



**21 век –
Ренесанс в лъчелечението при
кожния малигнен меланом**

**Т. Хаджиева,
Р. Габровски. Е. Енчева**

История на ЛЛ при КМ

Защо ЛЛ беше неглижирано ?

- 1913 г Simpson - тъмен невус
- 1939 г Ellis - 38 болни с 55–60 Gy за 7–10 дни с добър резултат при 12 болни.
- **1963 г. - Hellriegel и сътр за 25 годишен опит с ЛЛ 95 болни, 5-г г ОП - 68% равна на тази след оперативно лечение.**
- Развитието на анестезията и антибиотичното лечение извеждат оперативното лечение на преден план



Защо ЛЛ беше negliжирано до 1970 г

- До 1970 г. в ерата на ниско-проникващата киловолтна рентгентерапия – репутация на **най-ниско лъчечувствително и лъчелечимо заболяване** публ. *McKee et al.*

- Защо ? - меланомната клетка има по-висока склонност да възстановява сублеталните промени в ДНК.
- Радиобиологични проучвания върху мишки - ЛЛ намалява субстанция Р, стимулира клетъчния растеж в някои меланомни клетъчни линии - **възстановяването на туморната клетка от ЛЛ**
- голям процент **хипоксични клетки**
- Изследвания ин витро на различните меланомни клетъчни линии - **хетерогенност с различна лъчечувствителност**

MacKee et al. X-rays and Radium in the Treatment of Diseases of the Skin. 1946

Korcum AF et al.. Radiotherapy induced decreases in substance P levels may potentiate melanoma growth. Mol Med Report. 2009;

Barranco SC . The radiation response of human malignant melanoma cells grown in vitro. Cancer Res. 1971

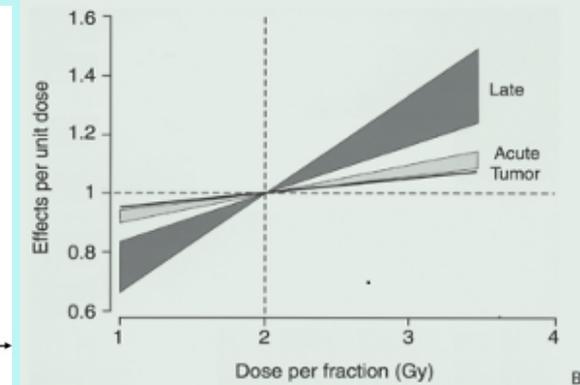
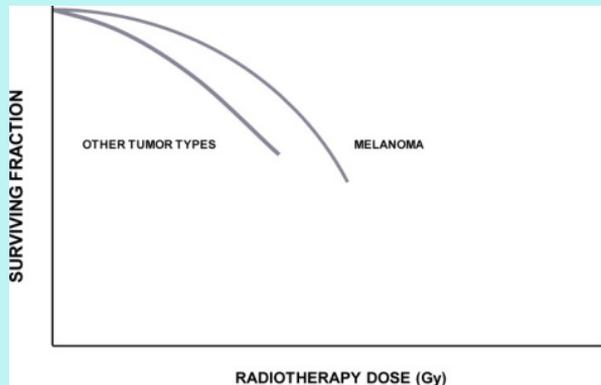
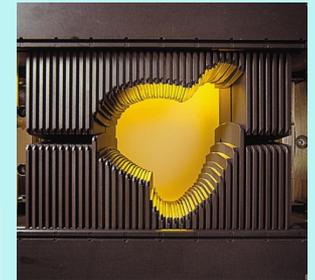
Съвременни познания по радиобиология

- туморни криви доза-ефект – ДОФ по-големи от рутинните (2 Gy) (увеличават ефекта при меланом - ниско алфа-бета ($\alpha/\beta = 0.6-2.5$ Gy
- Вариации на α/β в един тумор - разликите в лъчечувствителността на меланома у отделния индивид
- Комбинацията - хипоксия и склонност към възстановяване / - изясняват ползата от големите дозови фракции
- Историческа публикация - Jens Overgaard и Soren Betzen

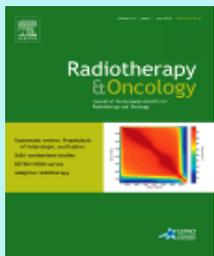
- Високи дози – 4 Gy
- Лъчеви реакции



- Съвременни технологии



Radiotherapy and Oncology [16, 3](#), 1989



Индикации за следоперативно ЛЛ върху ложе на първичен тумор

Зависят от:

- Риск за рецидив,
- ЛЛ токсичност и възможност за спасително лечение при рецидивирание:

