

## Mesto radioterapije v zdravljenju melanoma

### Place of radiotherapy in the treatment of melanoma

Primož Strojani

#### Povzetek

Čeprav velja melanom za radiorezistenten tumor, ima radioterapija tudi pri tem raku pomembno vlogo na vseh stopnjah razvoja bolezni. Pri lokalno omejeni bolezni je zdravljenje predvsem pooperativno, še posebej v primerih sluzničnega ali desmoplastičnega melanoma. Izjema je lentigo maligna melanom, kjer obsevamo primarni tumor, tudi s kurativnim namenom. Tudi bolniki s področnimi zasevki so največkrat obsevani po operaciji, kadar patolog v disektatu ugotovi negativne prognostične kazalce (nepopolna odstranitev, preraščanje bezgavčne kapsule, veliki/multipli zasevki), ki povečujejo verjetnost recidiva v operirani bezgavčni loži. Velik del bolnikov je obsevan s paliativnim namenom, v fazi sistemske razširjene bolezni. Kombinacija radioterapije in imunoterapije, ki jo ti bolniki pogosto prejemajo, vodi do potenciacije učinka sistemskega zdravljenja, včasih tudi do razvoja abskopalnega učinka.

**Ključne besede:** radioterapija, melanoma, kožni rak

#### Uvod

Melanom je maligni tumor z eno najhitreje rastočih incidenčnih stopenj. V večini primerov se pojavlja lokalno, tj. omejeno na mesto rasti primarnega tumorja; pri približno petini bolnikov je diagnoza postavljena, ko so že prisotne področne bezgavke, in le okoli 2-3% bolnikov ima ob diagnozi tudi sistemske zasevke. Čeprav velja melanom za dokaj radiorezistenten tumor, je radioterapija (RT) lahko učinkovit lokalni način zdravljenja tudi pri tem raku. Svoje mesto ima na vseh stopnjah razvoja bolezni ter predstavlja integralni del sodobne multidisciplinarnе obravnave bolnikov z melanomom.

#### RT kot primarno zdravljenje

RT nastopa v tej vlogi redko: bodisi da gre za bolnike, ki so odklonili predlagano operacijo, so v slabem splošnem stanju ali imajo obsežen lentigo maligna melanom kože, običajno v področju obraza. V zadnjem primeru je RT lahko učinkovito zdravljenje s kurativnim potencialom in predstavlja alternativo kirurgiji, kadar bi ta povzročila pomembno funkcionalno in/ali kozmetično okvaro.

#### RT kot pooperativno (adjuvantno) zdravljenje

Velik del obsevanih bolnikov z melanom sodi v to skupino, v kateri pa moramo ločiti med obsevanimi po operaciji primarnega tumorja oz. po operaciji področnih zasevkov. V obeh primerih je RT indicirana, kadar obstaja povečano tveganje za ponovitev bolezni v operativnem polju.

*Po operaciji primarnega tumorja* obsevamo, kadar rob ekscizije poteka v bližini tumorja ali je celo pozitiven in ponovna operacija ni možna oz. je bolnik ne dovoli; in kadar patolog v okolici primarnega tumorja ugotavlja obsežno satelitozo. V to skupino indikacij sodijo tudi zgodnji ali multipli lokalni recidivi.

Obstajata dve vrsti melanoma, kjer naj bi imelo pooperativno obsevanje po odstranitvi primarnega tumorja pomembnejšo vlogo kot pri kožnem melanomu. Prva je redk desmoplastični melanom področja glave in vratu, ki ga opredeljuje nevrotropizem (prisotnost melanomskih celic okoli živčnih ovojnic ali znotraj živcev) in ima povišano nagnjenje za lokalni recidiv po operaciji. Končni odgovor na vprašanje, ali pooperativna RT dejansko prispeva k boljši lokalni kontroli in preživetju teh bolnikov naj bi dala nedavno zaključena raziskava RTN2-TROG 08.09/ANZMTG 01.09, v kateri je sodeloval tudi Onkološki inštitut Ljubljana. Druga vrsta

melanoma je sluznični melanom, ki predstavlja manj kot 0.5% vseh melanom; polovica primerov se nahaja v področju glave in vratu. Kot kažejo retrospektivni pregledi, naj bi pooperativna RT izboljšala lokalno kontrolo ne samo po neradikalnem izrezu, pač pa tudi v primeru velikih primarnih tumorjev, prisotne perinevralne invazije in tumorjev sluznice nosne votline in obnosnih sinusov. Žal tako kombinirano zdravljenje ne vpliva na preživetje teh bolnikov.

