

# Melanom: zdravljenje z radioterapijo

Primož Stojan

## Uvod

Melanom velja za tipično »kirurško« bolezen: operacija daje bolnikom največ možnosti za ozdravitev. Prizadevanja predstavnikov ostalih terapevtskih načinov, radioterapije in sistemske terapije, so bila v preteklosti usmerjena v določitev terapevtskega dometa (učinkovitosti) in predvsem stanj, kjer se je posamezno zdravljenje, samo ali v kombinaciji z drugimi načini, izkazalo kot najbolj učinkovito oziroma kjer je bila dobrobit za bolnika največja. Enako kot kirurgija sodi tudi radioterapija v skupino lokoregionalnih zdravljenj.

Prve izkušnje z obsevanjem pri melanomu so pogojevale za današnji čas tehnično primitivne obsevalne naprave, nepoznavanje radiobioloških značilnosti melanoma, ki narekujejo kako obsevati, in dejstvo, da so bili na obsevanje napoteni le bolniki z napredovalimi tumorji, pri katerih je verjetnost ugodnega učinka obsevanja manj verjetna. Radioterapija je torej veljala za neučinkovit način zdravljenja melanoma in je bila v prvi vrsti namenjena bolnikom, ki so bili zdravljeni s paliativnim namenom. Zanimanje za radioterapijo se je obnovilo v 70. letih prejšnjega stoletja, ko so se na tržišču pojavile tehnološko izpopolnjene obsevalne naprave, zmožne tvorbe fotonjskih in elektronskih žarkov v megavoltnem območju, ter računalniški sistemi za načrtovanje in kontrolo kakovosti obsevanj. Poleg tega so se nakopičila spoznanja o radiobioloških značilnostih melanoma in predvsem klinične izkušnje. Danes velja radioterapija za najbolj učinkovit nekirurški način zdravljenja melanoma in predstavlja nepogrešljiv del multidisciplinarne obravnave bolnikov s to boleznijo (1). Radiobiološke značilnosti melanoma

Podobno kot pri drugih vrstah malignih tumorjev je odgovor na ionizirajoče sevanje tudi pri melanomu odvisen od prejete doze obsevanja in velikosti samega tumorja (2, 3). Po drugi strani pa lahko pri melanomu bolj kot pri tumorjih drugih histoloških vrst ugotavljamo precejšnjo variabilnost v občutljivosti na obsevanje, kar se kaže v razlikah v odgovoru na obsevanje med posameznimi lezijami pri istem bolniku in med bolniki. Variabilnost t. i. intrinzične radiosenzibilnosti naj bi bila povezana z razlikami v imunskem odgovoru organizma, razpoložljivosti glutationa v celicah, stopnji oksigenacije in nagnjenosti k apoptozi (4). Hkrati je bila v laboratorijskih poskusih ugotovljena precejšnja zmožnost melanomskih celic, da sproti popravljajo t. i. subletalnih okvare, ki jih povzročijo ionizirajoče sevanje: da bi bilo obsevanje učinkovito, je zato potrebno zvišati odmerek doze obsevanja (4). Zlasti v preteklosti so v številnih retrospektivnih analizah ugotavljali pomembno večjo učinkovitost radioterapije, kadar so melanomske lezije obsevali z višjimi dnevnimi odmerki doze (običajno med 4 Gy in 6 Gy) (2 - 4). V edini randomizirani raziskavi, ki jo je izvedla ameriška skupina za radioterapijo v 80. letih prejšnjega stoletja (RTOG 83-05), prednosti

visokih dnevnih odmerkov doze niso potrdili (5). V skupini 126 bolnikov z melanomom, zdravljenih bodisi s 50 Gy v 20 odmerkih (dnevni odmerek 2,5 Gy) bodisi z biološko primerljivo učinkovito dozo 32 Gy, v štirih odmerkih (dnevni odmerek 8 Gy), ni bilo nikakršne razlike v deležu tumorjev, ki so odgovorili na obsevanje (v obeh podskupinah je bil delež popolnih in delnih odgovorov okoli 60 %). Podatka o trajanju odgovora na obsevanje avtorji niso navedli.