- с близки резекционни граници
- екстензивен невротропизъм
- локален рецидив

При радикално опериран първичен тумор - **няма индикации за СЛЛ** – NCCN прави изключение за дезмопластичен невротропен меланом /1-2% от КММ- но риск от рец - 20% до 50%

Дебелина по Breslow	Ексцизионни граници
Melanoma in situ	5mm за пълна хистологична ексцизия
<1mm	1cm
>1-<2mm	1-2cm
2-4mm	2cm
>4mm	2cm



ЛТ-ът трябва да изисква допълнително:

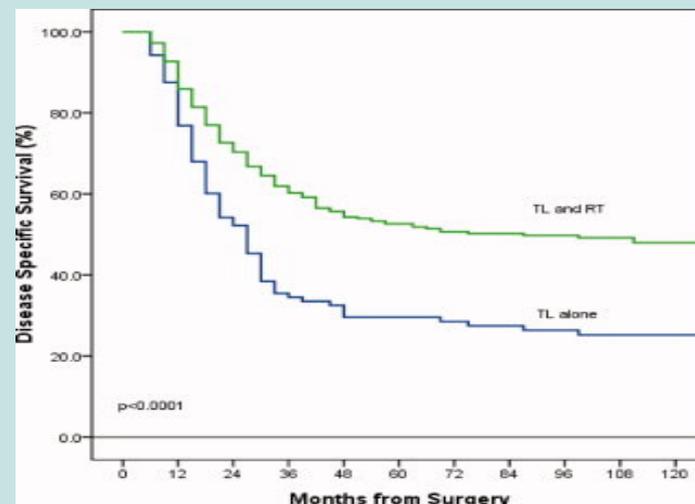
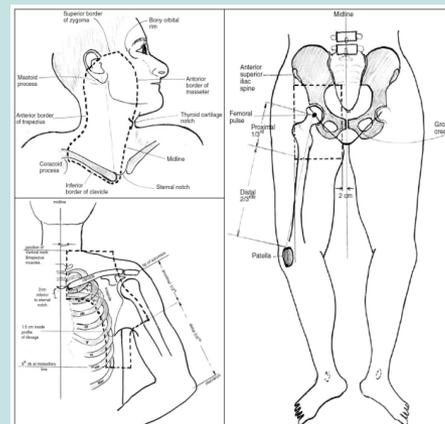
- Чиста дезмоплазия /индикация за следоперативно ЛЛ/**
- или смесена със вретеновидни и/или епителоидни клетки / не ЛЛ/
- Невротропизъм
- Лимфоцити инфилтриращи тумора (TIL)
- Ангиолимфатична инвазия - VI, LI
- Хистологичен субтип
- Туморна регресия определена като % от общия обем.

Изисквания на Кралското дружество на патолозите в Англия за големина на резекционните линии в зависимост от дебелината по Breslow
London cancer Alliance. LCA Skin Cancer Clinical Guidelines 2014.

Индикации за следоперативно ЛЛ

върху РЛБ

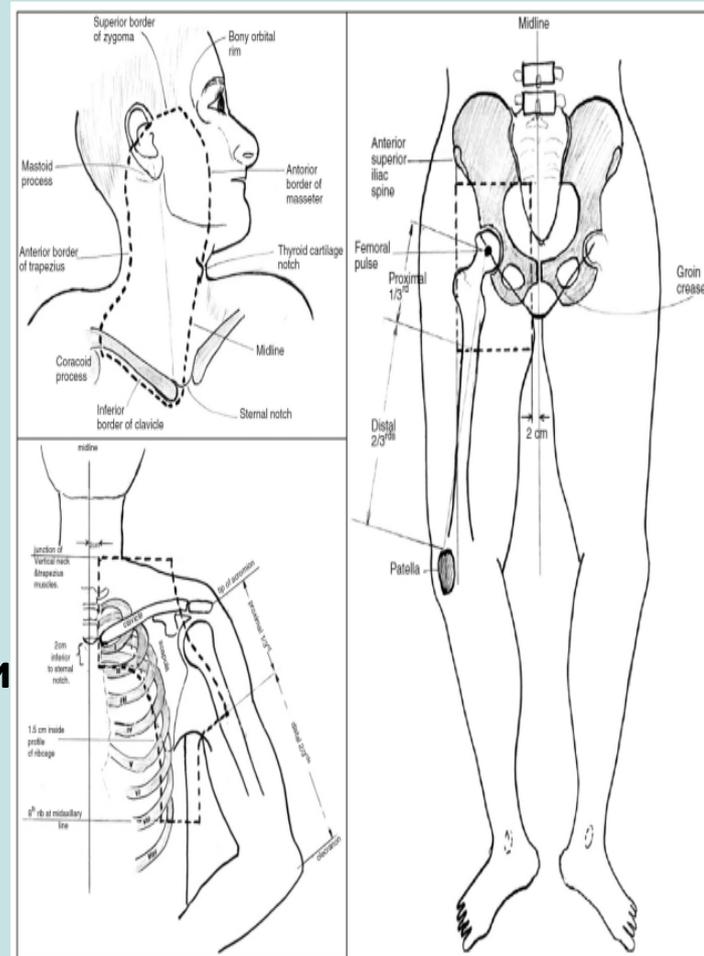
- риск за рецидив - 15 - 60%
средно 30%
- Зависи от
 - Екстранодално разпространение – 60 % /след ЛЛ -15 %
 - Брой и големина на лл възли
 - Място
 - шия (35-45%)
 - аксила (25-35%)
 - ингивинални зони(10-20%)



