използван за адювантна имунотерапия при КМ, обаче нито едно рандомизирано проучване не потвърди статистически значимо подобрене на преживяемостта.<sup>23</sup> При имунно маркиране и стимулация на сентинелен лимфен възел с перитуморно инжектиране на BCG се откриват само микрометастази, по-големи от 1.8 mm, като се приема, че по-малките метастази са унищожени при имунна модулация на възела.<sup>24</sup> Първоначално се считаше, че има кръстосана реакция между меланом-асоциирани

антигени (MAA) и тези на микобактерията; в последствие предположението се сведе само до heat shock-протеин на бактериалната стена и MAA.<sup>25</sup> Самата същност на имунната реакция при интралезионално приложение на BCG при метастази от КМ не е напълно изяснена; използва се аналогия с интравезикална инсталация при повърхностен карцином на пикочен мехур, при който може да се мониторира нива на цитокини в урина.<sup>26</sup> Имунната реакция при BCG има две фази – проаоптична (хуморална) и от забавен тип (свързана с клетъчен имунитет); приема се, че разрушаването на туморната клетка се дължи на индуцирана секреция на цитокини, имунна реакция на ефекторни Т-лимфоцити и в малка степен – на проникнали в клетката атенюирани бацили. Инжектираните микобактерии остават по повърхността на туморната клетка, лигирани с експресиран фибронектин, или проникват в нея; проникването е пропорционално на загуба на диференциация на туморната клетка и е резултат на секрецията на IL6, която се потенцира и от самото проникване. Клетките от околната микросреда секретират IL8, който хемотактично привлича полиморфонуклеари, макрофаги и дендритни клетки. Втората фаза на имунната реакция (от забавен тип) продължава между 7-и и 20-и ден. Преодоляването на имуносупресията в туморна микросреда позволява дендритните клетки да се натоварят с туморни антигени, да се диференцират и да стимулират в регионалния лимфен възел Т-лимфоцити, превръщайки последните в потентни CD4+Th1 хелпери и цитотоксични CD8+CTL ефектори. При мета-анализ на резултатите от няколко рандомизирани проучвания се установява средно повлияване на тумора в 45%.<sup>27</sup> Микобактериите и туморните клетки се унищожават чрез секретирания от CD8+CTL гранулизин и процесът завършва със специфична казеификационна некроза – грануломи и епителоидни туберкули с гигантски клетки на *Langerhans*. Не може да се установи категорично дали меланомните клетки са елиминирани от адаптивна тумор-специфична имунна реакция, или са само „странична жертва”. Интралезионалното приложение на BCG може да се потенцира с електропорация




(електроимунотерапия) през хуморалната фаза, 4-5 часа след инжектиране на ваксината; окончателно повлияване може да се постигне само с една процедура.<sup>28</sup>

**Електропорация (електрохимиотерапия, ЕХТ).** Тя е молекулярно-биологична техника, която чрез създаване на електромагнитно поле увеличава пермеабилитета на клетъчната стена и различни медикаменти, цитокини или ДНК могат да проникнат в клетката. За подаване на електрически импулси се използва генератор (Cliniporator™). Оптимална пермеабилитация се постига при приложен волтаж 1400 V/cm и честота от 1 Hz до 5 kHz, доставен на осем импулса с времетраене от 100 msec. За електрохимиотерапия се използват само хидрофилни цитостатици – *bleomycin* или *cisplatin*. Най-добри резултати се постигат с *bleomycin* като интрацелуларната концентрация се повишава от 300 до 700 пъти. Методът на ЕХТ може да се прилага при всички кожни тумори. В едно проучване се изследва туморен отговор при интралезионално и системно подаване на *bleomycin* и *cisplatin*; туморен отговор е установен при 85%, независимо от хистологичен вид; след шестмесечно проследяване туморен контрол е потвърден при 88% от пациентите с ве-

нозно приложение на *bleomycin*, при 73% с интралезионално приложение и при 75% с интралезионално приложена *cisplatin*.<sup>29</sup> В друго проучване върху кожни метастази от меланом с венозно приложен *bleomycin* общ отговор се съобщава за 90% от туморите.<sup>30</sup> Методът на ЕХТ се развива бързо и се използва вече ендоскопска техника за третиране на тумори на вътрешни органи, особено при които има или се очаква кървене. При единични повърхностни метастази от КМ може успешно да се прилага ЕХТ.

**Изолирана перфузия на крайник с хипертермия (ИПКХ).** Методът е въведен през 1958 г. и оперативната техника не е претърпяла съществени промени. Кръвообращението на засегнатия крайник се извежда екстракорпорално, в оксигинатора кръвта се загрява до 39.5° С и се добавя *melfalan* ± TNF. В обзорен анализ на 22 проучвания се съобщава среден общ отговор – 90.35% с пълна ремисия – 58.2% (46.50% с *melfalan* срещу 68.90% с *melfalan* + TNF). Най-тежка компликация е некроза на крайник и ампутация (0.65%).<sup>31</sup> Проведени са няколко проучвания за адювантна ИПКХ след широка ексцизия на първичен КМ с висок риск; не се отчита достоверна разлика за петгодишна преживяемост ( $p = 0.31$ ).<sup>32</sup>

<b>А</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Интралезионална имунотерапия с VCG се препоръчва при кожни метастази от меланом.</li> <li>■ Изолирана перфузия на крайник с хипертермия се препоръчва при неоперабилни метастази от меланом на крайници.</li> </ul>
<b>В</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При нерезектабилен кожен меланом, рецидивирал след начална хирургия, може да се обсъжда интралезионална онколитична имунотерапия с <i>talimogene laherparepvec</i> (T-VEC).</li> <li>■ При преканцерозни лезии с висок риск, повърхностни кожни карциноми и кожни метастази от меланом може да се обсъжда криотерапия.</li> <li>■ Лазерна деструкция се обсъжда при кожни карциноми в стадий T1-2 и при множествени кожни метастази от меланом.</li> </ul>

<b>В</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Фотодинамична терапия може да се обсъжда при преанцерози и повърхностни базалиоми с дебелина до 2-3 mm.</li> <li>■ Повърхностна химиотерапия с <i>5-fluorouracil</i> може да се обсъжда при преанцерози и повърхностни кожни карциноми с дебелина до 1 mm.</li> </ul>
<b>С</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Електрохимиотерапия може да се обсъжда при неоперабилни и операбилни кожни карциноми и кожни метастази от меланом.</li> <li>■ Повърхностна имунотерапия с <i>imiquimod</i> може да се обсъжда при повърхностен базоцелуларен и плоскоклетъчен карцином <i>in situ</i>.</li> <li>■ Интралезионална имунотерапия с <i>interferon alfa</i> може да се обсъжда при преанцерози, базоцелуларен и начален плоскоклетъчен карцином.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При пациенти със значителна коморбидност или отказващи хирургия и лъчелечение може да се препоръчат алтернативни методи на лечение.</li> <li>■ Криотерапия не се препоръчва за лечение на тумори с акрална локализация и с възможно лошо кръвоснабдяване.</li> <li>■ Изолирана перфузия на крайник с хипертермия не трябва да се прилага за адювантно лечение след ексцизия на високорисков кожен меланом на крайници.</li> </ul>

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kuflik EG. Cryosurgery for skin cancer: 30-year experience and cure rates. *Dermatol Surg* 2004; 30 (2 Pt 2): 297-300
2. Hall VL, Leppard GJ, McGill J. Treatment of basal-cell carcinoma: comparison of radiotherapy and cryotherapy. *Clin Radiol* 1986; 37: 33-4
3. Randomized Pilot Study of Treatment for BCC Using the Multiplex 595/1064 nm Laser NCT02270645 ClinicalTrials.gov.
4. Malignant melanoma, Version 3.2015. Available at: [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)
5. Photodynamic therapy. Available at: Wikipedia
6. Bellnier DV, Greco WR, Parsons JS, et al. An assay for the quantitation of photofrin in tissues and fluids. *Photochemistry and photobiology* 1997; 66 (2): 237-244
7. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therap: update. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1245-1266
8. Szeimies R-M, Morton KM, Sidoroff A. Photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 483-490
9. Love WE, et al. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: A systematic review. *Arch Dermatol* 2009; 145 (12): 1431-1438

10. Price NM. The treatment of actinic keratoses with a combination of 5-fluorouracil and imiquimod creams. *J Drugs Dermatol* 2007; 6 (8): 778-781
11. Schön MP, Schön M. Imiquimod: mode of action. *Br J Dermatol* 2007; 157 (Suppl 2): 8-13
12. Love WE, Bernhard JD, Bordeaux JS. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: a systematic review. *Arch Dermatol* 2009; 145 (12): 1431-1438
13. Stenquist B, Wennberg AM, Gisslen H, et al. Treatment of aggressive basal cell carcinoma with intralesional interferon: evaluation of efficacy by Mohs surgery. *J Am Acad Derm* 1992; 27: 65-69
14. Edwards L, Berman B, Rapini RP, et al. Treatment of cutaneous squamous cell carcinoma by intralesional interferon- $\alpha$  2b therapy. *Arch Derm* 1992; 128: 1486-1489
15. Sadegh Amini, Martha H. Viera. Nonsurgical Innovations in the Treatment of Nonmelanoma Skin Cancer. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010; 3 (6): 20-34
16. Rayner AA, Grimm EA, Lotze MT, et al. Lymphokine-activated killer (LAK) cell phenomenon. IV. Lysis by LAK cell clones of fresh human tumor cells from autologous and multiple allogeneic tumors. *J Natl Cancer Inst* 1985; 75: 67-75
17. Primary overall survival (OS) from OPTiM, a randomized phase III trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) versus subcutaneous (SC) granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) for the treatment (tx) of unresected stage IIIB/C and IV melanoma. Clinical trial information: NCT00769704
18. Lichty BD, Breitbach CJ, Stojdl DE, Bell JC. Going viral with cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2014; 14 (8): 559-567
19. Amgen. Ipilimumab with or without talimogene laherparepvec in unresected melanoma. Available at: [clinicaltrials.gov/show/NCT01740297](http://clinicaltrials.gov/show/NCT01740297). NLM identifier: NCT01740297. Accessed November 15, 2014
20. Amgen: MK-3475 With or Without Talimogene Laherparepvec in Unresected Melanoma. NCT02263508. [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).
21. Thompson JF, Sanjiv S, Agarwala B, Mark Smithers. Phase 2 Study of Intralesional PV-10 in Refractory Metastatic Melanoma. *Ann Surg Oncol* 2014; 11: 1-8
22. PV-10 Intralesional injection vs systemic chemotherapy for treatment of locally advanced cutaneous melanoma. NCT02288897. [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).
23. Agarwala SS, Neuberger D, Park Y, Kirkwood JM. Mature results of a phase III randomized trial of bacillus Calmette-Guerin (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; 100 (8): 1692-1698
24. 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
25. Zlotta AR, Drowart A, van Vooren JP. Evolution and clinical significance of the T-cell proliferative and cytokine response directed against the Fibronectin binding antigen 85 complex of BCG during intravesical treatment of superficial bladder cancer. *J Urol* 1997; 157: 492-498
26. Redelman-Sidi G, Glickman MS, Bochner BH. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer – a current perspective. *Nature Rev Urol* 2014; Volume:11: Pages:153-162 Year published
27. Tan JK, Ho VC. Pooled analysis of the efficacy of bacille Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy in malignant melanoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1993; 19 (11): 985-990
28. Kirov K, Peycheva E, Gavrilova I. Electro-immunotherapy with BCG of cutaneous in-transit melanoma metastases. Proceedings of the 7th EADO conference, Nantes, 2011
29. Gregor MM, Jean S, Garbay R. Electrochemotherapy – An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. *Eur J Cancer* 2006; 4 (11): 3-13