## Indikacije za radioterapijo

Če poenostavimo, lahko indikacije za obsevanje pri melanomu strnemo v tri skupine:

1. Radioterapija kot primarno zdravljenje.
2. Adjuvantna (pooperativna) radioterapija.
3. Radioterapija kot paliativno zdravljenje.

### 1. Radioterapija kot primarno zdravljenje

Bolniki, pri katerih bi uporabili radioterapijo namesto kirurgije za zdravljenje makroskopske melanomske lezije, sicer ozdravljive z operacijo (npr. primarni tumor), so izjemno redki. Običajno so v zelo slabem splošnem stanju oziroma so odklonili predlagano operacijo.

Izjema so bolniki z obsežnim lentigo maligna melanomom kože obraza. V primerih, ko bi operacija zaradi svoje obsežnosti povzročila pomembno funkcionalno in/ali kozmetično okvaro, je radioterapija dobrodošla alternativa kirurgiji. Predstavlja učinkovit način zdravljenja lentigo maligna melanoma, saj lahko bolnike s to vrsto melanoma z obsevanjem ozdravimo (6, 7).

### 2. Adjuvantna (pooperativna) radioterapija

Namen obsevanja po operaciji makroskopskega tumorja je zmanjšati verjetnost ponovitve bolezni v operativnem polju in po možnosti zavreti nastanek zasevkov izven meja tega področja.

Po operaciji *primarnega tumorja*. Operirano področje obsevamo, kadar poteka ekscizija v bližini roba tumorja ali patolog v resekcijskem robu opisuje še prisotne melanomske celice, ponovna operacija pa po drugi strani ni več možna (kar je izjemno redka situacija, s katero se največkrat srečamo pri večjih tumorjih na obrazu). Drugi dve indikaciji sta zgodnja ali multipla lokalna ponovitev bolezni in obsežna satelitoza v okolici odstranjenega tumorja (8-10).

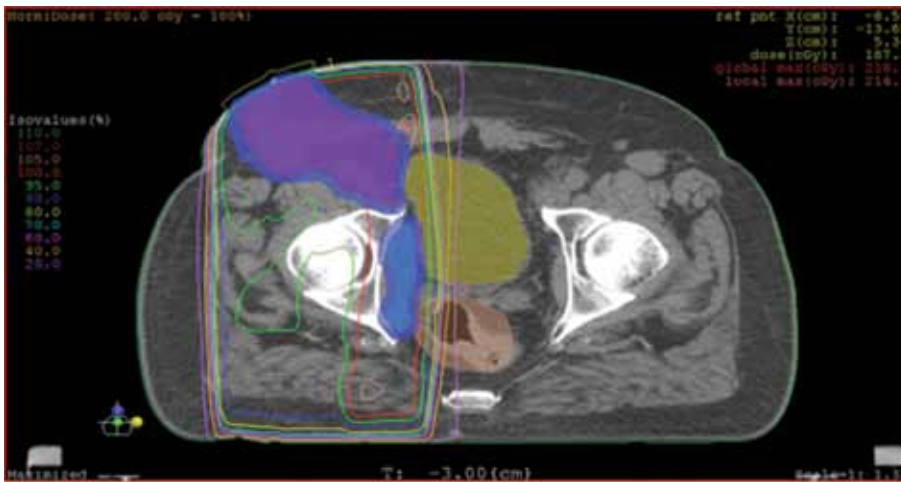
Poleg omenjenih obstajata še dve stanji, pri katerih je pooperativno obsevanje ležišča primarnega tumorja vsaj priporočljivo. To sta dezmoplastični melanomom in mukozni melanomom. Dezmoplastični melanom predstavlja manj kot 4 % kožnih melanomov. Poleg splošnih priporočil za pooperativno obsevanje velja, da obsevamo tudi v primeru

**Tabela 1.** Delež ponovitev v operativnem polju po disekciji z melanomom preraščenih bezgavk: vpliv dejavnikov tveganja.