Индикации за следоперативно ЛЛ върху РЛБ по NCCN

за следните региони

- при екстранодална инвазия
- и/или брой на лимфни метастази
- и/или определени размери на тумора):
 - паротидна област с ≥ 1 лимфни метастази, независимо от локализация;
 - шиен лимфен басейн с ≥ 2 лимфни метастази и/или размер ≥ 3 cm;
 - аксиларен басейн с ≥ 2 лимфни метастази и/или размер ≥ 4 cm;
 - ингвинален басейн с ≥ 3 лимфни метастази и/или размер ≥ 4 cm.



Дефинитивно лъчелечение при *lentigo maligna* и *лентиго меланом*.

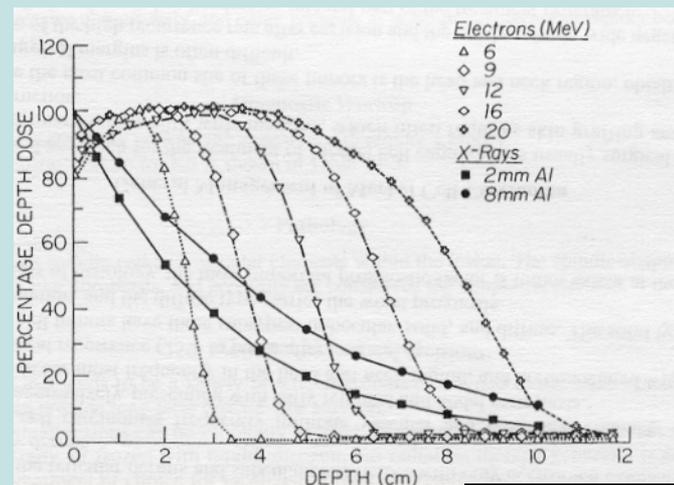
Единствената повърхностна форма КМ -поради голям размер, близост до лицеви структури и коморбидност в напреднала възраст **дефинитивното ЛЛ се предпочита пред хирургия.** Еднакъв туморният контрол - по-добри функционални и козметични резултати от ЛЛ

Техника

- повърхностна рентгенова терапия,
- облъчване с ускорени електрони
- брахитерапия

Резултати

- - 42-54 Gy в 10 фракции, честотата на локални рецидиви - 7%



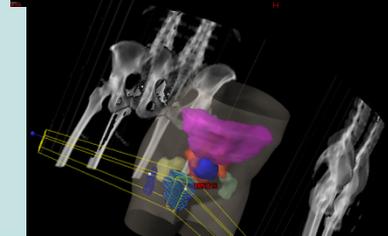
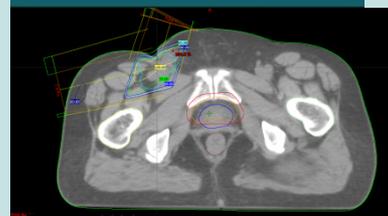
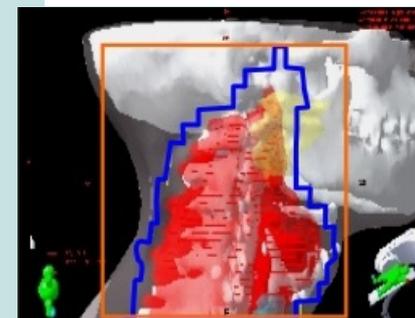
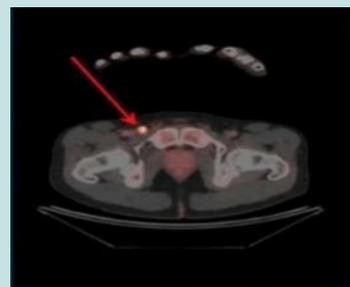
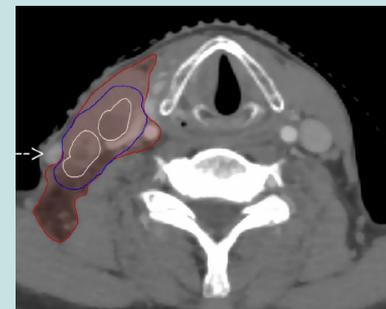
Лъчелечебни техники