30. Rols MP, Bachaud JM, Giraud P. Electrochemotherapy of cutaneous metastases in malignant melanoma. *Melanoma Res* 2000; 10 (5): 468-474
31. Moreno-Ramirez D, de la Cruz-Merino L, Ferrandiz L. Isolated limb perfusion for malignant melanoma: systematic review on effectiveness and safety. *Oncologist* 2010; 15 (4): 416-427
32. Olofsson Bagge R, Mattsson J, Hafström L. Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities – long-term follow-up of a randomised trial. *Int J Hyperthermia* 2014; 30 (5): 295-298

## 8 Последващо наблюдение



### 8.1. АЛГОРИТЪМ ЗА ПОСЛЕДВАЩО НАБЛЮДЕНИЕ ПРИ КОЖЕН МЕЛАНОМ И НЕМЕЛАНОМНИ КОЖНИ ТУМОРИ

*Гергана Шаламанова, Екатерина Пейчева*

**Последващо проследяване при кожен меланом (КМ).** Все още няма международен консенсус за подходящи проследяващи действия към пациенти с КМ. Оптималната продължителност на проследяване също остава спорна. Проследяващият график се влияе от риска за рецидив, предишен първичен меланом, фамилна анамнеза за меланом и наличие и степен на диспластични невуси. Пациенти с тези рискови фактори следва да бъдат включени в по-интензивни програми за проследяване.<sup>7,8</sup> Пациентската или лекарска загриженост също повлияват проследяващия график.<sup>6</sup> Проследяващата схема включва: (1) ранно диагностиране на рецидив, респ. метастазиране; (2) ранно откриване на втори меланом; (3) психосоциална подкрепа за пациента (график) (Табл. 1).

Таблица 1. Интервали на проследяващи визити при КМ.

Стадий	1-3 година	4-5 година	6-10 година
I A	всеки 6 мес.	веднъж годишно	веднъж годишно
IB-II B	всеки 3 мес.	всеки 6 мес.	всеки 6-12 мес.
III-IV	всеки 3 мес.	всеки 3 мес.	всеки 6 мес.

Повечето препоръки са базирани на три стадиранни групи (с нисък, среден и висок риск за метастази). Изисква се и индивидуализация на проследяването. Принципно терминът *последващо проследяване* се използва за пациенти, клинично без тумор, което включва индивиди след пълна хирургична резекция на първичен тумор със или без локорегионерни метастази. Обаче това може да включва и пациенти с далечни метастази след резекция или лечение с други методи – химиотерапия и лъчелечение. Стадий-адаптираното проследяване е препоръчително за ранна диагностика на рецидиви или вторичен КМ. Понеже 80% от рецидивите се проявяват в първите пет години, препоръчително е интензификацията на проследяването в този период. Стадий Ia бележи изключение, като показва полза в проследяването през първите три години след операция поради нарастващ процент на вторичен КМ. След осма-десета година рискът от рецидив в стадий I-III е независим от рисковите фактори на първичния тумор и само 5% се проявяват след десета година. Затова риск-адаптирано проследяване на КМ трябва да продължи за период от десет години. След това изследванията трябва да се лимитират до периодично самоизследване и като годишен цялотелесен преглед за нов меланом. За откриване на вторичен КМ, особено за пациенти с индивидуални рискови фактори (диспластичен невусен синдром, фамилна анамнеза), трябва да се осигури достъп до дългосрочен дерматологичен преглед, добавен към редовното проследяване. Психосоциалната подкрепа, дори в начални стадии, трябва да е най-малко четири срещи за първите две години.

**Самоизследване.** Самоизследването на пациентите се разглежда в много ръководства като есенциален компонент от проследяването и може да доведе до ранно разпознаване. Пациентите трябва да се инструктират за цялотелесен оглед и палпация на постоперативен цикатрикс, регионални лимфни възли и дрениращи области, както и

обяснения за симптомите (характеристика на в транзит и сателитни метастази) и основни симптоми, като болка, умора, загуба на тегло, гадене и повръщане, главоболие, диспнея. Роднините трябва да са въввлечени в този инструкционен процес. Откриването на рецидиви от самоизследване е в 20-75% и трябва да се консултират веднага с лекар онколог. Има голяма разлика в индивидуалните умения на пациентите: някои веднага отнасят ранните признаци за метастатична манифестация към лекаря, а други игнорират дори големи туморни маси.<sup>14-29</sup>

**Физикален преглед.** Обхваща снемане на специфична анамнеза, оглед на кожа и лимфни възли, палпация на първичен цикатрикс, в транзит и лимфодренажен басейни и зони и лимфни възли. В проспективни проучвания на 2000 пациента 50% от рецидивите са открити при анамнестично-физикален преглед, а 96% от всички операбилни метастази са открити с клиничен преглед.<sup>30-32</sup>

**Ултразвукова диагностика (УЗД).** Трябва да се провежда през проследявания период при пациенти със стадий Ib и над него; огледът обхваща изследване на цикатрикс на първичен тумор, зони в транзит и регионален лимфен басейн (РЛБ). Около 70% от меланомните метастази се проявяват с локорегионери (сателити, в транзит и лимфнодулни) метастази; при ранно откриване те са напълно резектабилни. В голям метаанализ на 74 проучвания УЗД доставя най-чувствителна и най-специфична процедура за детекция на метастази в РЛБ.<sup>9-13</sup> Абдоминално УЗД не би трябвало да бъде проведено рутинно в проследявания период при асимптоматични пациенти. Паренхимни далечни метастази и метастази в абдоминални лимфни възли могат да се установяват с УЗД, но методът е лимитиран от лошо визуализиране на парааортални и ретроперитонеални лимфни възли, особено при пълни пациенти. Предимството на метода е

лесно изпълнение и липса на ирадиация. Резултатът е субективен и зависи от опита на лекаря; има висока специфичност – 98%, но чувствителността е само 53% за коремни метастази (много по-ниска от магнитнорезонансна томография (МРТ) и позитронно-емисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ)).<sup>35</sup>

**Измерване на ниво на протеин S100.** Би трябвало да се осъществява при редовно проследяване на асимптоматични пациенти в стадий Ib и по-висок. Мета-анализи от 22 проучвания демонстрират корелация между ниво на протеин S100 и преживяемост; той е независим прогностичен фактор и е туморен маркер с много висока чувствителност (86-91%) и специфичност (76-91%). Повишени нива се установяват не само при далечни метастази, но и в 26% от случаите с метастази в РЛБ. В транзит метастази обаче не водят до повишаване на нивото му.<sup>34</sup> В сравнително проучване протеин S100 е достоверно по-високо оценен спрямо серумни ензими лактат-дехидрогеназа (LDH) и алкална фосфатаза (AP).

**Рентгенограма на гръден кош.** Не би трябвало да се използва рутинно по време на проследяване. Тя е с ниска чувствителност, сравнена с компютър-томография (КТ), при детекция на малки белодробни метастази (специфичност – 78% и висок брой фалшиво позитивни резултати).

**Образни изследвания.** Би трябвало да се провеждат рутинно в проследявания период при пациенти в стадий IIb и нагоре.<sup>33</sup> Мозъчни метастази се откриват по-отчетливо с МРТ, отколкото с КТ или PET/CT, при това липсва радиация. Периодично наблюдение на изображения на централна нервна система (ЦНС) в продължение на три години може да предотврати някои от съществените усложнения при пациенти в стадий IIIc, развиващи симптоматични мозъчни метастази. Методът на МРТ е по-чувствителен и специфичен



при детекция на мекотъканни и абдоминални метастази (лимфни възли, черен дроб, мастна тъкан, мускули). В диагностиката на костни метастази МРТ показва по-висока чувствителност и специфичност, но няма данни, директно сравняващи МРТ с КТ. Методът на PET/CT показва същата диагностична точност към костни метастази. Целотелесна КТ е чувствителна процедура, която дори води до откриване на метастази от 2–4 mm.<sup>36</sup> Според някои проучвания 72% от асимптоматични метастази са открити с КТ, особено при белодробни лезии. Методът на PET/CT е процедура с по-висока чувствителност – 80% и специфичност – 87% за детекция на далечни метастази в сравнение с КТ – съответно 51% и 69%. Костна сцинтиграфия не би трябвало да се провежда рутинно при проследяване на КМ. Откриване на костни метастази с PET/CT е с предимства пред сцинтиграфия.

**Последващо проследяване при базоцелуларен, плоскоклетъчен и *Merkel*-клетъчен карцином.** Проследяващата схема би трябвало да се съобрази с честота на туморно развитие и в редки случаи може да е ежеседмично. Болните подлежат на контролни прегледи при дерматолог или онкодерматолог през всеки 6 месеца след лечение, през 3 месеца до края на втора година, на 6 месеца до края на пета година, а след това – веднъж годишно. При *Merkel*-клетъчен карцином се изисква физикално изследване, включващо цялостен кожен преглед и цялостен преглед на лимфни възли: през всеки 3–6 месеца за 2 години и през всеки 6–12 месеца след това. Образна диагностика се назначава, когато е клинично показана, а рутинно се употребява при високорискови пациенти.

**В**

- При пациенти с кожен меланом се препоръчва обучение за редовно самоизследване на кожа и лимфни възли.
- Препоръчително е проследяващият график на пациенти с кожен меланом да бъде съобразен с риск от рецидив, фамилен анамнез за меланом, диспластични невуси и отношение пациент–лекар.
- За последващо проследяване на пациенти с кожен меланом в стадий 0 *in situ* се препоръчва физикално изследване и наблюдение на кожата двукратно годишно.
- За пациенти с меланом в стадий Ia-IIa без доказателства за болест се препоръчва проследяване с цялостен физикален преглед с особен акцент върху регионални лимфни възли и кожа на всеки 6 до 12 месеца в продължение на пет години, а след това – ежегодно според клинични показания.
- За пациенти с кожен меланом в стадий Ib-IV без доказателства за болест се препоръчва проследяване с цялостен физикален преглед на всеки 3 до 6 месеца в продължение на две години, след това за три години – на всеки 3 до 12 месеца, с последващи ежегодни прегледи при клинични показания.
- Ултразвуково изследване на регионален лимфен басейн се препоръчва при пациенти с кожен меланом със съмнителен лимфен възел при физикален преглед, пациенти без сентинелна лимфна биопсия или пациенти с положителен сентинелен лимфен възел, но без радикална лимфна дисекция.

- За скрининг при пациенти с кожен меланом и висок риск за рецидивираща или метастатична болест се препоръчва на всеки 6 до 12 месеца в продължение поне на две години проследяване с рентгенография на гръден кош, компютър-томография, позитронноemisсионна томография с компютър-томография (по преценка на лекаря), както и ежегодна магнитнорезонансна томография на глава.
- Рутинни образни диагностични изследвания не се препоръчват след петгодишен период на проследяване на пациенти с кожен меланом.
- За проследяване на пациенти с немеланомни кожни карциноми се препоръчва индивидуална оценка на риск.
- При проследяване на немеланомни кожни карциноми се препоръчва подробно и повтарящо се обучение на пациентите за слънцезащита и други предпазващи мерки.
- При пациенти с немеланомни кожни карциноми се препоръчват ежемесечни самоизследване на цялата кожна повърхност, на оперативния цикатрикс и на лимфните възли.