Dejavnik	% ponovitev v operativnem polju
Št. z melanomom preraščenih bezgavk	
1	9
1 - 3	10 - 25
4 - 10	20 - 50
> 10	30 - 60
Zraščene (zlepljene) bezgavke	
Ne	5 - 15
Da	30 - 40
Preraščanje bezgavčne ovojnice	
Ne	15 - 20
Da	30 - 60
Velikost največje bezgavke	
< 3 cm	25
3 - 6 cm	40
> 6 cm	80

Prirejeno po Ref. 13.

**Slika 1.** Pooperativno obsevanje dimelj: V visokodozno področje (označeno z modro) je zajeto operativno polje in ležišče z melanomom preraščenih bezgavk. Uporabljena je 3-dimenzionalna konformna tehnika obsevanja in režim 18 odmerkov po 2.5 Gy/dan, 5 odmerkov/teden (biološka ekvivalentna doza 50 Gy).



histopatološko ugotovljene perineuralne invazije (neotropni desmoplastični melanom) (11).

Mukozni melanom predstavlja manj kot 0,5 % vseh primerov melanoma; približno 50 % lezij se nahaja v področju glave in vratu. Terapija izbora je tudi v tem primeru kirurgija, vendar se v operativnem polju bolezen ponovi kar pri polovici samo operiranih bolnikov. Ker zaradi redkosti bolezni s tega področja ni randomiziranih raziskav, se lahko ravnamo le po rezultatih obsežnih pregledov literature. Ti kažejo, da radioterapija izboljša delež lokalne kontrole (na mestu odstranjenega primarnega tumorja) v primerih nepopolne odstranitve tumorja, velikih tumorjev, histopatološko ugotovljene perineuralne invazije in tumorjev v nosni ali obnosnih votlinah. Žal pooperativno obsevanje ne vpliva na preživetje teh bolnikov (12).

Po operaciji *področnih zasevkov*. Indikacije za radioterapijo so naslednje: nepopolna odstranitev zasevkov melanoma; preraščanje ovojnice metastatske bezgavke; zasevki velikosti  $\geq 3$  cm (vrat) ali  $\geq 4$  cm (pazduha, dimlje); multipli zasevki (vrat  $\geq 1$  zasevek, pazduha/dimlje  $\geq 3$  zasevki); ponovitev bolezni po predhodni operaciji (13). V navedenih primerih je po operaciji verjetnost ponovitve bolezni v operativnem polju do 60 % in je odvisna od stopnje izraženosti posameznega negativnega dejavnika, števila prisotnih dejavnikov (tabela 1). Tveganje za ponovitev je največje po operaciji bezgavk na vratu (v primerjavi s pazduho ali dimljami), zaradi česar so kriteriji za pooperativno obsevanje tu najmanj zaostreni. Obsežen pregled retrospektivnih raziskav, pa tudi naše izkušnje, so pokazali, da s pooperativnim obsevanjem zmanjšamo tveganje za ponovitev bolezni vsaj za polovico (1, 14, 15). Ker so bili v preteklosti na obsevanje napoteni le bolniki, za katere so kirurgi menili, da je tveganje za lokalno ponovitev bolezni pri njih izrazito povečano, bi bila razlika v deležu recidivov med samo operiranimi in pooperativno tudi obsevanimi bolniki v primeru bolj uravnoteženih skupin verjetno še večja.

Istosmiselni so tudi zaključki do sedaj edine prospektivne randomizirane raziskave, ki je vrednotila učinkovitost adjuvantne radioterapije po disekciji področnih zasevkov melanoma pri bolnikih s povečanim tveganjem za ponovitev v operativnem polju. Avstralsko-novozelandska skupina za radioterapijo je po operaciji in določiti dejavnikov tveganja za ponovitev vključila v raziskavo in randomizirala 250 bolnikov. V skupini, ki je bila po operaciji samo opazovana, je bil po treh letih opazovanja delež lokalnih ponovitev 31,5 %, v pooperativno obsevani skupini pa 18,4 % ( $p = 0,041$ ). Radioterapija je zmanjšala tveganje za ponovitev za 44 % (razmerje obetov 0,56), ni pa imela nikakršnega vpliva na preživetje bolnikov (16).