- Фракционирание

- цел на ЛЛ (радикално, палиативно)
- анатомична локализация
- обем на облъчване (за лъчеви реакции),
- очаквана продължителност на живот,
- качество на живот,
- желание на болния.

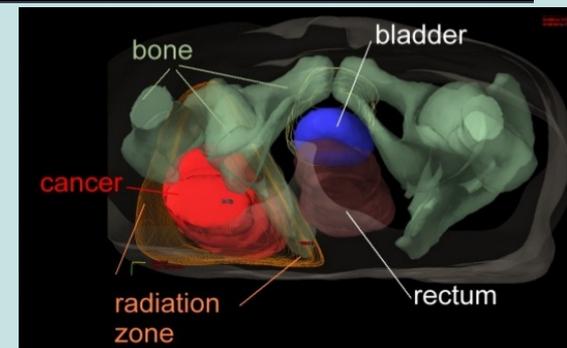
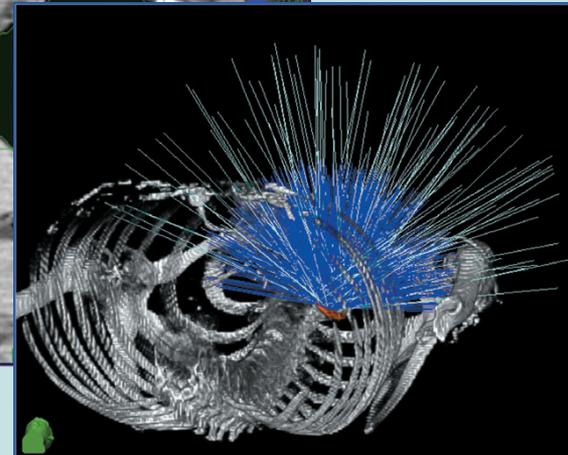
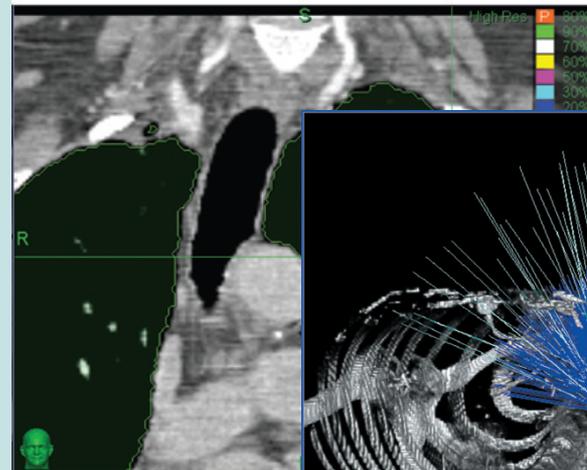
от 30 до 60 Gy, с 2-6 Gy ДФ
за 2.5-6 седмици,
BED - 66-70 Gy, при α/β 2 Gy
Аксила, ингвин. – 2-3 Gy

- Техники

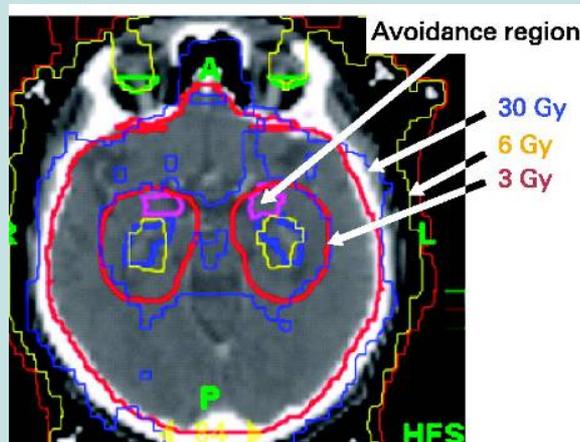
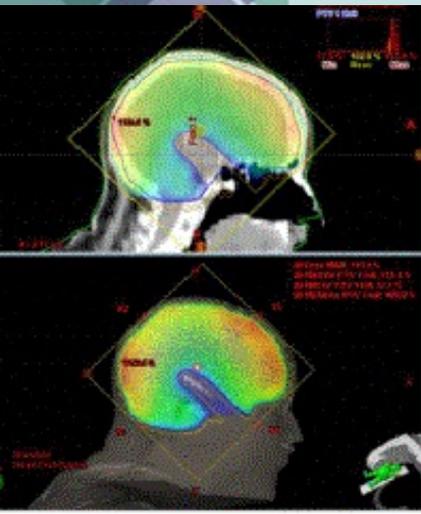