C

За оценка на риск от рецидив при кожен меланом в стадий IIb-IV се препоръчва проследяване на серумен S100.



*В българската клинична практика е прието проследяването на пациенти с меланом стадий IIb-III да се провежда на всеки месец през първите две години, след което – през 3 месеца през трета година и веднъж на 6-12 месеца до пета година.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Practice Guidelines in Oncology Merkel cell carcinoma NCCN V2, 2014. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
2. Dummer R, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 7): vi86-vi91
3. Practice Guidelines in Oncology Melanoma NCCN V2, 2015. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
4. Guideline Program In Oncology of the AWMF, German Cancer Society and German Cancer Aid; Malignant Melanoma S3-Guideline „Diagnosis, Therapy And Follow-up of Melanoma“. Available at: [www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)
5. Practice Guidelines in Oncology Basalcell carcinoma NCCN V2, 2015. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)

6. Ferrone CR, Ben Porat L, Panageas KS, et al. Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. *JAMA* 2005; 294: 1647-1654
7. Crowley NJ, Seigler HE. Late recurrence of malignant melanoma. Analysis of 168 patients. *Ann Surg* 1990; 212: 173-177
8. Yang GB, Barnholtz-Sloan JS, Chen Y, Bordeaux JS. Risk and survival of cutaneous melanoma diagnosed subsequent to a previous cancer. *Arch Dermatol* 2011; 147: 1395-1402
9. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2277-2284
10. Morton RL, Craig JC, Thompson JF. The role of surveillance chest X-rays in the follow-up of high-risk melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 571-577
11. Weiss M, Loprinzi CL, Creagan ET, et al. Utility of follow-up tests for detecting recurrent disease in patients with malignant melanomas. *JAMA* 1995; 274: 1703-1705.
12. Fazel R, Krumholz HM, Wang Y, et al. Exposure to low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures. *N Engl J Med* 2009; 361: 849-857
13. Brown RE, Stromberg AJ, Hagendoorn LJ, et al. Surveillance after surgical treatment of melanoma: futility of routine chest radiography. *Surgery* 2010; 148: 711-716
14. Poo-Hwu WJ, Ariyan S, Lamb L, et al. Follow-up recommendations for patients with American Joint Committee on Cancer Stages I–III malignant melanoma. *Cancer* 1999; 86: 2252-2258
15. Rueth NM, Groth SS, Tuttle TM, et al. Conditional survival after surgical treatment of melanoma: an analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1662-1668
16. Baughan CA, Hall VL, Leppard BJ, Perkins PJ. Follow-up in stage I cutaneous malignant melanoma: an audit. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1993; 5: 174-180
17. DiFronzo LA, Wanek LA, Morton DL. Earlier diagnosis of second primary melanoma confirms the benefits of patient education and routine postoperative follow-up. *Cancer* 2001; 91: 1520-1524
18. Francken AB, Bastiaannet E, Hoekstra HJ. Follow-up in patients with localised primary cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 2005; 6: 608-621
19. Johnson TM, Hamilton T, Lowe L. Multiple primary melanomas. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 422-427
20. Kang S, Barnhill RL, Mihm MC Jr, Sober AJ. Multiple primary cutaneous melanomas. *Cancer* 1992; 70: 1911-1916
21. Stucky CC, Gray RJ, Dueck AC, et al. Risk factors associated with local and in-transit recurrence of cutaneous melanoma. *Am J Surg* 2010; 200: 770-774
22. Brobeil A, Rapaport D, Wells K, et al. Multiple primary melanomas: implications for screening and follow-up programs for melanoma. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 19-23
23. Francken AB, Shaw HM, Accortt NA, et al. Detection of first relapse in cutaneous melanoma patients: implications for the formulation of evidencebased follow-up guidelines. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1924-1933
24. Fusi S, Ariyan S, Sternlicht A. Data on first recurrence after treatment for malignant melanoma in a large patient population. *Plast Reconstr Surg* 1993; 91: 94-98
25. Kelly JW, Blois MS, Sagebiel RW. Frequency and duration of patient follow-up after treatment of a primary malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 756-760
26. Martini L, Brandani P, Chiarugi C, Reali UM. First recurrence analysis of 840 cutaneous melanomas: a proposal for a followup schedule. *Tumori* 1994; 80: 188-197
27. Zogakis TG, Essner R, Wang HJ, et al. Natural history of melanoma in 773 patients with tumor-negative sentinel lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1604-1611
28. Romano E, Scordo M, Dusza SW, et al. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3042-3047
29. Dancey A, Rayatt S, Courthold J, Roberts J. Views of UK melanoma patients on routine follow-up care. *Br J Plast Surg* 2005; 58: 245-250

30. Hengge UR, Wallerand A, Stutzki A, Kockel N. Cost-effectiveness of reduced follow-up in malignant melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 898-907
31. Leiter U, Marghoob AA, Lasithiotakis K, et al. Costs of the detection of metastases and follow-up examinations in cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2009; 19: 50-57
32. Basseres N, Grob JJ, Richard MA, et al. Cost-effectiveness of surveillance of stage I melanoma. A retrospective appraisal based on a 10-year experience in a dermatology department in France. *Dermatology* 1995; 191: 199-203
33. Crawford J, Allen J, Armitage J, et al. Myeloid growth factors. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9: 914-932.
34. Egberts F, Hitschler WN, Weichenthal M, Hauschild A. Prospective monitoring of adjuvant treatment in high-risk melanoma patients: lactate dehydrogenase and protein S-100B as indicators of relapse. *Melanoma Res* 2009; 19: 31-35
35. Kaufmann PM, Crone-Munzebrock W. Tumor follow-up using sonography and computed tomography in the abdominal region of patients with malignant melanoma. *Aktuelle Radiol* 1992; 2: 81-85
36. Hausmann D, Jochum S, Utikal J, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of whole-body MRI and whole-body CT in stage III/IV malignant melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 212-222

## 8.2. ТУМОРНИ МАРКЕРИ ЗА МОНИТОРИРАНЕ НА МЕЛАНОМ

*Веселина Колева, Яна Бочева*

Меланомът (М) е активна метаболитна онкологична болест, свързана с освобождаване в циркулацията на голям брой различни биомаркери – S100, остеопонтин, меланома-инхибираща активност (MIA), хиалуронан, ламинин-1, тенаascin C, серумен колаген тип IV, 5-s-Cysteinyldopa, YKL-40, цитокини. Засега няма единно становище и препоръка на професионалните организации за използването им в диагностиката и проследяването на пациенти с М. Американските онкологични и дерматологични общности (NCCN, ASCO, AAD)<sup>1,3</sup> не препоръчват изследване на серумен маркер при проследяване на пациенти с М, независимо от стадия на болестта. Изключение правят само за прогностичната стойност на лактат-дехидрогеназа (LDH) при напреднала метастазирала болест (стадий IV). Ръководството на ESMO за мониториране на пациенти с М посочва като серумен маркер с най-добра диагностична точност S100.<sup>2</sup> Използването му обаче в алгоритмите за проследяване не е категорично, а е според индивидуалната преценка на лекаря. Германското и Швейцарското дружество<sup>3</sup> препоръчват изследване на S100 в петгодишен период на проследяване, независимо от стадий на болестта, като разликите са в честотата и продължителността на мониториране.

Тъй като М е болест с висок потенциал за метастазирание при относително малък размер на първичен тумор, редица изследователи активно проучват различни биомаркери, изследвани самостоятелно или в панели, считайки че те “държат ключа” към значимия напредък в лечението и контрола на тумора. Основно място сред биомаркерите заема серумената концентрация на протеин S100 (S100- beta, наричан кратко S100), проучван активно през последните 20 години. Касае се за цитоплазмен димерен протеин

от семейството на S100 – калций-свързващ протеин, експресиран в ниски количества от редица тъкани и клетки, но експресиран във високи концентрации от нервна тъкан, меланоцити, дендритни клетки и някои тумори (меланом, шваном). S100 не е меланом-специфичен и стойностите му могат да се повишат както при здрави индивиди, така и при пациенти с доброкачествени болести на централна нервна система, гастроинтестинални тумори, инфекциозни болести, СПИН. Неговата биологична функция не е изяснена; счита се, че се свързва с протеазни инхибитори и има отношение към клетъчната пролиферация и преживяемостта. Редица проучвания изследват значението на маркера за диагностика, мониториране и ранно откриване на рецидив или прогресия, за оценяване на ефект от проведена терапия и за изграждане на прогноза за обща преживяемост. Макар и с различни изводи за значението и приложимостта на S100, повечето от публикациите отчитат предимството му пред използвания в миналото ензим LDH, като според някои маркерът следва да измести LDH в системата за стадиране на AJCC.<sup>23</sup> В мета-анализ, обхващащ 22 проучвания с общо 3393 пациенти, публикуван от *Mocellin et al.*<sup>4</sup>, S100 е посочен като прогностичен фактор, независим от TNM-стадий по отношение на преживяемост. Повишени стойности на маркера в момента на диагностициране на болестта се асоциират с по-лоша обща преживяемост ( $p < 0.0001$ ). В проучване на *Oberholzer et al.*<sup>22</sup> повишени серумни нива на S100 се извеждат като дискриминативни за наличие на далечни метастази при проследяване на пациенти в стадий II-III с чувствителност – 75% и специфичност – 92%. Повишени нива на S100 над 0.2 mg/l са самостоятелен независим прогностичен маркер за по-ранна поява на далечни метастази и скъсена преживяемост в групата със стадий IIb-III.<sup>20</sup> В проучване на *Beyeler et al.*<sup>23</sup> в група на пациенти със стадий III и IV и с диагностициран рецидив след период на ремисия се отчита повишение на S100 при средно 37%, по-висок е

процентът на пациенти с повишен маркер в групата със стадий IV, а само при 5.5% от болните серумният маркер е първи индикатор за рецидив. В друго голямо проучване на *D. Martenson et al.*<sup>24</sup> с включени 1027 пациенти в стадий I-III резултатите показват, че стойности на S100 корелират с клиничния стадий. Серумни концентрации на маркера са сигнификантен и независим прогностичен фактор за преживяемост при пациенти в стадий II-III, докато при стадий I тази теза не се потвърждава.

Лактат-дехидрогеназа е ензим, който се намира във всички клетки на човешкия организъм.<sup>19</sup> В зависимост от комбинацията на двете полипептидни вериги (H и M) се формират пет различни изоформи, характерни за различни тъкани. Основна биологична функция на ензима в нормални клетки е да ускорява катализирането на пируват до лактат с образуване на АТР. Лактат-дехидрогеназа не е секреторен ензим и увеличение на активността му в серум е резултат на засилена клетъчна некроза, следствие на възпаление, инфаркт, хепатит, напреднал туморен процес или хемолиза; това силно ограничава неговата диагностична специфичност. Повишението му при пациенти с М се свързва със степен на малигненост на тумора, но не и с наличие на далечни метастази. Използва се като прогностичен маркер за намалена преживяемост в стадий IV. Въпреки ниска чувствителност, дори и при напреднала болест в стадий III и IV<sup>6</sup>, липса на специфичност и прогностична стойност, както и преданалитични несъвършенства, маркерът е включен от NCCN в панела от диагностични изследвания при пациенти в стадий IV<sup>1</sup> и заляга в TNM-класификацията, както и в системата за стадиране на AJCC, като повишените му нива определят пациента като M1, независимо от място на метастазиране.<sup>5,6</sup>


Друг серумен маркер, широко проучван през последните пет години, е MIA (Melanoma Inhibitory Activity). Той е нискомолекулен протеин (11 kDa), който се секретира от ме-

ланомни клетки, но не и от меланоцити. *In vitro* експресията му корелира с прогресия на болестта. Комбинирано тестване на S100B/MIA показва най-висока специфичност и най-добра предиктивна стойност за прогресия и преживяемост.<sup>7</sup> В друго проучване<sup>8</sup>, акцентирайки само върху група с локализирана форма на кожен меланом, авторите правят извод, че MIA е независим предиктор за намалена обща преживяемост: пациенти с повишени стойности, макар и с локализирана болест, имат дванайсет пъти по-висок риск от смърт спрямо пациенти с нормални стойности.