Če na problem pooperativnega obsevanja po disekciji področnih zasevkov melanom pogledamo z druge strani, je vprašanje naslednje: kdaj pooperativna radioterapija ni več indicirana (kljub prisotnim dejavnikom tveganja za ponovitev v operativnem polju)?

Vprašanje je na mestu, saj se oddaljeni (sistemski) zasevki pojavijo kar pri 50 do 60 % bolnikov s področnimi zasevki in pooperativna radioterapija ne podaljšuje življenja teh bolnikov. Kadar je število z melanomom preraščenih bezgavk v disektatu bezgavčne lože 10 ali celo več, je verjetnost sistema razvoja 70 do 80 %. V takšnih primerih pooperativno obsevanje ni smiselno, saj lahko pri bolniku že v kratkem pričakujemo manifestacijo (klinično, radiološko) sistemsko razširjene bolezni, ki bo tudi vzrok njegove smrti (14, 15, 17).

Vendar pa je tudi že samo učinkovita preprečitev lokalne ponovitve za bolnike izjemnega pomena, saj so terapevtske možnosti v primeru recidiva, izraslega v predhodno zdravljenem področju, pogosto skrajno omejene ali nične. Veliki, boleči in krvaveči recidivni tumorji z vnetimi ter nekrotični-

mi področji, ki so potencialen vir sistemske okužbe in vzrok neprijetnega vonja, so za bolnika skrajno moteči in lahko znatno okrnijo kakovost njegovega življenja.

Radioterapija se je izkazala za učinkovito tudi pri uničenju rezidualne mikroskopske bolezni po biopsiji varovalne bezgavke (z ugotovljenim zasevkom) ali po tehnično neustrezno izvedeni operaciji, kot je npr. ekstirpacija metastatične bezgavke (18, 19). V obeh primerih je potrebna dodatna, bolj obsežna operacija. Kadar ta zaradi bolnikovega slabega splošnega stanja ni izvedljiva, ali nanjo bolnik ne pristane, lahko z obsevanjem dokazljivo izboljšamo lokalno kontrolo v prizadeti bezgavčni loži.

### 3. Radioterapija kot paliativno zdravljenje

S paliativnim namenom obsevamo vedno, kadar operacija ni možna (npr. slabo splošno stanje bolnika, tehnično neoperabilni zasevki) ali ni smiselna (npr. multipli zasevki, multioroganska prizadetost). Z radioterapijo lahko zdravimo vse vrste zasevkov, pri čemer pa se je treba zavedati namena tovrstne intervencije: Osnovni cilj paliativnega obsevanja je z zmanjšanjem volumna zasevka zmanjšati znake in simptome, ki jih ta povzroča zaradi pritiska ali vraščanja v okoljne strukture ter s tem izboljšati kakovost preostanka bolnikovega življenja. Podaljšanje življenja bolnika je dobrodošel, vendar ne prvi cilj paliativne radioterapije.

**Kožno-podkožni zasevki.** Učinkovitost obsevanja je odvisna od velikosti lezije: popoln odgovor dosežemo pri > 85 % zasevkov velikih do 1 cm in pri < 30 % zasevkov velikosti < 5 cm (2, 3).

**Možganski zasevki.** Bolnike z do tremi zasevki, velikimi do 3 cm, ter v dobrem splošnem stanju in brez aktivne bolezni drugod po telesu obsevamo s stereotaktično tehniko, t. i. stereotaktično radiokirurgijo. Že samo ime pove, da kot s kirurškim nožem ostro definiranim žarkovnim snopom v eni sami seansi oz. z enim samim visokim doznim odmerkom »izžgemo« obsevani zasevek. Ker je padec doze na robu žarka izjemno strm, ni nevarnosti za obsevalno poškodbo okoljne možganovine. Zaradi velike verjetnosti, da se v možganovini poleg vidnih makroskopskih zasevkov (obsevnih s stereotaktično radiokirurgijo) nahajajo tudi mikroskopsko veliki in kot taki še nezaznavni drugi zasevki, pred ali po ciljanem stereotaktičnem obsevanju elektivno obsevamo še celo glavo oz. možgane. S tovrstnim zdravljenjem je lokalna kontrola v operiranem področju okoli 90 % in je primerljiva z uspehi kirurgije, ki pa je za bolnike veliko bolj obremenjujoča. Ti bolniki običajno umirajo zaradi napredovanja bolezni drugod v telesu in ne zaradi možganskih zasevkov (20).