Палиативно ЛЛ

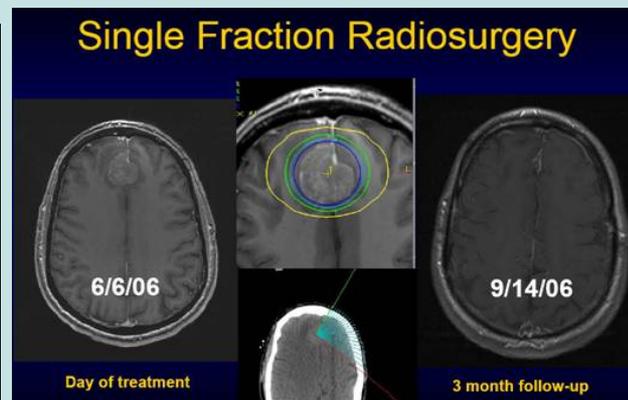
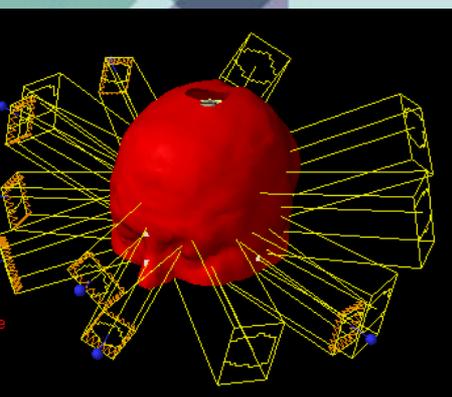
- кожни метастази под 1 cm - 85% ; лезии над 5 cm- 30%
- **Белодробни метастази**
- Костни метастази
- Нерезектабилни лимфни
- Сателитни лезии
- *in-transit* лезии.



Палиативно ЛЛ на мозъчни метастази от КМ



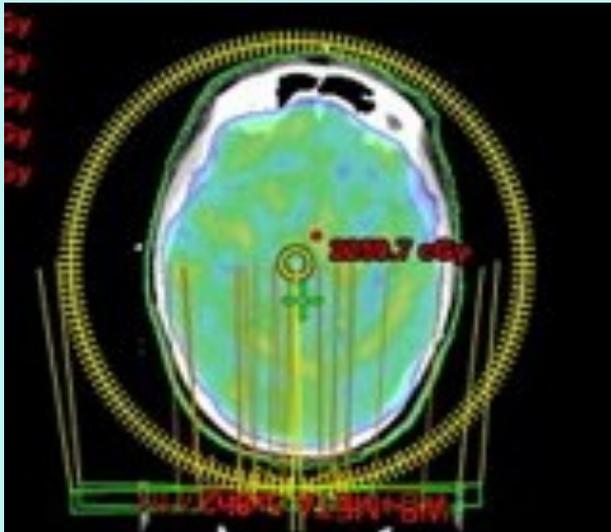
- причина за ех 20-50%.
- С повишен риск :
 - мъже с мукозни меланоми на глава и шия
 - над 3 броя шийни лимфни метастази.
- ИМЛЛ на ЦМ с избягване на Нр
- и/или РХ
- Дози -24 Gy в 3 фр, 8 Gy /1 фр
- **49-90% 1 г - ЛТК**



Палиативно ЛЛ на мозъчни метастази

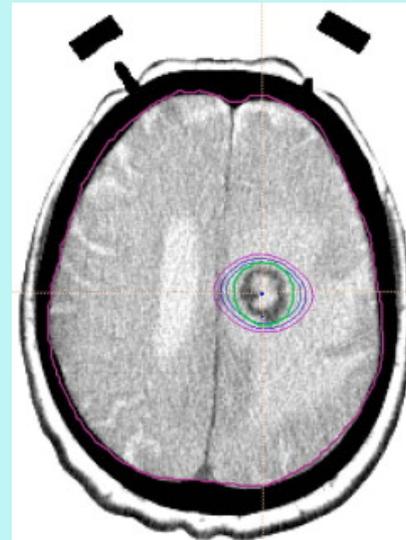
Разлика между облъчване на целия мозък и РХ