Po operaciji področnih zasevkov obsevamo, kadar je disekciji neradikalna (R1 ali R2), v primeru prisotnega ekstrakapsularnega širjenja melanoma, velikih ( $\geq 3$ -4 cm, odvisno od bezgavčne lože) in multiplih ( $\geq 1$ -3, odvisno od bezgavčne lože) bezgavčnih zasevkov. Na obsevanje so napoteni tudi bolniki po operaciji recidiva v področnih bezgavkah. Retrospektivni pregledi so pokazali, da se po operaciji področnih zasevkov bolezen ponovi pri četrtini bolnikov in da pooperativna RT ta delež prepolovi. To je potrdila tudi za sedaj edina randomizirana raziskava faze III ANZMTG 01.02/TROG 02.01, ki pa med samo operirano in tudi obsevano skupino žal ni ugotovila razlik v preživetju.

RT je indicirana tudi pri bolnikih z zasevki, ugotovljenimi s pregledom varovalne bezgavke in po tehnično neustrezni operaciji. V obeh primerih je potrebna dodatna, bolj obsežna operacija: kadar ta zaradi slabšega splošnega stanja bolnika ni izvedljiva ali nanjo bolnik ne pristane oz. odkloni tudi sistemsko terapijo, predstavlja RT najboljšo možnost, ki učinkovito zmanjšuje tveganja za recidiv.

## RT kot del paliativnega zdravljenja

S paliativnim namenom lahko obsevamo vedno, kadar kirurgija ni možna (neoperabilni zasevki, slabo splošno stanje bolnika) ali smiselna (multipli zasevki, multiorganska prizadetost). Obsevamo lahko zasevke v katerem koli organu ali delu telesa. Namen paliativnega zdravljenja je v prvi vrsti zmanjšati tumor in s tem znake in simptome, ki jih ta s svojim pritiskom in vraščanjem povzroča. Učinkovito lahko obsevamo zasevke v koži, kosteh (RT odpravi/zmanjša bolečino pri 60% bolnikov), zasevke, ki povzročajo utesnitev hrbtenjače (pooperativna RT podaljša interval do lokalnega recidiva oz. do pojava simptomov), možganske in druge zasevke. Poseben izziv predstavljajo zasevki v možganih, saj so ti slabše odzivni na sistemske terapije. Razvijejo se pri 50-60% bolnikov, pri več kot polovici so multipli. Manjše število asimptomatskih in manjših (do 3 cm) zasevkov lahko učinkovito zdravimo s stereotaktičnim obsevanjem, s katerim dosežemo lokalno kontrolo pri 80% lezij; vzrok smrti pri teh bolnikih je običajno napredovanje bolezni drugod v telesu. Bolnike z večjim številom zasevkov zdravimo z obsevanjem cele glave, kar pa le zanemarljivo podaljša (za 1-2 meseca) srednje preživetje, a izboljša stanje zmogljivosti in s tem kakovost življenja pri 60-70% bolnikov. Z uvedbo imunoterapevtikov v zdravljenje melanoma je potencialna dobrobit paliativnega obsevanja tudi imunostimulatorni učinek RT, ki prispeva k sinergističnemu delovanju obeh terapij in k razvoju abskopalnega učinka. Medtem ko sočasno zdravljenje z RT in imunoterapijo ne povečuje toksičnosti enega ali drugega zdravljenja, pa lahko kombinacija RT in sistemskega zdravljenja z BRAF in/ali MEK inhibitorji vodi do večje toksičnosti. Zato je v primeru predvidene RT aplikacijo teh zdravil potrebno začasno prekiniti oz. odložiti.

## Literatura

1. Gorayski P, Burmeister B, Foote M. Radiotherapy for cutaneous melanoma: current and future applications. *Future Oncol* 2015;11:525-34.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines: Melanoma – cutaneous. Version 2.2022. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf)
3. Croker J, Burmeister B, Foote M. Neurotropic melanoma: the management of localised disease. *J Skin Cancer* 2012;2012:706452.
4. Hendrickx A, Cozzio A, Plasswilm L, et al. Radiotherapy for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma - a systematic review. *Radiat Oncol* 2020;15:174.

5. Grant-Freemantle MC, Lane O'Neill B, Clover AJP. The effectiveness of radiotherapy in the treatment of head and neck mucosal melanoma: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2021;43:323-33.
6. 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;13:589-97.
7. Anvari A, Sasanpour P, Rajabzadeh Kheradmardi M. Radiotherapy and immunotherapy in melanoma brain metastases. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2021:S1658-3876(21)00110-2.
8. Takahashi J, Nagasawa S. Immunostimulatory effects of radiotherapy for local and systemic control of melanoma: a review. *Int J Mol Sci* 2020;21:9324.