В проспективно проучване<sup>11</sup>, обхващащо триесетмесечно наблюдение на 97 пациенти, оценени като високорискови и провели адюватно лечение, са проследени S100 и LDH; резултатите показват, че повишените стойности и на двата маркера корелират с клиничната изява на болестта като S100 е с по-висока диагностична специфичност и относително по-добра чувствителност, особено за диагностика на ранни далечни метастази; процентът на фалшиво повишени резултати е сходен и за двата маркера. За съжаление, и двата маркера не могат да предскажат метастази в регионални лимфни възли, т.е. не са чувствителни за идентификация на локорегионални метастази с нисък туморен товар при високорискови пациенти; този извод е направен и в друго проучване на същите автори.<sup>12</sup>

В проучване на *Treskova et al.*<sup>14</sup> се прави извод, че понастоящем известните туморни маркери отразяват обема на туморна маса, ангиогенезния потенциал и агресивността на тумора, като позволяват по-детайлна категоризация, която е от полза за предсказване на биологична туморна активност; според авторите мониторирането на биомаркери спомага за правилно определяне на прогноза, за проследяване на пациенти, за ранно откриване на прогресия и индивидуализиране на терапията.

В	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Не се препоръчва изследване на серумни туморни маркери за скрининг и диагностика на кожен меланом.</li> <li>■ Като маркер с най-висока прогностична стойност за преживяемост, независимо от TNM-стадий, се препоръчва серумен S100.</li> <li>■ Препоръчва се изследване на серумна лактат-дехидрогеназа (LDH) при пациенти с напреднала болест с оглед TNM-стадиране и прогноза за преживяемост.</li> <li>■ Не се препоръчва изследване на S100 и LDH за ранна диагностика на метастази в регионални лимфни възли.</li> </ul>
С	Серумен S100 се препоръчва като най-специфичен туморен маркер за установяване на прогресия на болестта и за оценка на терапевтичен отговор.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>Тъй като до момента липсва единно становище за горна прагова стойност (cut off) на S100 и резултатите са метод-зависими, желателно е проследяването на маркера да става с един и същ метод в лаборатория, която провежда системен вътрелабораторен и междулабораторен качествен контрол.</i></li> <li>■ <i>Не е желателно изследване на LDH като туморен маркер при пациенти с чернодробни болести, след миокарден инфаркт, с активен възпалителен процес или при наличие на хемолiza (in vivo или in vitro).</i></li> <li>■ <i>Комбинираното изследване на туморни маркери не допринася за подобряване на диагностичната им стойност.</i></li> </ul>
---	---

## ЛИТЕРАТУРА

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. Version 1.2015. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
2. Dummer R, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 7): vi86-vi91
3. Trotter S, et al. A Global Review of Melanoma Follow-up Guidelines. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013; 6 (9): 18-26
4. Mocellin S, Zavagno G, Nitti D. The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008; 123 (10): 2370-2376
5. Karagiannis P, et al. Evaluating biomarkers in melanoma. *Frontiers in Oncology* 2015; doi: 10.3389/fonc.2014.00383

6. Balch C M, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27 (36): 6199-6206
7. Sandru A, et al. Simultaneous determination of two serum tumor markers in assessing malignant melanoma patients. *J Transl Med* 2015; 13 (Suppl 1): P9
8. Sandru A. et al. Prognostic Value of Melanoma Inhibitory Activity Protein in Localized Cutaneous Malignant Melanoma. *J Skin Cancer* 2014; doi.org/10.1155/2014/843214
9. Weinstein D, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers in melanoma. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014; 7 (6): 13-24
10. Kruijff S, et al. The current status of S-100B as a biomarker in melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38 (4): 281-285
11. Egberts F, et al. Prospective monitoring of adjuvant treatment in high-risk melanoma patients: lactate dehydrogenase and protein S-100B as indicators of relapse. *Melanoma Res* 2009; 19 (1): 31-35
12. Egberts F, et al. Serum S100B and LDH are not useful in predicting the sentinel node status in melanoma patients. *Anticancer Res* 2010; 30 (5): 1799-1805
13. Egberts F, et al. Comparative study of YKL-40, S-100B and LDH as monitoring tools for Stage IV melanoma. *Eur J Cancer* 2012; 48 (5): 695-702.
14. Treskova J, et al. Prognostic value of tumor markers in malignant melanoma. *EPMA Journal* 2014; 5 (1): A36
15. Tarhini A, et al. Prognostic significance of serum S100B protein in high-risk surgically resected melanoma patients participating in Intergroup Trial ECOG 1694. *JCO* 2009; 27 (1): 38-44
16. Kluger H, et al. Plasma markers for identifying patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2011; 17 (8): 2417-2425
17. Domingo-Domènech J, et al. Prognostic implications of protein S-100beta serum levels in the clinical outcome of high-risk melanoma patients. *Tumor Biol* 2007; 28(5): 264-272
18. Perrotta R, et al. Serum markers of cutaneous melanoma. *Front Biosci (Elite Ed)* 2010; 2: 1115-1122
19. Peric et al. Role of serum S100B and PET-CT in follow-up of patients with cutaneous melanoma. *BMC Cancer* 2011; 11: 328
20. Molina R, et al. S-100 protein serum levels in patients with benign and malignant diseases: false-positive results related to liver and renal function. *Tumour Biol* 2002; 23 (1): 39-44
21. Bouwhuis MG, et al. Prognostic value of serial blood S100 B determination in stage IIB-III melanoma patients: a corollary study to EORTC trial 18952. *Eur J Cancer* 2011; 47 (3): 361-368
22. Oberholzer PA, et al. Baseline staging of melanoma with unknown primary site: the value of serum S100 protein and positron emission tomography. *Dermatology* 2008; 217 (4): 351-355
23. Beyeler M, et al. Detection of melanoma relapse: first comparative analysis on imaging techniques versus S 100 protein. *Dermatology* 2006; 213 (3): 187-191
24. Mårtensson ED, et al. Serum S-100b protein as a prognostic marker in malignant cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 824-831



### 8.3. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПРЕКАНЦЕРОЗИ И ПРЕВЕНЦИЯ НА КОЖНИ ТУМОРИ

*Петранка Троянова, Мария Балабанова*

Днес успехите на медицинската наука правят възможно предотвратяването на една трета от всички онкологични болести, включително и злокачествените новообразувания на кожа (ЗНК).<sup>1</sup> Профилактиката се състои в мерки за избягване на болестите, както и за тяхното ранно откриване. Превенцията бива: първична (мерки за защита от рискови фактори), вторична (мерки за откриване и лечение на болести в ранен стадий) и третична (мерки за предотвратяване или облекчаване на рецидиви след заболяване или последващо увреждане).<sup>2</sup> Въпреки че не са изяснени всички механизми за възникването на кожен меланом (КМ), съществуващите познания върху епидемиология, рискови фактори и развитие на болестта дават възможност да се организира и провежда ефективна профилактика.<sup>3-5</sup> Днес много държави създават свои програми за профилактика на КМ – самостоятелно или в рамките на по-широки профилактични проекти за ЗНК. Такива програми са създадени в Германия<sup>6</sup>, САЩ<sup>7</sup>, Англия<sup>8</sup>, Австралия<sup>9,10</sup>, Канада<sup>11</sup>, Швеция<sup>12</sup> и др. Те обхващат превенция чрез намаляване на експозиция на слънчево експониране, промоция на свързаните с това положителни промени в поведението и разширяване на контрола върху тези болести в рамките на национални системи за здравеопазване. Крайна цел е да се намали заболяемостта и смъртността от КМ и други ЗНК.<sup>13</sup>

**Първична профилактика.** Състои се в ограничаване на основния рисков фактор за възникване на кожни тумори – прекомерно излагане на ултравиолетови лъчи (УВЛ) от слънцето и от изкуствени източници. Слънчевото греене не може да бъде контро-

лирано, но защитата на тялото от него е възможна и наложителна. Това е свързано с изменения в поведението на отделната личност и отношението на цялото общество към проблема, както и с промени в политиката, структурата и околната среда.<sup>15,16</sup> Основна насока е разпространяване сред обществото на здравни знания за възможните отрицателни влияния на УВЛ върху организма, за техния увреждащ ефект върху кожата и връзката между тях и малигнените неоплазии.<sup>17,18</sup> Лица с висок риск трябва да се придържат към т.нар. правила за защита от слънце: да се избягва слънчевото експониране в средата на деня (между 11 и 15 ч.), когато излъчването на УВЛ е най-силно; да се използват фотопротектори с висок фотозащитен фактор при лица със светла кожа (фототип I и II) и по-нисък при тези, които рядко изгарят (кожни фототипове III и IV); да се използват други средства за защита от слънцето – шапки с широки периферии, слънчеви очила, подходящо облекло; да се ограничи преднамерено престояване на плаж за придобиване на тен, както и употреба на изкуствени източници за тази цел. Употреба на фотозащитни препарати е допълнително средство, което предпазва от влиянието на УВЛ и непосредственото слънчево изгаряне.<sup>15,19,20</sup> От 1999 г. ежегодно през пролетта под егидата на Европейската академия по дерматология и венерология (EADV) се провежда общоевропейската кампания *Евро-меланома*, в която участват дерматолози от почти всички европейски страни; целта е да се осигури информация за всеки жител във връзка с профилактиката, ранната диагностика и лечението на тумори на кожата.<sup>21</sup> Голям обем от превантивни дейности на общоевропейско ниво се осъществяват от Euroskin, неправителствена организация, основана на сътрудничеството между дерматолози и други учени от няколко европейски и извъневропейски държави. Провеждат се множество научни изследвания в областта на първична и вторична профилактика на кожни тумори с цел намаляване на заболяемостта и смъртността.<sup>2</sup>

Особено важни са превантивни дейности в детска възраст; специални програми се създават, за да достигнат необходимите знания до децата.<sup>2</sup> Родителите трябва да бъдат предупреждавани за възможните опасности от изгаряне при излагане на децата на силно слънце. Особено внимание трябва да се отдели на подрастващи, които считат слънчевия тен за моден и естествено желан.<sup>20</sup> За изработване на здравословно поведение и усвояване правила за фотозащита European Skin Cancer Foundation (ESCF) през 2009 г. започна програмата SunPass; основна цел е да се защитят децата, които вече посещават детска градина, от УВА, да се повиши осведомеността на педагози и родители и така да се намали риска от тумори на кожа в дългосрочен план. Създаден е каталог със стандартизирани мерки за фотозащита, който вече се прилага и днес много детски градини са включени в програмата.<sup>2</sup> Друга успешна дейност за защита от УВА е забрана за използване на солариуми от деца и юноши в Германия, заедно с програми за подобряване информираността на възрастните потребители, както и въвеждане на мерки за контрол на качеството на работа във фотосоларни студия.<sup>22,23</sup>