Whole brain radiotherapy



2-3 weeks / daily treatments

Stereotactic radiosurgery



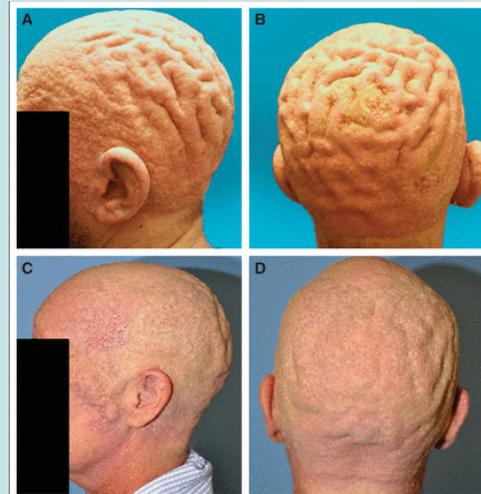
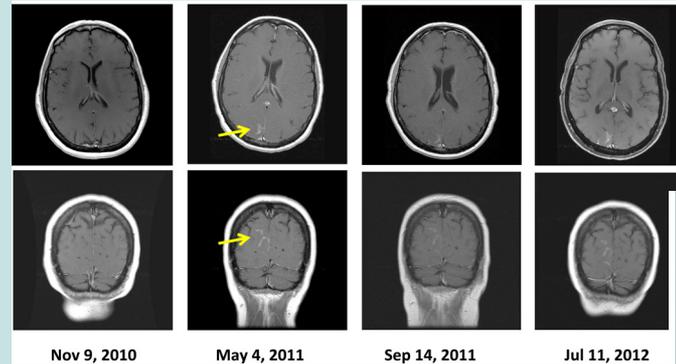
single short treatment

Очаквана преживяемост 3 м за когнитивни промени !!!

Развитие на комбинираното медикаментозно лечение и лъчелечение

Лъчелечение и таргетна терапия

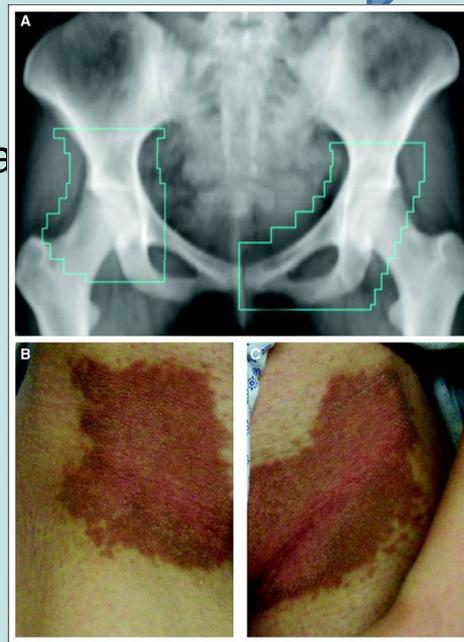
- BRAF kinase inhibitor Vemurafenib, действа като радосенсибилизатор в туморни и нормални тъкани чрез прекъсване на сигнала на клетъчно преживяване и стимулиране увреждането на ДНК чрез MAPK сигналните пътища
- Малко ретроспективно проучаване показва, радиохирургия с Vm
- 64% - намаляване на симптомите,
- 27% - пълен отговор,
- 75%- контрол на метастази
- 92% - 1г обща преживяемост
- cutis verticis gyrata - задебеляване на колагена, хипертрофия на мастните структури – болка, erythema, hyperkeratosis, хипертрофия на скалпа – галей апоневротика ограничава навлизането в мозъка и нараства навън.
- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center - Прекъсване 5-7 дни преди и след ЛЛ



Развитие на комбинираното медикаментозно лечение и лъчелечение Лъчелечение и таргетна терапия

- **феномен на възвръщането**
– оптимално прилагане във времето на двата метода
- **повишената токсичност** поради продължаващото модулиране на MAPK пътищата и след прекратяване прилагането на лекарствата.
- **Фотосенсибилизацията** активност на vemurafenib
- **Кожните реакции** се овладяват лесно

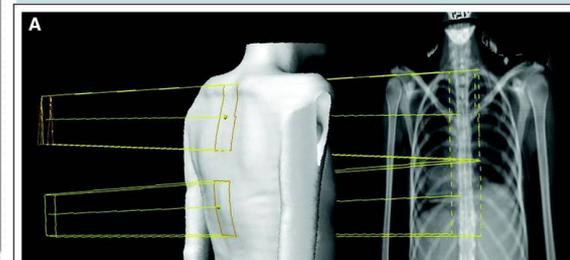
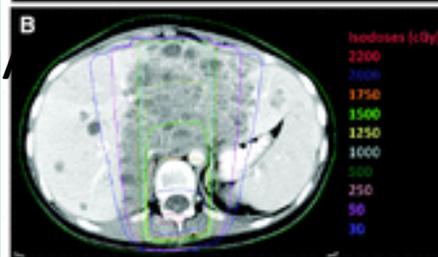
еритем, оток, були, ерозии, в по-тежки случаи некрози и улцерации.