Kadar so zasevki številni ali veliki oz. bolnik zaradi slabega splošnega stanja in/ali aktivne bolezni drugod v telesu ni kandidat za stereotaktično radiokirurgijo, obsevamo celo glavo, namen obsevanja pa je seveda paliativen. Res je, da tovrstno zdravljenje podaljšuje srednje preživetje bolnikov le za mesec ali dva, vendar pa učinkovito izboljša stanje zmogljivosti večine (60 do 70 %) bolnikov in s tem kakovost preostanka njihovega življenja (21).

**Kostni zasevki.** Namen obsevanja kostnih zasevkov je uničenje tumorskega tkiva, spodbuditev remineralizacije (očvrstitev prizadete kosti) in zmanjšanje bolečine. Slednje dosežemo kar

**Slika 2.** Obsevanje kožnih zasevkov melanoma s paliativnim namenom. Zaradi obsežnosti prizadetega področja je v obsevalno polje vključen le del, kjer je zasevkov največ in kjer so ti za bolnika najbolj moteči. Bolnik je bil obsevan s kilovoltnimi X žarki na rentgenski terapevtski napravi, z doznim maksimumom na površini kože (kjer se nahajajo zasevki). Režim obsevanja: 6 Gy/odmerek, 2 odmerka/ teden, do skupne doze 30 Gy. z melanomom preraščenih bezgavk. Uporabljena je 3-dimenzionalna konformna tehnika obsevanja in režim 18 odmerkov po 2.5 Gy/dan, 5 odmerkov/teden (biološka ekvivalentna doza 50 Gy).



pri 60 % obsevanih bolnikov. Radioterapija je na mestu tudi po kirurški odstranitvi zasevka in fiksaciji kosti kot adjuvantno zdravljenje (22).

**Kompresija hrbtenjače.** Zasevke, ki pritiskajo na hrbtenjačo in povzročajo nevrološke okvare, zdravimo glede na bolnikovo splošno stanje in morebitno prisotnost aktivne bolezni drugje po telesu. Če je bolnikovo stanje zmogljivosti dobro in gre za solitaren zasevek, drugje v telesu prisotna bolezen pa je v remisiji, je zdravljenje izbora kirurška odstranitev zasevka, čemur sledi pooperativno obsevanje. Na preživetje bolnikov s to, agresivno, terapijo ne vplivamo, podaljšamo pa interval brez simptomov oz. učinkoviteje zavremo ponovno lokalno razrast melanoma. Ostali bolniki so zdravljeni s paliativnim obsevanjem hrbtenice in kortikosteroidi, katerega namen je zmanjšanje mase zasevka, ki vrši pritisk na hrbtenjačo, in zmanjšanje/odprava nevroloških težav (1).

## Obsevalne naprave, tehnike in režimi obsevanja

Za obsevanje melanoma lahko uporabljamo različne vrste naprav in žarkovnih snopov. Na površini ali neposredno pod njo ležeče tumorje obsevamo s kilovoltnimi X-žarki rentgenske terapevtske naprave ali elektronskim snopom linearnega pospeševalnika. Kadar se tarčna lezija nahaja v globini telesa, se poslužujemo megavoltnih fotonjskih žarkov, običajno nastalih v linearnem pospeševalniku, dandanes redkeje v telekobaltu. V teh primerih se praviloma poslužujemo kompleksnejših obsevalnih tehnik (3-dimenzionalno konformno obsevanje, intenzitetno modulirano obsevanje), ki zahtevajo tudi bolj zapletene postopke priprave in načrtovanje obsevanja.

