

Vloga radioterapije pri zdravljenju malignega melanoma kože

Primož Strojan

UVOD

Prve izkušnje, nanašajoče se na uporabo radioterapije pri zdravljenju malignega melanoma (MM) so pogojevali primitivne obsevalne naprave in bolniki z močno napredovalo boleznijo. Zato ne preseneča, da so pionirji radioterapije MM opredelili kot radiorezistenten tumor, pomen obsevanja pri njegovem zdravljenju pa kot obrobjen. Sledi, da je bila uporaba radioterapije desetletja omejena le na paliativno zdravljenje bolnikov z napredovalo, neoperabilno boleznijo. Številni retrospektivni pregledi potrjujejo učinkovitost radioterapije kot paliativne metode (1).

Kljub temu je že v literaturi prve polovice prejšnjega stoletja moč zaslediti poročila o odličnih odgovorih na obsevanje in nedvomnih ozdravitvah pri nekaterih tako zdravljenih bolnikih. Ponovno zanimanje radioterapevske srenje za MM so v 70-ih letih spodbudila laboratorijska spoznanja o izjemni zmožnosti celic MM popraviti t.i. subletalne poškodbe, povzročene z obsevanjem. Na temelju prav teh so sklepali o večji učinkovitosti obsevalnih režimov z visokimi dnevnimi odmerki doze. Številne novejšje publikacije prikazujejo MM kot radiobiološko in klinično izjemno heterogeno bolezen (2), kar je privedlo do poskusov ponovne opredelitve mesta radioterapije, tokrat tudi v sklopu primarnega zdravljenja.

RADIOBIOLOŠKA DOGNANJA O MM

Spekter zdravljenih primerov v vsakodnevni klinični praksi obsega vse možnosti, od mikroskopskih depozitov do tumorjev, velikih 10 cm in več. Ker velja tudi pri MM isto načelo kot pri drugih malignih tumorjih, namreč da je število klonogenih celic v tumorju (tj. tistih, ki so zmožne delitve in tvorbe novih kolonij) sorazmerno volumnu le-tega, ne preseneča močna soodvisnost med velikostjo obsevanega tumorja in odgovorom. Odvisnost, čeprav manj izrazita, naj bi opredeljevala tudi odnos doza – odgovor.

Raziskave na celičnih kulturah MM kažejo na velike razlike v njihovi inherentni občutljivosti na obsevanje, kar pojasnjuje heterogenost odgovorov na tovrstno zdravljenje, ki jih beležimo v kliniki. Tako je bila zabeležena npr. pri posameznih celičnih linijah MM velika občutljivost, primerljiva s tisto, ki jo srečamo pri mielomu, medtem ko so bile druge rezistentne kot glioblastomske. Kot možen razlog radiorezistence raziskovalci izpostavljajo sorazmerno veliko vsebnost glutaciona, lovilca prostih radikalov, nastalih med obsevanjem, sicer odgovornih za poškodbo DNA.

Presenetljivi so tudi podatki o proliferativnem potencialu MM. Ta naj bi spadal med počasi rastoče tumorje, s srednjim potencialnim podvojitvenim časom 11 dni. Sledi, da čas

trajanja obsevanja ne bil smel vplivati na rezultat zdravljenja. Podobno velja za hipoksijo v tumorju, ki je sama po sebi eden najpomembnejših vzrokov za neučinkovitost obsevanja. Čeprav delež hipoksičnih celic v primeru MM močno variira od enega tumorja do drugega, je proces reoksigenacije med posameznimi frakcijami v vseh primerih hiter in izdaten.

KLINIČNA SPOZNAVANJA O VLOGI RADIOTERAPIJE PRI ZDRAVLJENJU MM KOŽE

Na osnovi kritičnega pregleda literature, ki obravnava radioterapijo in MM, lahko zaključimo naslednje:

1. Radioterapija je uveljavljena metoda pri paliativnem zdravljenju bolnikov z MM. Delež odgovorov na obsevanje znaša med 50% in 85%, kar je več kot pri katerikoli drugi nekirurški metodi (tabela 1). Najpomembnejše indikacije za

Tabela 1. Radioterapija in sistemsko napredovala bolezen: pregled učinkovitosti glede na vrsto zasevkov in velikost dnevnega odmerka doze.