Развитие на комбинираното медикаментозно лечение и лъчелечение Лъчелечение и таргетна терапия

Взаимодействието между
високи дневни дози и
продължителният wash out
на препаратите - адитивна
токсичност на двата метода
Проучва се безопасният
времеви интервал/ 2-7 дни,
между двата метода,

Фатален случай с
чернодробно увреждане



Препоръчва се
високо-техн ЛЛ

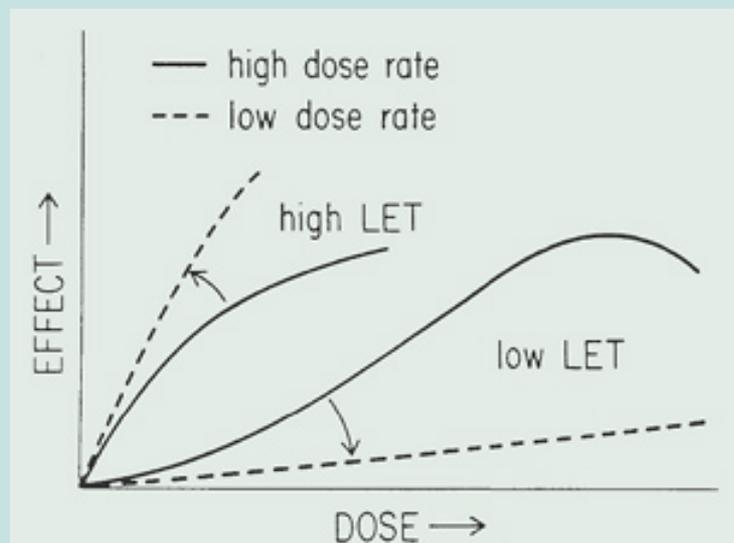
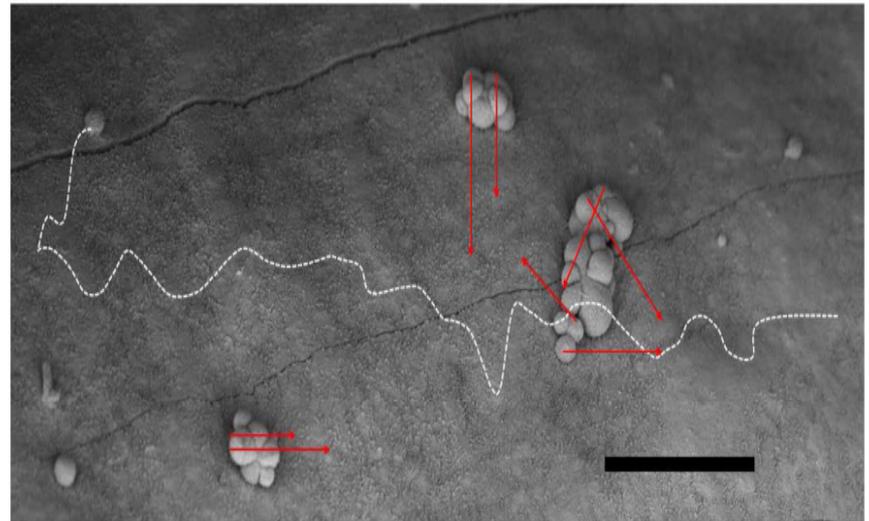
Перспективи Радиоимунотерапия.

- Мишенатата алфа имунотерапия / Targeted α -immunotherapy (TAT)/ използва склонността на специфични антитела срещу рака да довеждат до туморните клетки α - радионуклиди за ефективна туморна смърт.

- α -частицата има по-висок радиобиологичен антитуморен ефект върху поради по-високо линейно предаване на енергията ѝ

- Успехът при напреднал ММ се базира на ефекта на облъчване върху минимална остатъчна болест с ограничени странични ефекти, поради малкия пробег на α - частицата.

- по-малка прониквателна възможност, запазва здравите тъкани



Проучвания с радиоимунотерапия

Конюгат на 25 mCi бисмут 213 / Вi -213/ с миши антицяло (9.2.27) **интралезионно** в тумора. Конюгатът Вi-9.2.27 атакува наличния в 90% от болните асоцииран хондроидин сулфат протеоглиган рецептор.