**Вторичната профилактика.** Основава се на уникалната видима природа на ЗНК и възможността те да бъдат лесно открити и лекувани.<sup>7</sup> Основно съдържание на вторичната профилактика е скринингът, съпътстван от здравно образователни кампании, насочени към подобряване информираността на обществото и квалификацията на медицинските специалисти в областта на онкодерматологията.<sup>24</sup> Те целят да повишат знанията за пигментните кожни лезии (ПКЛ) и особено за ранните белези на КМ, самоизследването на кожата и възможностите за уточняване на suspectни образувания чрез точен медицински съвет. Такива инициативи изискват мултидисциплинарен подход, за да се осигури коопериране между общопрактикуващ лекар (ОПЛ), дерматолог, патолог и други, работещи в профилактичните звена. Крайна дългосрочна цел на скрининга е

намаляване на смъртността от ЗНК, особено от КМ.<sup>2</sup> Днес в света се изпълняват многобройни програми за скрининг за тумори на кожа, които се различават по обем и организация.<sup>7,25</sup> Анализът на ползите и разходите все още продължава, но все повече са данните, доказващи предимства на този подход.<sup>26</sup> На уточняване и съответно лечение подлежат и лица с установени преканцерози. Важен принцип за успех на скрининговата програма е правилно избиране на изследвани популации, чрез идентифициране на лицата с повишен риск.<sup>2</sup> Днес все още се дискутира провеждането на масов скрининг в основаната популация поради различни данни за валидност, възпроизводимост и достоверност.<sup>4,7</sup> Стандартно е ОПЛ да включват оглед на кожа като скринингов тест в общия физикален преглед и при откриване на съмнителни кожни лезии да насочват за специализирана консултация. Друга форма на скрининг е търсенето на ЗНК от лекари-дерматолози, когато пациентите ги посещават по повод на друга кожна болест.<sup>4</sup> Убедителна подкрепа за масов скрининг, като стандартна процедура, дават резултати от Програмата за ранно откриване на ЗНК сред населението на областта Шлезвиг-Холщайн в Германия през 2003 г.; в този пилотен проект, който обхваща цялото население на региона, ОПЛ и дерматолози провеждат прегледи на кожа на цяло тяло за търсене на КМ и НМКК; откритите кожни неоплазии са ранни и по-благоприятни в прогностично отношение<sup>7,25</sup>; по-нататъшни анализи показват, че в резултат на популационно основания скрининг меланомната смъртност е намалала достоверно в сравнение със съседни области, както и спрямо общата смъртност в страната.<sup>6,28</sup> От 1 юли 2008 г. в Германия е въведен скринингът за кожни тумори като стандартна процедура, заплащана от здравноосигурителните фондове; здравноосигурените лица на възраст над 35 години имат право на профилактичен преглед по реда на превантивно обслужване на всеки две години.<sup>2</sup> Наскоро проведено представително проучване в Германия, обхва-

щато повече от 1000 анкетирани лица, демонстрира, че 93% от тях възприемат като разумни и полезни прегледите за ранно откриване на ЗНК. Повечето от участниците (76%) биха предпочели скрининг от дерматолог; сравнително малко (44%) са лица, които знаят, че имат право на профилактични прегледи, заплащани от задължителното здравно осигуряване, но значителна част от тях усвояват тази възможност – 31% от населението. Жените използват повече общите профилактични прегледи при ОПЛ, но в скрининга за кожни тумори те преобладават само в по-млади възрастови групи; след 65-годишна възраст мъжете участват по-често. Образователният статус също влияе върху използването на профилактични прегледи: лица с академично образование са по-активни участници в скрининга спрямо тези с по-ниско образование.<sup>29</sup> В друго проучване се установява, че пациенти предпочитат и възприемат диагностични тестове, които са безболезнени, не са свързани с рискове и имат висока точност.<sup>30, 31</sup> Проучвания, които оценяват гледната точка на дерматолозите, показват, че 95% от амбулаторните специалисти участват в скрининга за кожни тумори; над 70% от анкетираните считат, че качеството на грижите за пациенти с кожен тумор е „по-добро“ след въвеждане на скрининг.<sup>32, 33</sup> Няколко проучвания показват, че дерматолозите са по-ефективни от ОПЛ при провеждане на скрининг и разпознават по-добре кожни тумори.<sup>34</sup> В много държави здравните власти разработват дългосрочни стратегии за превенция на карциноми, включително и на кожните неоплазии. Германия е първата държава в света, която от 2008 г. включва скрининг за тумори на кожата към услуги, заплащани от задължително здравно осигуряване, редом с прегледи за ранно откриване на карцином на гърда, дебело черво, простата и маточна шийка.<sup>35</sup>

Много програми за промоция на здравето и превенция на заболяванията на работно място също са обвързани към ЗНК; основа за това е увеличеният два-три пъти риск за

НМКК сред работещи на открито.<sup>34</sup> За тези работници се препоръчват превантивни мерки за защита от УВЛ, аналогични с общите препоръки за населението: да се избягва работата на открито между 11 и 15 ч., да се носи подходящо работно облекло и да се прилагат редовно фотозащитни средства.<sup>36</sup>

В светлината на здравната икономика превенцията на ЗНК има икономическо предимство и може да се разглежда като инвестиция, която намалява значително потенциалните разходи за лечение на евентуална болест и снижава нейната тежест.<sup>28, 37</sup> Съвременното австралийско проучване оценява ефективността на разходи за провеждане на национална кампания за предпазване от вредни ефекти на УВЛ; сравняват се разходи за кампанията, за лечение на тумори на кожата и постигнати качествени години живот; резултатите доказват, че освен здравните ползи, първичната профилактика има важен икономически ефект поради постигане на по-ниски разходи за всяка запазена година от живота спрямо загубите, свързани с развитието на КК, неговото лечение и настъпилата преждевременна смърт.<sup>38</sup>

**Поведение при преканцерози.** Актиничните кератози (АК) са често срещани лезии, които са маркер за кожна увреда под действие на УВЛ. Те са с потенциален риск за развитие на инвазивен плоскоклетъчен карцином (ПКК), което изисква внимателно им проследяване. Клинично се описват като неправилни лезии, покрити с кафеникаво-жълтеникави сквами, на еритемна или с цвета на кожата основа, локализирани предимно по кожа на фотоекспонирани повърхности (глава, шия, чело и дорзална повърхност на ръце). Засягането на полулигавица (предимно на долна устна) се нарича актиничен хейлит, който често е причина за развитие на ПКК в тази зона. Характерни промени, за които трябва да се следи, е наличие на болезненост, уплътняване или еро-

зиране на лезията. Някои от авторите ги приемат за преканцерози, а други подкрепят мнението, че са плоскоклетъчен карцином *in situ*.<sup>1,2</sup> Рискови за развитие на АК са светла кожа (*Fitzpatrick* тип I и II), сини очи и червена или руса коса<sup>8,9</sup>, докато пациенти с по-тъмна кожа (*Fitzpatrick* V и VI) са ниско рискови. Важен фактор за развитието на АК е кумулативната експозиция на УВА, т.е. хронична УВ-експозиция (слънце, светлинни източници, като солариуми, ултравиолетова фототерапия, фотохимиотерапия).<sup>3,4</sup>

Важен и независим рисков фактор е имуносупресията. Широката употреба на лекарства при органна трансплантация, за терапия на тумори, на автоимунни или възпалителни болести води до сигнификантно увеличение на АК и кожните карциноми. Засегнати са предимно мъже в шеста декада от живота (80%), но се наблюдава увеличаване на честотата им и в трета декада (10%). При възрастни пациенти често са налице множество лезии. Развитието на ПКК *in situ* в зони на актинична увреда трябва да се имат предвид при наличие на задебеляване, ясни граници и персистираща еритемо-сквамозна плака, по-голяма от 1 cm в диаметър.

Пациентите трябва да бъдат добре информирани за начините за терапевтично повлияване. Опции за терапия на АК са химиотерапевтици (*imiquimod*, *5-Fluorouracil* (*5-FU*), *colchicine* и др.), криотерапия, фотодинамична терапия, хирургични процедури. Ексцизията е показана при лезии без ефект от консервативна терапия, при диагностициран ПКК или за търсене на добри естетични резултати. Криотерапия с течен азот (LN) е процедура, извършвана предимно от клинични дерматолози; ефективна е при повечето АК, но може да предизвика дисхромии (особено при по-тъмни кожи); понякога е болезнена с наличие на були, които заздравяват за около 5-7 дни. Друга, не толкова широко използвана, техника е прилагане на LN в по-оляма зона, която цели да излющи кожата в дадена

област. Подобно е действието и на химиодеструктивното излющване, използвайки три-или бихлороцетна киселина върху отделни лезии или големи кожни зони.

При съмнение за ПКК най-често се използва кюретаж или ексцизия, последвана от електродисекация; това предоставя и материал за хистологично изследване. Въпреки че този тип терапия е с 99% лечимост, възможността да се образуват цикатрикси е голяма. Фотодинамичната терапия е с по-малка възможност за депигментиране в сравнение с криотерапия; използват се фотосензибилизатори като *5-aminolevulinic acid* (*5-ALA*) и *methyl aminolevulinate* (*MAL*), които се поставят локално върху засегнатата зона; дванадесет часа по-късно дадената зона се облъчва с определена честота от видимия спектър; резултат от терапията е възпаление, което се задържа 7-10 дни. Локалната химиотерапия може да се използва и като превенция; приложена два пъти седмично за около 16 седмици се използва за терапия на генитални брадавиди. В сравнение с *5-FU*, *imiquimod* причинява по-дифузно възпаление, което е позитивен отговор за ефективност. Скорошни проучвания доказват, че по-ниски концентрации на *imiquimod*, използвани по схема (2 седмици приложение, 2 седмици почивка, 2 седмици приложение) имат по-добри терапевтични резултати.<sup>5</sup> *Grimaitre et al.*<sup>6</sup> демонстрират добра ефективност на *colchicine* при малка група от пациенти, което води до изработването на нови препарати за локално приложение. Локалният *5-FU* се използва като крем или лосион в различни концентрации – от 1% до 5%; прилага се дневно в засегнатата зона за около 4-6 седмици, което води до зачервяване и иритиране на лезията; въпреки че препоръчителната продължителност е между 4-6 седмици, много пациенти не могат да толерират повече от 3 седмици, което намалява ефекта. Прилагането на локални кортикостероиди ограничават възпалението, макар че по-голяма част от експертите смятат, че наличие на възпалителна реакция е необходимо, за да бъде терапията ефективна.

Локалните ретиноиди имат място в терапията на леки форми на АК<sup>7-9</sup>; прилагането им трябва да бъде за няколко месеца; странични ефекти са иритация, еритем и сухота. Използвани са за супресия на кератиноцитна неоплазия при органно трансплантирани.<sup>9</sup> Локален *diclofenac* също е одобрен за терапия на АК<sup>10</sup>; дневното му приложение за около 3-6 месеца води до редукция; медикаментът е с по-малко иритиращо действие от *5-FU*, което позволява да

бъде използван за по-дълго време, но с по-малка ефикасност. Счита се, че комбинираният терапевтичен подход има по-висока ефективност: добре се толерира комбинация между *diclofenac* и криотерапия, фотодинамична терапия и *imiquimod*; инсуфициентни са данните за комбинацията между *imiquimod* и криотерапия.<sup>11,12</sup> Редовна употреба на слънцезащитни кремове и шапки са показани за минимизиране на риска от развитие на преканцерози.<sup>13</sup>

### В

- Препоръчително е съставяне и провеждане на национални програми за първична и вторична профилактика на кожен меланом и немеланомни кожни тумори.
- При преканцерозни лезии се препоръчват криотерапия, фотодинамична терапия, повърхностна химиотерапия с *5-fluorouracil*, повърхностна имунотерапия с *imiquimod*, химиопревенция с *nicotinamide*, статини, локални и системни ретиноиди и/или локални нестероидни противовъзпалителни средства.