	Odgovor na obsevanje ^a	
	< 4 Gy/odmerek	≥ 4 Gy/odmerek
Kostni zasevki	73 %	84 %
Zasevki v koži in bezgavkah	49 %	75 %
Zasevki v možganih	38 %	50 %

^aRezultati zbranih retrospektivnih analiz.

obsevanje pri bolnikih s sistemsko razširjeno boleznijo so zasevki v koži, podkožju, bezgavkah, možganih in kosteh.

2. Odgovor na obsevanje je v prvi vrsti pogojen z velikostjo tumorja. Tako npr. lahko dosežemo popoln in trajen odgovor kar pri 70 - 80% obsevanih lezij, manjših od 1 cm.

3. Z radiobiološkega vidika se MM smatra za heterogeno bolezen z velikimi razlikami v občutljivosti na obsevanje med posameznimi tumorji. S poskusi na primarnih kulturah humanega MM so Brock in sod. ugotovili, da je povprečen MM dvakrat bolj rezistenten na obsevanje kot povprečen ploščatocelični karcinom glave in vratu, vendar se razpona občutljivosti posameznih tumorjev med eno in drugo vrsto malignomov v precejšnji meri prekrivata. Variabilnost med melanomskimi lezijami se odraža v izredno širokem 95 % intervalu zaupanja sicer nizke vrednosti razmerja α/β , ki odraža radiorezistentnost MM.

4. Večja učinkovitost visokih dnevnih odmerkov doze, predpostavljena na temelju radiobioloških dognanj, je bila zaenkrat potrjena le v retrospektivnih pregledih (tabela 1). Rezultati edine prospektivne randomizirane raziskave, izvedene v 80-ih letih pod okriljem RTOG (Radiation

Therapy Oncology Group), so nekonkluzivni: delež odgovorov na zdravljenje se med skupinama, obsevanima z 2.5 Gy/dan oz. 8 Gy/dan, ni razlikoval. O trajanju odgovora v eni in drugi skupini avtorji, žal, niso poročali (3).

INDIKACIJE ZA PRIMARNO ZDRAVLJENJE Z OBSEVANJEM

Da je radioterapija zmožna sterilizacije mikroskopskih depozitov MM, ni sporno (2). Na tem dejstvu temeljijo najpomembnejše indikacije za vključitev obsevanja v primarno zdravljenje MM kože: preprečevanje lokalnih in področnih ponovitev bolezni po predhodni terapevtski eksciziji primarnega tumorja oziroma disekciji področnih bezgavk.

V primeru lezij debeline > 4 mm po Breslowu je kljub širokim kirurškim robovom lokalna kontrola nezadostna. Tako npr. Urist in sod. poročajo o 13.2% lokalnih ponovitev bolezni, pri čemer je bilo 10-letno preživetje bolnikov v tej skupini le 20% (4). Podobno O'Brien in sod. navajajo pri bolnikih s primarno lezijo v področju glave in vratu kar 24% lokalnih recidivov (5). Verjetnost neuspeha kirurgije je večja tudi v primeru ekscizije zgodnjih ali multiplih recidivnih lezij, lezij s perinevralno invazijo oz. s tumorskimi sateliti v okolici ter v primerih reza v bližini tumorja. Slednje je pomembno predvsem pri bolnikih z velikimi tumorji kože glave oziroma vratu, pri katerih bi izrez ustrezno širokega varnostnega robu povzročil nesprejemljivo spremenjen izgled, kljub uporabi kožnih režnjev in presadkov. V takih primerih je »sterilizacija« ležišča tumorja in širokega pasu okolnega tkiva z obsevanjem - z uporabo modernih aparatov in tehnik, ki zagotavljajo kozmetično neoporečen rezultat - pomembna dopolnitev neradikalne ali omejene kirurgije.