Дифузията на конюгата през пропускливите туморни капилляри в перикапиллярното пространство позволява на антигените да се свързват с туморните клетки, α -лъчите убиват ендотелните клетки, затварят капиллярите и затрудняват храненето на тумора

Две австралийски проучвания

30 болни - 10% частичен отговор, 40% стабилна болест и 13% дългосрочна преживяемост от 2-5 г.

40 болни в IV метастатичен стадий; *оценява ефекта и токсичността на системна α терапия с α -имуноконюгат (^{213}Bi -сДТРА-9.2.27) след 12 седмици*

50% - стабилна болест и 12 % частичен отговор. 30% от болните не се повлияват в рамките на 8 седмици и загиват.



Бъдещи проучвания с радиоимунотерапия

- Completed phase 1 trial for intralesional melanoma
- Phase 1 trial of systemic melanoma
- Completed phase 1 trial of Glioblastoma Lymphoma, GEP-NET
- Ongoing phase I study with Астатин 211, Актиниум 225,

Изводи

- **Медицината базирана на доказателства определя следните изводи с ниво на препоръчителност В:**
 - Следоперативно лъчелечение на първичен кожен меланом се препоръчва при **избрани пациенти** с близки резекционни линии, екстензивен невротропизъм и локален рецидив.
 - Следоперативно лъчелечение при регионални лимфни метастази се препоръчва при **екстранодална инвазия и/или брой на лимфни метастази и/или определени размери на тумора** за следните региони :
 - паротидна област с ≥ 1 лимфни метастази,
 - шийен лимфен басейн с ≥ 2 лимфни метастази и/или размер ≥ 3 cm;
 - аксиларен басейн с ≥ 2 лимфни метастази и/или размер ≥ 4 cm;
 - ингвинален басейн с ≥ 3 лимфни метастази и/или размер ≥ 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, като дневните дозови фракции се съобразяват с лъчечувствителността на нормалните тъкани в облъчваните области

ИЗВОДИ

- **Медицината базирана на доказателства определя следните изводи с ниво на препоръчителност B:**



- **Дефинитивно лъчелечение** се препоръчва като алтернатива на хирургия с по-добри козметични резултати при селектирани пациенти с lentigo maligna и lentigo maligna меланом
- Палиативно лъчелечение при меланом има индикации при мозъчни метастази, нерезектабилни лимфни, сателитни или in-transit лезии.
- За палиативно лъчелечение се препоръчват различни режими на фракциониране (според метода, големина и локализация на лезията): 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.
- Предвид високи ефективни дневни дози следва да се прилагат **високотехнологични и максимално щадящи техники**, особено при облъчване на зони с нисък радиационен толеранс.
- В зависимост от локализацията при малигнен меланом се обсъждат **всички високотехнологични методи на палиативно лъчелечение** – триизмерно конформално лъчелечение, модулирано по интензитет лъчелечение, радиохирургия /SR/ или стереотактично телесно лъчелечение (SBRT)

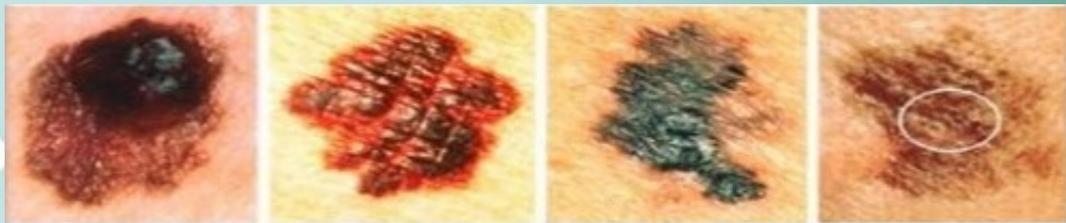
ИЗВОДИ

• Други изводи от текущи проучвания, които налагат бъдещи клинични изпитвания с по-ниска степен на доказателственост C, D.

2.1. В период на изследване е **взаимодействието между таргетната терапия и палиативно лъчелечение (особено на главен мозък)** поради продължаващо се бавно отмиване на медикамента заедно с лъчевото въздействие. Проучва се безопасният времеви интервал между двата метода поради повишена токсичност, проявяваща се с известния феномен на възвръщането на лъчеви реакции след прекратяването му / фиг. 7,8,9/.

2.2 Проучва се безопасният интервал между ЛЛ и приложение на interferon alfa-2b поради установена комбинирана токсичност

2.3. В експериментален план се проучва мишенната алфа-имунотерапия /радиоимунотерапия/



БЛАГОДАРЯ

Keys to 21st Century Skills