- Необходимо е създаване на национална стратегия за профилактика и ранно откриване на пациенти с кожен меланом и други злокачествени кожни тумори.
- Редовна употреба на слънцезащитни средства спомага за намаляване на риска от преканцерози и кожни тумори.

## ЛИТЕРАТУРА

1. National Cancer Control Programmes. Policies and managerial guidelines. WHO, Geneva, 1995
2. Kornek T, Augustin M. Skin cancer prevention. *JDDG* 2013; 11 (4): 283-298
3. Koh HK, Geller AC. Melanoma and skin cancer control: An international perspective. *Cancer Control Journal* 1997; 2: 5

4. Koh HK, Lew RA, Prout MN: Screening for melanoma /skin cancer: Theoretic and practical considerations. *J Am Acad Dermatol* 1988; 20 (2): 159-171
5. Melia J, Ellman R, Chamberlain J. Preventing melanoma. *BMJ* 1993; 307: 737-738
6. Katalinic A, Waldmann A, Weinstock MA, et al: Does skin cancer screening save lives? An observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening. *Cancer* 2012; 118 (21): 5395-5402

7. Koh HK, Miller DR, Geller AC et al. Screening for melanoma/skin cancer in the USA. In: Epidemiology of Malignant Melanoma, Gaallagher RP (ed), NY, Springer-Verlag NY Inc 1994: chap 18
8. Rhodes AR. Public education and cancer of skin: what do people need to know about melanoma and nonmelanoma skin cancer? *Cancer* 1995; 75 (2): 613-636
9. Melia J, Ellman R, Chamberlain J. Meeting the Health of the Nation target for skin cancer: problems with tackling prevention and monitoring trends. *J Public Health Med* 1994; 16: 225-232
10. Marks R & Hill D. The public health approach to melanoma control: Prevention and early detection. Geneva, Switzerland: International Union Against Cancer; 1992
11. Cancer Council Australia & The Australasian College of Dermatologists. Contact: Craig Sinclair: Skin cancer prevention: A blue chip investment in health, 2009, Available at: <http://cancerforum.org.au/Issues/2009/July/News>
12. Health Canada and Environmental Canada. Public education messages for reducing health risk from UV radiation. Quebec Canada. Sept 24-25, 1994
13. Bliss JM, Ford D, Swerdlow AJ, et al. Risk of cutaneous melanoma associated with pigmentation characteristics and freckling: Systematic overview of 10 case-control studies. The International Melanoma Analysis Group (IMAG). *Int J Cancer* 1995; 62: 367
14. Marks R: Prevention and Control of Melanoma: The Public Health Approach. *CA Ca J Clin* 1996; 46, 199-217
15. Koh HK, Lew RA. Sunscreens and Melanoma: Implications and Prevention. *J Nat Ca Inst* 1994; 86 (2): 78-79
16. Rossi JS, Blais LM, Redding CA et al. Preventing skin cancer through behavior change: implications for interventions. In: *Dermatol Clinics*, Weinstock M (ed), Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1995
17. Armstrong BK, Kricke A. How much melanoma is caused by sun exposure? *Mel Res* 1993; 3: 395-401
18. Austoker J. Melanoma: prevention and early diagnosis. *BMJ* 1994; 308: 1682-1686
19. Koh HK, Geller AC, Miller et al. Skin Cancer: prevention and control. In: *Cancer Prevention and Control*, Greenwald P, Kramer BS, Weed DL (eds), NY, Marcel Dekker Inc, 1995: 611-640
20. Marks R. Melanoma Prevention: is it Possible to change a population's behavior in the sun? *Pigment Cell Res* 1994; 7: 104-106
21. Stratigos AJ, Forsea AM, van der Leest RJ et al. Euromelanoma: a dermatology-led European campaign against nonmelanoma skin cancer and cutaneous melanoma. Past, present and future. *Br J Dermatol* 2012; 167 (Suppl 2): 99-104
22. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e4757
23. Dore JF, Chignol MC. Tanning salons and skin cancer. *Photochem Photobiol Sci* 2012; 11: 30-37
24. MacKie RM. Public and professional education exercises on melanoma. *Clin Dermatol* 1992; 10: 91-96
25. Koh HK, Miller DR, Geller A, et al. The early detection of and screening for melanoma. *Cancer* 1995; 75: 674-683
26. Koh HK, Geller AC, Miller DR, et al. Health care access issues in national skin cancer screening programs. Presented at the American Public Health Association meeting, Nov 1994, Washington, DC. Abstracts 2132
27. Rigel DS. Malignant melanoma: Perspectives on incidence and its effects on awareness, diagnosis and treatment. *CA Cancer J Clin* 1996; 46: 195-199
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungsrichtlinien: Hautkrebs-Screening. Available from: [www.g-ba.de/downloads/40-268-482/2007-11-15-KFU-Hautkrebscreening\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-482/2007-11-15-KFU-Hautkrebscreening_TrG.pdf)
29. Augustin M, Stadler R, Reusch M, et al. Skin cancer screening in Germany – perception by the public. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10: 42-49

30. Stang A, Augustin M. Cancer screening programs: Methodology and initial experience with the skin cancer screening. *Onkologie* 2011; 34 (Suppl 2): 2-4
31. Augustin M. Hautkrebs: Epidemiologie und Prävention. 2011. Available at: [www.uke.de/institute/ivdp/downloads/ivdp/2011-06-29\\_Hautkrebs\\_Epidem\\_Praev\\_Augustin.pdf](http://www.uke.de/institute/ivdp/downloads/ivdp/2011-06-29_Hautkrebs_Epidem_Praev_Augustin.pdf)
32. Augustin M, Blome C, Rustenbach SJ, et al. Routine skin cancer screening in Germany: First data on the impact on health care in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 674-680
33. Kornek T, Schäfer I, Reusch M, et al. Routine skin cancer screening in Germany: Four years of experience from the dermatologists' perspective. *Dermatology* 2013. [Epub ahead of print]
34. Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie. Aktuelle S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“. Version 1.0, Januar 2013 Available at: [www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032024l\\_S3\\_Melanom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_13-01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032024l_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_13-01.pdf).
35. Kassenärztliche Bundesvereinigung Berlin. Erste Bilanz zum Hautkrebscreening liegt vor. Pressemitteilung vom 7. Juni 2010. Available at: [www.kbv.de/presse/26537.html](http://www.kbv.de/presse/26537.html).
36. Elsner P. UV-bedingter beruflicher hautkrebs als berufskrankheit – wichtige entscheidung des sozialgerichts aachen. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10: 699-700
37. Housman TS, Feldman SR, Williford PM et al: Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the medicare population. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 425-429
38. Carter R, Marks R, Hill D. Could a national skin cancer primary prevention campaign in Australia be worthwhile?: an economic perspective. *Health Promotion Int* 1999; 14: 73-82
39. Barrera MV, Herrera E. Topical chemotherapy for actinic keratosis and nonmelanoma skin cancer: current options and future perspectives. *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98: 556-562
40. Weiss J, Menter A, Hevia O, et al. Effective treatment of actinic keratosis with 0.5% fluorouracil cream for 1, 2, or 4 weeks. *Cutis* 2002; 70 (Suppl2): 22-29
41. Vatve M, Ortonne JP, Birch-Machin MA, et al. Management of field change in actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2007; 157 (Suppl 2): 21-24
42. Gross K, Kircik L, Kricorian G. 5% 5-fluorouracil cream for the treatment of small superficial basal cell carcinoma: efficacy, tolerability, cosmetic outcome, and patient satisfaction. *Dermatol Surg* 2007; 33: 433-440
43. Quirk C, Gebauer K, Owens M, et al. Two-year interim results from a 5-year study evaluating clinical recurrence of superficial basal cell carcinoma after treatment with imiquimod 5% cream daily for 6 weeks. *Austral J Dermatol* 2006; 47: 258-265
44. Gollnick H, Barona CG, Frank RG, et al. Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following treatment with imiquimod 5% cream: conclusion of a 5-year long-term follow-up study in Europe. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 677-682
45. Vidal D, Matias-Guiu X, Alomar A. Fifty-five basal cell carcinomas treated with topical imiquimod: outcome at 5-year follow-up. *Arch Dermatol* 2007; 143: 266-268
46. Patel GK, Goodwin R, Chawla M, et al. Imiquimod 5% cream monotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 1025-1032
47. Peris K, Micantonio T, Fargnoli MC, et al. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease and invasive squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 324-327
48. Mandekou-Lefaki I, Delli F, Koussidou-Eremondi T, et al. Imiquimod 5% cream: a new treatment for Bowen's disease. *Int J Tissue React* 2005; 27: 31-38
49. Martinez MI, Sanchez-Carpintero I, North PE, et al. Infantile hemangioma: clinical resolution with 5% imiquimod cream. *Arch Dermatol* 2002; 138: 881-884
50. Ezzell TI, Fromowitz JS, Ramos-Caro FA. Recurrent pyogenic granuloma treated with topical imiquimod. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54 (Suppl 5): S244-S245
51. McGillis ST, Fein H. Topical treatment strategies for non-melanoma skin cancer and precursor lesions. *Semin Cutan Med Surg* 2004; 23: 174-183

#### 8.4. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ОРГАН-ТРАНСПЛАНТИРАНИ ПАЦИЕНТИ С КОЖНИ ТУМОРИ

*Мариана Замир*

За хиляди пациенти в краен стадий на органна недостатъчност трансплантацията на функциониращ орган е повратна точка в жизнения им път. Увеличената им преживяемост води до повишена заболяемост с особено висок дял на онкологични болести – около 2-3 пъти по-висока от тази на общото население. В тази констелация най-често наблюдавани са кожни туморни образувания, като рискът за развитието им надвишава многократно този за имунокомпетентната популация и може да достигне стойности, 65 пъти по-високи от общото население. Диагностиката, лечението, проследяването и профилактиката на кожни тумори (КТ) при орган-трансплантирани пациенти (ОТПи) представляват нарастващ здравен и социален проблем, което определя сериозни икономически последици за здравната система.