Po terapevtski disekciji področnih bezgavk znaša delež ponovitev bolezni v operativnem polju 14-54% (tabela 2). Verjetnost recidiva je večja po disekciji bezgavk obušesne slinavke in vratu, pri bolniki s histopatološko potrjenimi multiplimi zasevki, enim ali več zasevki premera ≥ 3 cm ali pri zasevkih, ki preraščajo bezgavčno kapsulo. Nasprotno pa znaša delež področnih ponovitev bolezni po terapevtski disekciji, ki ji sledi adjuvantno obsevanje operiranega področja, le 7-13% (tabela 2). Pri tem je potrebno upoštevati dejstvo, da - v nasprotju s kirurškimi serijami - radioterapevtske serije vključujejo le bolnike z neugodnimi napovednimi dejavniki. Čeprav je bila prednost kombiniranega zdravljenja do sedaj dokazana le v retrospektivnih pregledih, je tudi na tak način izkazana prepolovitev tveganja za recidiv dovolj prepričljiva, da je adjuvantno obsevanje del rutinske obravnave tovrstnih bolnikov v najuglednejših onkoloških centrih. Prospektivna randomizirana raziskava, ki obravnava to vprašanje, trenutno poteka pod okriljem TROG (Transtasmanian Radiation Oncology Group).

Kljub temu da večina bolnikov z ugotovljeno prizadetostjo področnih bezgavk prej ali slej doživi tudi sistemsko napredovanje bolezni, velja, da preprečitev lokalne in/ali regionalne ponovitve bolezni - tudi če sama po sebi ne vpliva na preživetje - pomembno izboljša kvaliteto bolnikovega življenja. Zavedati se moramo, da so možnosti zdravljenja recidiva običajno omejene, samo zdravljenje neuspešno, posledice pa mnogokrat nesprejemljive, tako s funkcionalnega kot kozmetičnega vidika (slika 1).



Slika 1. Obsežna, že druga ponovitev bolezni na mestu, kjer je bil predhodno umeščen primarni tumor, s številnimi satelitskimi lezijami v okolici (foto dr. Marko Hočevar). Preprečitev lokalne in/ali regionalne ponovitve bolezni je ključnega pomena: tehnične možnosti pri zdravljenju recidivnih lezij so običajno omejene, verjetnost ozdravitve pa zmanjšana. Tako neustrezno zdravljena bolezen kot njeno napredovanje lahko zelo poslabšata kvaliteto bolnikovega življenja.

Medtem ko je zasevanje pri lezijah debeline < 1 mm po Breslowu izjema, je pri lezijah debeline > 4 mm to pogosto; ti bolniki umirajo praviloma zaradi oddaljenih zasevkov. Za bolnike s tumorji debeline 1.6 - 4 mm in klinično neprizadetimi področnimi bezgavkami domnevajo, da bi z uničenjem morebitnih subkliničnih depozitov MM v le-teh - bodisi z izbirno odstranitvijo bezgavk ali obsevanjem -

Tabela 2. Ponovitev bolezni v operativnem polju po terapevtski disekciji področnih bezgavk: primerjava učinkovitosti same kirurgije in kombiniranega zdravljenja z operacijo in adjuvantno radioterapijo.^a

Operacija		Operacija in pooperativno obsevanje	
Avtor, leto objave	Področna ponovitev	Avtor, leto objave	Področna ponovitev
Karakousis <i>in sod.</i> , 1980	49 %	Ang <i>in sod.</i> , 1994	12 %
Balch <i>in sod.</i> , 1981	50 %	Burmeister <i>in sod.</i> , 1995	12 %
Bowsher <i>in sod.</i> , 1981	15 %	O'Brien <i>in sod.</i> , 1997	7 %
Byers, 1986	50 %	Corry <i>in sod.</i> , 1999	10 %
Singletary <i>in sod.</i> , 1986	15 %	Stevens <i>in sod.</i> , 2000	11 %
Calabro <i>in sod.</i> , 1989	16 %	Cooper <i>in sod.</i> , 2001	8 %
O'Brien <i>in sod.</i> , 1992	28 %	Davis <i>in sod.</i> , 2001	9 %
Gadd & Coit, 1992	54 %	Ballo <i>in sod.</i> , 2002	13 %
Monsour <i>in sod.</i> , 1993	52 %		
O'Brien <i>in sod.</i> , 1997	19 %		
Lee <i>in sod.</i> , 2000	36 %		
Shen <i>in sod.</i> , 2000	14 %		

