

## Radioterapija karcinoma Merklovih celic

### Radiotherapy for Merkel cell carcinoma

Primož Strojani

#### Povzetek

Za karcinom Merklovih celic je značilna visoka stopnja radioobčutljivosti, zato ima radioterapija pomembno vlogo v zdravljenju vseh stopenj v razvoju te bolezni. Redkeje, čeprav primerljivo uspešno kot kirurgija, jo uporabljamo za zdravljenje primarnih tumorjev. Pogosteje dopolnjuje predhodno operacijo, bodisi primarnega tumorja ali področnih zasevkov. Indikacija za pooperativno obsevanje so vsa stanja, ki kažejo na povečano tveganje za ponovitev bolezni v operativnem polju. Radioterapija je učinkovita tudi kot paliativna metoda zdravljenja pri bolnikih z oddaljenimi zasevki ali v slabem splošnem stanju, ki ne dovoljuje intenzivnih kombiniranih zdravljenj.

**Ključne besede:** radioterapija, karcinom Merklovih celic, nemelanomski rak kože, kožni rak

#### Uvod

Karcinom Merklovih celic (KMC) je redek in zelo malignen kožni tumor neuroendokrinega porekla. Pojavlja se kot hitro rastoča, eritematozna lezija na koži različnih delov telesa, najpogosteje področja glave in vratu. Zaseva zgodaj, v področne bezgavke in sistemsko v oddaljene organe. Temu je prilagojena tudi vloga radioterapije (RT) pri tej bolezni, ki jo značilno opredeljuje visoka stopnja občutljivosti na žarke ionizirajočega sevanja (radioobčutljivost).

#### Primarni tumor

Večina manjših tumorjev je operirana. Kadar je tumor manjši od 1 cm, so na obsevanje napoteni samo bolniki z neugodnimi napovednimi dejavniki, kot sta imunosupresija in prisotnost limfovaskularne invazije. Večji tumorji (>1 cm) naj bi bili vsi po operaciji tudi obsevani. RT je kot primarno zdravljenje indicirana v primeru neoperabilnih primarnih tumorjev oz. kadar bolnik zavrne ponujeno operacijo ali bi ta povzročila nesprejemljivo okvaro.

Pri obsevanju KMC se moramo držati nekaterih pravil, če želimo, da bo zdravljenje učinkovito. Poskrbeti moramo, da bo doza sevanja na površini tumorja oz. okolne kože dovolj visoka (uporaba t. i. bolusa) in da bo v obsevalno polje vključen dovolj širok rob (do 5 cm, v kolikor je to mogoče) po videzu zdrave kože okoli primarnega tumorja (zaradi možnega širjenja tumorskih celic po limfnih vodih v koži). Doze sevanja, ki jih uporabljamo, so odvisne od velikosti tumorja oz. tumorskega bremena. Po operaciji so bolniki obsevani s skupno dozo 50-56 Gy (resekcija R0), 56-60 Gy (resekcija R1) ali 60-66 Gy (resekcija R2). Neoperirane tumorje obsevamo z dozo 60-66 Gy (vse navedene doze veljajo za konvencionalno obsevanje z odmerki 2 Gy/dan). Pri obsevanju s paliativnim namenom uporabljamo višje dnevne in nižje skupne odmerke doze (npr. 10 x 3 Gy, 5 x 4 Gy, 4 x 5 Gy ali 1 x 8 Gy).

#### Področni zasevki

Zasevanje KMC v področne bezgavke je pogosto in je lahko klinično očitno (makroskopsko vidni/tipni zasevki) ali skrito (mikrozasevki). Oceno stanja področnih bezgavk pred prvim zdravljenjem potrebujejo vsi bolniki. Prvo zdravljenje je običajno kirurško. Indikacije za RT so naslednje:

- brez radiološko in klinično ugotovljenih zasevkov (cN0), disekcija področnih bezgavk ni bila narejena:
  - o biopsija varovalne bezgavke ni bila narejena ali je bila izvedena neuspešno oz. tehnično neustrezno (46-50 Gy)