**Епидемиология.** *Плоскоклетъчен и базоцелуларен карцином.* Базоцелуларният (БЦК) и плоскоклетъчният (ПКК) карцином съставляват приблизително 95% от всички кожни злокачествени тумори при трансплантирани пациенти; 75% са локализирани по изложени на слънце части на тялото (глава и шия, дорзални повърхности на горни крайници и т.н.). Важна особеност е, че при ОТПи количественото съотношение между БЦК и ПКК е обратно с преобладаване на ПКК, за разлика от разпределението при имунокомпетентната популация. Докато рискът за развитие на БЦК е увеличен десетократно, то за ПКК той е 65 пъти по-висок в сравнение с базисния риск на населението. Рискът от поява на ПКК расте с постоянен темп във времето след трансплантация, туморите са с агресивно биологично поведение, а някои пациенти развиват катастрофално количе-

ство тумори. Вероятността за далечни метастази е увеличена и е около 8% в сравнение с приетия общ риск за имунокомпетентната популация (0.5-5%). Честотата на поява на КТ от тези видове е в пряка зависимост от интензитета на слънчево греене и на ултравиолетовата му компонента. За САЩ и Европа честотата на развитие на БЦК и ПКК около десета година след трансплантация се движи в рамките на 10-27%, двадесет години след това достига 40-60%, докато за Австралия е около 80% към двадесетата година.<sup>1</sup> Друг фактор е видът на присадения орган: пациенти след сърдечна и белодробна трансплантация са с най-висок риск за развитие на ПКК, вероятно поради интензивна имуносупресивна терапия и по-късна възраст при трансплантиране. Рискът за поява на ПКК при чернодробно трансплантирани е най-нисък, за сметка на това честотата на развитие на БЦК при тях е по-висока в сравнение с пациенти с друг вид трансплантация. Според данни от ретроспективен анализ на болни след чернодробна трансплантация около 25% от пациентите развиват кожни тумори.<sup>2</sup> Наличието на кератози, брадавици от възраст и вирусен произход и папиломатозни лезии се асоциира с повишен риск за поява на ПКК при ОТПи в сравнение с индивиди, при които не се наблюдават такива.<sup>3</sup>

**Кожен меланом.** Рисковите фактори за развитие на кожен меланом при ОТПи не се отличават от тези, валидни за общата популация – наличност на множествени невуси и светъл цвят на кожа играят най-важна роля.<sup>4</sup> *Penn et al.* докладват 177 случая на *de novo* меланом при ОТПи за периода 1968-1995 г.<sup>5</sup> Най-честа документирана локализация е торс, следван от горни крайници и глава и шия. В най-голямото проучване в тази област са включени 89786 пациенти след бъбречна трансплантация и са регистрирани 246 случая на кожен меланом; изчисленото коригирано рисково съотношение (SIR) възлиза на 3.6.<sup>4</sup> Повишен е рискът за кожен меланом при мъже с напредване на възрастта, докато при жени не се наблюдава подобна тенденция. Регистрирана е тенденция



за развитие на кожен меланом у пациенти с поне един епизод на остро отхвърляне на присадката. *Le Mire et al.* съобщават, че повечето регистрирани меланомни тумори са относително повърхностни под 1.00 mm.<sup>6</sup>

**Merkel-клетъчен карцином (МКК).** Епидемиологичните данни при ОТПи са оскъдни поради рядкостта на този тумор. Изчисленият относителен риск за развитие на МКК след трансплантация е 5 до 10 пъти по-висок в сравнение с риска в имунокомпетентната популация.<sup>7</sup> Докладваната средна възраст за поява е 53 години, 29% от регистрираните случаи са под 50 години, с преобладаване на мъже (> 2:1). Туморът най-често възниква 7-8 години след трансплантация, предимно по открити части на глава и шия, нерядко в присъствие на други ултравиолет-предизвикани карциномни лезии.<sup>8</sup> При поставяне на диагнозата МКК е с диаметър под 2 cm, биологичното му поведение е агресивно, расте бързо и се разявява. В 68% от случаите се наблюдава въвличане на регионални лимфни възли, а наличие на сателитни лезии насочва към повишен риск за лимфно в транзит метастазирание.

**Рискови фактори.** Най-важни фактори, предразполагащи към поява и развитие на КТ при ОТПи, включват кожен тип I до III по класификацията на *Fitzpatrick*, склонност към изгаряне при излагане на слънчево греене, висока кумулативна доза на получено слънчево лъчение и вид на прилагано имunosупресивно лечение. Честотата на ПКК намалява значително при придържане към слънцезащитно поведение.<sup>9</sup> От друга страна, възрастта при трансплантация е водеща причина за по-високата честота на ПКК при сърдечно трансплантирани; рискът от развитие на КТ е 12 пъти по-висок след сърдечна и бъбречна трансплантация при възраст над 55 години в сравнение с пациенти, получили орган преди 34-та си година.<sup>10</sup> Съществено влияние оказват продължителността и интензитета на прилагано имunosупресивно лечение. Допълнителни фактори

представяват наличие на злокачествени КТ преди трансплантация, предшествашо лечение с биологични агенти, съпътстващи болести като левкемия или лимфоми.

**Имуносупресивна терапия.** Орган-трансплантираните пациенти се нуждаят от пожизнена имunosупресия, необходима за запазване на функцията на присадения орган и предотвратяване на остро и хронично отхвърляне. Индукционното лечение включва прилагане на биологичен агент, най-често лимфоцит-разрушаващ агент или интерлевкин-2-рецепторен антагонист. Смята се, че всеки от двата типа индукционна практика би могъл да допринесе за увеличена кожна карциногенеза. Поддържащата терапия е дългосрочна и цели не само предпазване от остра реакция на отхвърляне, но и максимално съхраняване на функцията на трансплантирания орган. Тъй като рискът от отхвърляне е най-висок в първите три месеца след трансплантация, традиционно в този период се прилагат по-високи дози, които по-нататък се редуцират, за да се минимализира очакваната токсичност. Стандартната поддържаща терапия е основана на комбинация от два или три имunosупресивни лекарствени препарата от различни фармакологични групи. През последните години се наблюдава постепенно преминаване към комбинацията *tacrolimus/mycophenolat mofetil* и изместване на традиционния тандем *cyclosporine/azathioprine*. Последните две лекарства са известни с фотосенсибилизиращ ефект към ултравиолетовия спектър на слънчевата радиация, като по този начин причиняват увеличена фотокарциногенеза.<sup>11</sup> Кортикостероидите допълват обикновено схемата до тройна комбинация. Няколко проучвания сочат, че ОТПи, получаващи тройна имunosупресивна терапия, са с повишен риск за развитие на КТ в сравнение с тези, приемащи само два препарата. От друга страна, mTOR-инхибиторите са мощни имunosупресивни агенти с антитуморни и ангиогенни свойства, които не са нефротоксични и се свързват с ниска честота на посттрансплантационна неоплазия.<sup>12</sup> Имуносупресивни комбинации, базирани на mTOR-инхибитор, без участие на калцине-

врин-инхибитор (CNI), са подходящи за пациенти с вторична бъбречна недостатъчност от употреба на *cyclosporine* и *tacrolimus*. Според *Euvrard et al.* преминаването от CNI-базиран имunosупресивен режим към такъв с участие на mTOR-инхибитор понижава значително риска от развитието на нов кожен ПКК при ОТПи и забавя появата на нови лезии от този тип.<sup>13</sup> Антиангиогенният ефект на mTOR-инхибитори и подтискащото им влияние върху прогресирането на васкуларни тумори от вида на сарком на *Kaposi* (KS), ги определя като алтернатива при лечение на трансплантационно-асоциран KS.<sup>14</sup>

### Поведение при кожни тумори при ОТПи. Поведение при нискорискови тумори.

Изложените части на кожата при трансплантирани пациенти много често показват хронични изменения, включващи пигментни петна, кератозни лезии и папиломатозни образувания от вирусен и невирусен тип. Голяма част от промените са пряко причинени от влияние на слънчева радиация, етиологията на друга част е вирусно обусловена. Характеризират се хистологично с висока степен на епидермална дисплазия. Диференцирането на подозрителни лезии невинаги е лесно, затова ранното и агресивно лечение на засегнатите кожни участъци е от изключителна важност. Лечението на индивидуална лезия не винаги предотвратява поява на нови подобни образувания, както и развитие на местен рецидив. Подходът включва последователно и циклично прилагане на различни видове локална терапия за третиране на фонови кожни промени като допълнение на хирургично отстраняване на проблемни тумори. Лезии с атипични клинични характеристики и такива, не реагиращи на стандартна топикална терапия, би трябвало да се биопсират рано за точна хистологична диагноза. За хистологично доказани КТ се препоръчва широка ексцизия с неангажирани ръбове или микрографична хирургия по *Mohs*.<sup>15</sup>

**Локално лечение на хронични соларни изменения (field cancerization).** Могат да бъдат лекувани с местно приложение на медикамент върху определена част от съответна кожна повърхност. Най-често използвани *imiquimod*, *5-fluorouracil* (*5-FU*) и фотодинамична терапия (PDT). Принципите на лечение са циклично редуване на различните терапевтични агенти и ранно биопсиране на неповлияващите се лезии. *5-FU* е широко използван медикамент от групата на антиметаболитите; използва се най-често за третиране на предмишници и ръце, комбинира се с кератолитици.<sup>16</sup> Съществуват различни лечебни протоколи, като продължителността на лечебния курс се движи около 3-4 седмици, понякога достига до 6 последователни седмици. Повторен курс за подобряване на лечебния резултат е възможна опция. *Imiquimod* е топикален имуномодулятор; употребата му при ОТПи е разрешена и се счита за безопасна, без последствия за имунната система.<sup>17</sup> Ефективността му е потвърдена хистологично в няколко различни проучвания<sup>17, 18</sup> и се смята за една от високите. Най-често използван протокол е три пъти седмично в течение на 16 седмици, а максимална повърхност за лечебен курс е 100 cm<sup>2</sup>. Фотодинамичната терапия е терапевтична техника, използваща фотосензитизатор агент – *5-aminolevulinic acid* (*5-ALA*) и *methyl aminolevulinate* (*MAL*). При лечение на повърхностни лезии изборът на светлина в синия спектър е свързан с по-нисък интензитет на болка по време на процедура. Високата ефективност на PDT при трансплантирани болни е демонстрирана в различни проучвания.<sup>19-21</sup> Резултатите с PDT превъзхождат тези от прилагане на *5-FU* и техниката може да се използва за третиране на персистиращи лезии, нереагиращи на други лечения.<sup>19</sup> Данните за превантивен ефект на еднократна PDT процедура върху появата на нов ПКК са противоречиви<sup>19-21</sup>, но според *Wiley et al.* циклично прилагане на PDT на всеки 4-8 седмици би могло да намали честотата на ПКК при ОТПи.<sup>21</sup>

**Превенция със системни ретиноиди.** Предвижда се единствено при рискови пациенти със значително количество лезии от ПКК. Като такива се определят пациенти, развиващи между 5 и 10 тумора в рамките на една календарна година, но при ОТПи често прагът е по-нисък, особено на рискови туморни локализации (скалп, преаурикуларна област, долна уста и др.).<sup>22</sup> Системната ретиноидна терапия е превентивна и не може да замени хирургично лечение. За пациенти, неподходящи или отказващи хирургия, ретиноидите могат да бъдат предложени като палиативна мярка за намаляване на заболяемостта и смъртността в случаи на високорискови тумори. Най-често използван медикамент е *acitretine*; известен е с тератогенен ефект (pregnancy category X) и не се използва при жени в детородна възраст. Преди започване на ретиноидна терапия трябва да се изследват липиден профил, чернодробни проби, серумен креатинин и пълна кръвна картина; повтарят се на втора и четвърта седмица от започване на лечението и след това – веднъж месечно в течение на последващите три месеца. Дозата може да бъде увеличена за получаване на максимален терапевтичен ефект. Терапия с *acitretine* започва с ниска доза от 10 mg дневно и бавно се увеличава с пулсове от 10 mg на интервал от 2-4 седмици до достигане на желан ефект; обичайна таргетна доза е 20-25 mg дневно. Страничните явления са дозозависими: сухота на кожа и лигавици при дневна доза от 20 mg. Прекъсване на лечението води до рикошетен ефект (rebound effect) с неконтролирано развитие на множествени високорискови КТ за кратко време. Намаляване на дневния прием с около 25% дава възможност за продължаване на лечението и поддържане на добър превантивен ефект с минимални странични явления.<sup>23, 24</sup>