^aSpisek navedenih publikacij je na voljo pri avtorju prispevka.

uspeli izboljšati njihovo preživetje. Retrospektivni poročili Sidney Melanoma Unit (6) ter Anga in sod. (7), ki obravnavata izključno MM kože glave in vratu, ter poročilo Drepperja in sod. (8) to potrjujejo. Po drugi strani pa v prospektivnih randomiziranih raziskavah, ki so vključevale vse lokalizacije in debeline MM, med bolniki eksperimentalne in kontrolne skupine ni bilo najti razlik v preživetju. Izjema je raziskava Balcha in sod., v katero so bili vključeni samo bolniki s tumorji debeline 1 - 4 mm: v posameznih podskupinah bolnikov (mlajši od 60 let, tumorji debeline 1 - 2 mm, neulcerirani tumorji, lezije na udih) je izbirna disekcija področnih bezgavk statistično pomembno izboljšala preživetje (9). Danes, ko z metodo biopsije varovalne bezgavke s precejšno mero zanesljivosti razpoznamo bolnike z mikroskopskimi zasevki v področnih bezgavkah, izbirno zdravljenje ni več na mestu. Vsaka nadaljnja intervencija ob ugotovljeni pozitivni varovalni bezgavki je terapevtska. Radioterapija lahko v teh primerih predstavlja enakovredno alternativo kirurški disekciji.

Radioterapija kot prvo zdravljenje primarnega tumorja na koži je le redko indicirana: namen kirurške ekscizije je običajno ne samo diagnostičen, temveč tudi terapevtski. Izjema je obsežen lentigo maligna MM kože obraza, še posebej pri starejših bolnikih. V takih primerih, kjer bi kirurška ekscizija zahtevala obsežno rekonstrukcijo nastalega defekta, je obsevanje sprejemljiva alternativa.

ZAKLJUČEK

Danes je na voljo dovolj dokazov za trditev, da desetletja uveljavljena dogma o neučinkovitosti radioterapije pri zdravljenju MM ne drži. Čeprav lahko pričakujemo precejšnjo heterogenost v odgovoru na obsevanje, zdravljenje s sodobnimi tehnikami in ustreznimi obsevalnimi režimi koristi znatnemu delu bolnikov.

Ta dognanja so bila vodilo pri oblikovanju najnovejših smernic za zdravljenje MM na Onkološkem inštitutu v Ljubljani.

Literatura:

1. Peters LJ, Byers RM, Ang KK. Radiotherapy for melanoma. In: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sober AJ, Soong SJ eds. Cutaneous melanoma. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1992: 509-21.
2. Rofstad EK. Radiation biology of malignant melanoma: review article. Acta Radiol Oncol 1986; 25:1-10.
3. 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.
4. Urist MM, Balch CM, Soong SJ, Shaw HM, Milton GW, Maddox WA. The influence of surgical margins and prognostic factors predicting the risk of local recurrence in 3445 patients with primary cutaneous melanoma. Cancer 1985; 55: 1398-402.
5. O'Brien CJ, Coates AC, Petersen-Schaefer K et al. Experience with 998 melanomas of the head and neck over 30 years. Am J Surg 1991; 162: 310-4.
6. Milton GW, Shaw HM, McCarthy WJ, Pearson L, Balch CM, Soong SJ. Prophylactic lymph-node dissection in clinical stage I cutaneous malignant melanoma: results of surgical treatment in 1319 patients. Br J Surg 1982; 69: 108-11.
7. Ang KK, Peters LJ, Weber RS et al. Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30: 795-98.
8. Drepper H, Kohler C, Bastian B et al. Benefit of elective lymph node dissection in subgroups of melanoma patients: results of a multicenter study of 3616 patients. Cancer 1993; 72: 741-9.
9. Balch CM, Soong SJ, Ross M et al. Long-term results of a multiinstitutional randomised trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1 to 4 mm). Ann Surg Oncol 2000; 7: 87-97.