Vsekakor stremimo za tem, da je obsevalni režim prilagojen posameznemu bolniku oz. dani klinični situaciji. V primerih obsevanj s kurativnim namenom največkrat uporabljamo režime z dnevnimi odmerki med 2 Gy in 2.5 Gy, še posebej pri obsevanju področij, kjer lahko z večjo verjetnostjo pričakujemo nastanek edema (npr. pooperativno obsevanje pazduhe in dimelj). Posamezne lezije na trupu, še posebej manjše, obsevamo tudi z mnogo višjimi odmerki, do 6 Gy (hipofrakcionacija). Nasprotno pa pri bolnikih, ki so obsevani s paliativnim namenom, praviloma uporabljamo visoke dnevne odmerke in nižje celokupne doze.

## Zaključek

Terapija izbora pri melanomu je kirurgija. Kadarkoli pa je ta neradikalna ali histopatološki pregled odstranjenega tkiva pokaže prisotnost neugodnih napovednih kazalcev, je potrebno dodatno - adjuvantno zdravljenje. Radioterapija, bodisi kurativna ali paliativna, se je izkazala kot učinkovita; če sledimo modernim principom stroke in ob uporabi sodobne tehnologije je vsekakor tudi varna. Zato je danes radioterapija nepogrešljiv del multidisciplinarne obravnave bolnikov z melanomom.

## Literatura

1. Strojani P. Role of radiotherapy in melanoma management. *Radiol Oncol* 2010; 44: 1-12.
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: 183-92.
3. Bentzen SM, Overgaard J, Thames HD, et al. Clinical radiobiology of malignant melanoma. *Radiother Oncol* 1989; 16: 169-82.
4. Bentzen SM, Thames HD, Overgaard J. Does variation in the in vitro cellular radiosensitivity explain the shallow clinical dose-control curve for malignant melanoma? *Int J Radiat Biol* 1990; 57: 117-26.
5. Sause WT, Cooper JS, Rush S, et al. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 429-32.
6. Schmid-Wendtner MH, Brunner B, Konz B, et al. Fractionated radiotherapy of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in 64 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 477-82.
7. Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. 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: 1042-6.
8. Kelly JW, Sagebiel RW, Calderon W, Murillo L, Dakin RL, Blois MS. The frequency of local recurrence and microsatellites as a guide to reexcision margins for cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg* 1984; 200: 759-63.
9. Leon P, Daly JM, Synnestvedt M, Schultz DJ, Elder DE, Clark WH. The prognostic implications of microscopic satellites in patients with clinical stage I melanoma. *Arch Surg* 1991; 126: 1461-8.
10. Stevens G, Thompson JF, Firth I, O'Brien CJ, McCarthy WH, Quinn MJ. Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractionated radiation therapy. *Cancer* 2000; 88: 88-94.
11. Chen LL, Jaimes N, Barker CA, Busam KJ, Marghoob AA. Desmoplastic melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 825-33.
12. Pfister DG, Ang KK, Brizel DM, et al. Mucosal melanoma of the head and neck. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10: 320-38.
13. Stevens G, McKay MJ. Dispelling the myths surrounding radiotherapy for treatment of cutaneous melanoma *Lancet Oncol* 2006; 7: 575-83.
14. Strojani P, Jančar B, Čemažar M, Pohar Perme M, Hočevcar M. Melanoma metastases to the neck: role of adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 1039-1045.
15. Gokjovič-Horvat A, Jančar B, Blas M, et al. Adjuvant radiotherapy for palpable melanoma metastases to the groin: when to irradiate? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 310-6.
16. Henderson MA, Burmeister B, Thompson JF, 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). *Lancet Oncol* 2012; 13: 589-97.
17. Ballo MT, Ross MI, Cormier JN, et al. Combined-modality therapy for patients with regional nodal metastases from melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 106-13.
18. Bonnen MD, Ballo MT, Myers JN, et al. Elective radiotherapy provides regional control for patients with cutaneous melanoma of the head and neck. *Cancer* 2004; 100: 383-9.
19. Ballo MT, Garden AS, Myers JN, et al. Melanoma metastatic to cervical lymph nodes: can radiotherapy replace formal dissection after local excision of nodal disease? *Head Neck* 2005; 27: 718-21.
20. 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: 809-16.
21. Samlowski WE, Jensen RL, Shrieve DC. Multimodality management of brain metastases in metastatic melanoma patients. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7: 1699-705.
22. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1423-36.