- biopsija varovalne bezgavke je bila narejena in ni pokazala prisotnih tumorskih celic, vendar obstaja možnost lažno negativnega izvida:
  - spremenjene limfne drenažne poti (disekcija bezgavk v preteklosti)
  - aberantna limfna drenaža ali prisotnost multiplih drenažnih področij/lož (npr. tumorji glave in vratu ali ležeči v sredinski črti trupa)
  - identifikacija z limfoscintigrafijo ob prisotni hujši imunosupresiji (npr. po transplantaciji organa)
- biopsija varovalne bezgavke pokaže prisotnost tumorskih celic (50-56 Gy)
- klinično očitna limfadenopatija (cN+):
  - po disekciji, multipli zasevki in/ali preraščanje bezgavčne kapsule (50-60 Gy)
  - brez disekcije bezgavk (60-66 Gy).

Obsevanje in-transit limfatičnih poti je priporočeno samo v primerih, kadar primarni tumor leži v neposredni bližini področne bezgavčne lože.

## Oddaljeni zasevki

Namen RT pri bolnikih z oddaljenimi zasevki je običajno paliativen, izjemoma (oligometastatska bolezen) kurativen. Pri odločanju o intenzivnosti RT pri takem bolniku upoštevamo velikost, število in mesto zasevkov, morebitno prisotnost bolezn lokalno in/ali področno ter seveda splošno stanje in želje bolnika. V prvem primeru poskušamo doseči zmanjšanje tumorske mase, kar naj bi zmanjšalo pritisk in/ali infiltracijo okolnih organov ali tkiv in omililo simptome. Uporabljamo višje dnevne dozne odmerke in nižjo celokupno dozo sevanja, kar skrajšuje trajanje zdravljenja: namen takega zdravljenja je optimizirati razmerje med njegovo intenzivnostjo zdravljenja in kakovostjo življenja pri neozdravljivo bolnem bolniku. V drugem primeru poskušamo z ablativnimi dozami sevanja in ob uporabi izjemno natančnih RT tehnik (stereotaktična tehnika) uničiti vso znano tumorsko tkivo. Pri bolnikih z oddaljenimi zasevki je RT običajno kombinirana s sistemskim zdravljenjem: v kolikor je to imunoterapija, lahko pričakujemo, da bo RT delovala tudi kot spodbujevalec imunskega sistema, kar naj bi okrepilo učinek sistemske terapije.

## Rezultati zdravljenja

Petletna lokalna kontrola po RT primarnega tumorja (stadijev I-III) kot prvem in edinem zdravljenju je 90%, kar je primerljivo z rezultati kirurškega zdravljenja (brez pooperativne RT). Učinkovitost pooperativne RT sta nedvoumno potrdila tudi nedavna meta-analiza (29 raziskav, 17179 bolnikov) in sistematični pregled literature (52 raziskav, 1804 bolniki). Zaradi visoke stopnje radioobčutljivosti KMC je RT učinkovita tudi kot paliativno zdravljenje pri bolnikih z oddaljenimi zasevki ali v slabem splošnem stanju, ki ne dovoljuje agresivnejši terapevtskih intervencij.

## Literatura

1. Dellambra E, Carbone ML, Ricci F, et al. Merkel cell carcinoma. *Biomedicines* 2021;9:718.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Merkel cell carcinoma. Version 1.2022. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1444>
3. Hernandez LE, Mohsin N, Yaghi M, et al. Merkel cell carcinoma: an updated review of pathogenesis, diagnosis, and treatment options. *Dermatol Ther* 2021:e15292.
4. Harrington C, Kwan W. Outcomes of Merkel cell carcinoma treated with radiotherapy without radical surgical excision. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3401-5.

5. Gunaratne DA, Howle JR, Veness MJ. Definitive radiotherapy for Merkel cell carcinoma confers clinically meaningful in-field locoregional control: a review and analysis of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:142-8.
6. Petrelli F, Ghidini A, Torchio M, et al. Adjuvant radiotherapy for Merkel cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2019;134:211-19.
7. Harvey JA, Mirza SA, Erwin PJ, et al. Recurrence and mortality rates with different treatment approaches of Merkel cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol* 2021 (v tisku).