**Поведение при високорискови тумори.** Към тях се отнасят КТ с рискова локализация (ушна мида, скалп, слепоочие и др.), бързо растящи, с голям диаметър или пенетриращи в дълбочина, слабо диференцирани или демонстриращи периневрална инвазия, както и

рецидивиращи лезии. Като оптимален хирургичен подход се препоръчва микрографска хирургия по *Mohs* (MMS), тъй като предлага най-висок процент на излекуване, особено при споменатите рискови локализации, където максимално запазване на здрава тъкан е от изключителна важност.<sup>15</sup> Ексцизия с постоперативна оценка на ръбовете се предприема в случай, когато няма възможност за MMS или интраоперативен хистологичен контрол посредством замразени срези.<sup>15</sup> Контролът на високорисков ПКК включва ранно агресивно хирургично лечение, оценка на потенциала за метастазирание, ревизия на имunosупресивната терапия и евентуално адювантно лъчелечение на оперативното поле и дрениращи лимфни възли.<sup>25</sup> Предоперативната оценка често изисква мултидисциплинарен клиничен подход с участие на специалисти от различни области (онкология, пластична хирургия, радиология, УНГ и др.). За евентуално дълбоко проникващи тумори с високорискова локализация следва да се разгледа възможността за компютър-томографско (КТ) или магнитно-резонансно (МРТ) изследване за оценка на дълбока инфилтрация или засягане на лимфни възли. Третиране на рискови лимфни възли с цел профилактика на местни рецидиви би трябвало да се обсъжда като съществуваща възможност; лъчелечение и хирургия са евентуални терапевтични модалности според множество фактори. Допълнително лечение (лимфна дисекция и/или лъчелечение) би трябвало да се обсъди за високорискови тумори дори при отсъствие на клинично изразени палпируеми лимфни възли (напр. при пациенти с рецидивиращ, дълбоко проникващ тумор с локализация в близост до паротидна жлеза). Голямо проучване в тази област прогнозира, че дори сравнително малки лезии (15 mm) биха могли да метастазират, особено ако са 4-5 mm в дълбочина.<sup>26</sup> Пациенти с клинично ангажирани шийни лимфни възли трябва да бъдат подложени на цялостна шийна лимфна дисекция. Допълнително се прилага лъчелечение при засягане на множество възли (> 2) или ако е налично екстранодално туморно прорастване в единичен възел.

*Сентинелна лимфна биопсия (СЛБ).* Методът би могъл да предостави допълнителна прогностична информация и в случай на позитивен сентинелен лимфен възел (СЛВ) да разреши ранна терапевтична лимфаденоектомия. Смята се, че СЛБ дава неоченими данни за субклинично нодално засягане и има важна роля в оценката на високорискови пациенти. Според обширен обзор на релевантната литература процедурата е свързана с минимален риск и заболяемост.<sup>27</sup> От друга страна, липсват проспективни проучвания, касаещи рискови фактори за нодални и далечни метастази.

*Лъчелечение (ЛЛ).* Методът е първичен терапевтичен избор за пациенти, които не са подходящи кандидати за оперативно лечение. Постоперативно ЛЛ може да се използва като адювантно лечение при непълна хирургична резекция, особено в случаи с периневрална инвазия при ОТПи. Обичайната доза се движи около 50-55 Gy за пълен курс на лечение, фракционирана на 20-25 дневни фракции. Цел на допълнителното ЛЛ е да отстрани евентуален резидуален тумор след непълно хирургична резекция и да предотврати възможен местен рецидив. Според ретроспективен обзор комбинираното лечение води до по-ниска честота на локални рецидиви (20% срещу 43% за хирургично лечение) и до подобрена петгодишна преживяемост (73% срещу 54%).<sup>28</sup> Литературните данни за целесъобразност на подхода са противоречиви, особено в случаи със засягане

на малки периферни нервни разклонения<sup>29</sup>, затова решението за допълнително ЛЛ би трябвало да се взема индивидуално след прецизна оценка на ползи и вреди.

*Ревизия на имunosупресивно лечение.* Кандидати за промяна на имunosупресивното лечение са пациенти с висок риск за далечни метастази от ПКК, както и пациенти, развиващи повече от 5-10 високорискови лезии от ПКК в течение на една календарна година. Ревизия може да бъде постигната с редукция на дозите или с промяна на имunosупресивния режим.<sup>30</sup> Първоначално следва да се снижат дозите до най-ниски възможни нива, осигуряващи стабилна функция на присадения орган. За пациенти с комбиниран режим евентуална алтернатива е прекратяване на един от приеманите препарати; допълнителна възможност е преминаването от СNI-базирана лекарствена комбинация към mTOR-инхибитор-базирана. При бъбречно трансплантирани пациенти с високорискови тумори е възможен по-агресивен подход; прекратяване на имunosупресивната терапия поради съществуващ риск за връщане към диализно лечение. При чернодробно трансплантирани пациенти се препоръчва постепенно минимализиране на дозите. Всички модификации би трябвало да се ръководят, съгласуват и осъществяват от лекуващия трансплантационен екип след прецизна оценка на индивидуалния риск за всеки пациент и тумор.

### В

- При орган-трансплантирани пациенти се препоръчва ранно и интензивно лечение на преканцерозни изменения на кожа, хронично изложена на слънчево лъчение.
- При орган-трансплантирани пациенти с високорисков тумор се препоръчва редуциране на дозата на имunosупресивните агенти, ако е възможно, или максимално снижение на дозата на инхибитори на *calcineurin* и/или антиметаболити за сметка на mTOR-инхибитори.
- За оценка и контрол на орган-трансплантирани пациенти с високорискови кожни тумори се препоръчва обсъждане за сентинелна лимфна биопсия.



- Появата на кожни тумори при орган-трансплантирани пациенти е нарастващ здравен проблем и е необходим активен контрол и мултидисциплинарен подход.
- Ранно запознаване с необходимост от слънцезащита, често проследяване и навременна терапевтична интервенция са основни акценти в мониторирането на пациенти след трансплантация.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65 (2): 263-279
2. Marqués Medina E. et al. Malignancy after liver transplantation: cumulative risk for development. *Transplant Proc* 2009; 41: 2447-2449
3. Ulrich C, et al. Skin cancer in organ transplant recipients – where do we stand today? *Am J Transplant* 2008; 8: 2192-2198
4. Hollenbeak CS, et al. Increased incidence of melanoma in renal transplant recipients. *Cancer* 2005; 104: 1962-1967
5. Penn I. Malignant melanoma in organ allograft recipients. *Transplantation* 1996; 61: 274-278
6. Le Mire L, et al. Melanomas in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006; 154: 472-477
7. Nghiem P, Jamies N. Merkel cell carcinoma in organ transplant recipients. In: Otle C.C., Stasko T., eds. Skin disease in organ transplantation. New York: Cambridge University Press, 2008: 190-194
8. Poulsen M. Merkel cell carcinoma of the skin. *Lancet Oncol* 2004; 5: 593-599
9. Euvrard S, et al. Subsequent skin cancers in kidney and heart transplant recipients after the first squamous cell carcinoma. *Transplantation* 2006; 81: 1093-1100
10. Otle CC, et al. Skin cancer in organ transplant recipients: effect of pretransplant organ disease. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 783-790
11. Perrett CM, et al. Azathioprine treatment photosensitizes human skin to ultraviolet A radiation. *Br J Dermatol* 2008; 159: 198-204
12. Kauffman HM, et al. Maintenance immunosuppression with target -of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005; 80: 883-889.
13. Euvrard S. et al. Sirolimus and Secondary Skin-Cancer Prevention in Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2012; 367:329-339.
14. Stallone G. et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005; 352: 1317-1323
15. Stasko T. et al. Guidelines for the management of squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Dermatol Surg* 2004; 30 (4 pt 2): 642-650
16. Ingham AI, Weightman W. The efficacy and safety of topical 5% 5-fluorouracil in renal transplant recipients for the treatment of actinic keratoses. *Australas J Dermatol* 2014; 55 (3): 204-208
17. Kovach BT, Stasko T. Use of topical immunomodulators in organ transplant recipients. *Dermatol Ther* 2005; 18: 19-27
18. Brown VL, et al. Safety and efficacy of 5% imiquimod cream for the treatment of skin dysplasia in high-risk renal transplant recipients: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Dermatol* 2005; 141: 985-993

19. Piaserico S. et al. Topical photodynamic therapy of actinic keratosis in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2007; 39: 1847-1850
20. de Graaf Y.G. et al. Photodynamic therapy does not prevent cutaneous squamous-cell carcinoma in organ transplant recipients: results of a randomized-controlled trial. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 569-574
21. Wiley A, Mehta S, Lee PL. Reduction in the incidence of squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients treated with cyclic photodynamic therapy. *Dermatol Surg* 2009; 36: 652-659
22. Harwood CA, et al. Low-dose retinoids in the prevention of cutaneous squamous cell carcinomas in organ transplant recipients. *Arch Dermatol* 2005; 141: 456-464
23. Kovach BT, Sams HH, Stasko T. Systemic strategies for chemoprevention of skin cancers in transplant recipients. *Clin Transplant* 2005; 19: 726-734
24. Otley CC, Stasko T, Tope WD, Lebwohl M. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with systemic retinoids: practical dosing and management of adverse effects. *Dermatol Surg* 2006; 32: 562-568
25. Cooper JZ, Brown MD. Special concern about squamous cell carcinoma of the scalp in organ transplant recipients. *Arch Dermatol* 2006; 142: 755-758
26. Veness MJ, Palme CE, Morgan GJ. High-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. Results from 266 treated patients with metastatic lymph node disease. *Cancer* 2006; 23: 2389-2396
27. Ross AS, Schmultz CD. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: as systematic review of the English literature. *Dermatol Surg* 2006; 32: 1309-1321
28. Veness MJ, Morgan GJ, Palme C. Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes: surgery and adjuvant radiotherapy should be considered best practice. *Laryngoscope* 2005; 44: 870-875
29. Han A, Ratner D. What is the role of adjuvant radiotherapy in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion? *Cancer* 2007; 109: 1053-1059
30. Otley CC, et al. Reduction of immunosuppression for transplant associated skin cancer: expert consensus survey. *Br J Dermatol* 2006; 154: 395-400

© Борислав Чаушев, Валентин Иванов, Веселина Колева, Гергана Шаламанова, Димитър Калев, Драга Тончева, Екатерина Пейчева, Елица Енчева, Емил Костадинов, Иво Гергов, Ирена Костадинова, Красимир Киров, Красимир Койнов, Мариана Замир, Мария Балабанова, Милка Георгиева, Милчо Минчев, Надя Димитрова, Петранка Троянова, Петя Пеева, Румен Габровски, Румен Лазаров, Светлана Христова, Татяна Хаджиева, Яна Бочева – *автори, 2015*

© Димитър КАЛЕВ – *редактор, 2015*

© Арт Трейсър ООД – *издател, 2015*

© [www.more-conference.com](http://www.more-conference.com) – *официален сайт, МОРЕ 2015*

## **ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МЕЛАНОМ включително немеланомни кожни тумори**

клинично ръководство, основано на доказателства

Графично оформление: *Петър Желев*

Издател: Арт Трейсър ООД, Варна, ул. Любен Каравелов 79

Варна, 2015

ISBN 978-619-7094-16-9





Bristol-Myers Squibb



Сканирай, за да прочетеш  
на мобилното си устройство

