

Rádioterapia malígneho melanómu

MUDr. Margita Pobijaková

Oddelenie radiačnej onkológie NOÚ, Bratislava

V posledných rokoch pribúda klinických dôkazov, ktoré vyvracajú zaužívanú predstavu o uniformnej rádiorezistencii malígneho melanómu. Hoci chirurgický výkon zostáva naďalej metódou prvej voľby u väčšiny lokalizovaných melanómov, rádioterapia je alternatívou u malej podskupiny pacientov, u ktorých by chirurgický zákrok bol spojený s deformitou, a to napríklad pri lentigo maligna melanoma lokalizovanom na tvári, alebo pri melanóme uvey. Po lymfadenektómii pre pozitívne lymfatické uzliny adjuvantná rádioterapia znižuje riziko lokoregionálnej recidívy. Efektívnu lokálnu kontrolu poskytuje stereotaktická rádiochirurgia u pacientov s mozgovými metastázami. Rádioterapia začína mať väčšiu úlohu v manažmente malígneho melanómu.

Kľúčové slová: malígný melanóm, hypofrakcionácia, rádioterapia, stereotaktická rádiochirurgia, brachyterapia.

Radiotherapy of malignant melanoma

In the last years is increasing clinical evidence to contradict the well-established idea that melanomas are uniformly radiation resistant. Although surgery remains the first choice for most localized melanoma, radiotherapy is an alternative in a small subgroup of patients in whom the surgery was associated with a deformity, for example in lentigo maligna melanoma localized on the face, and in melanoma of the uvea. Adjuvant radiation therapy following lymphadenectomy in node positive melanoma prevents local and regional recurrence. Stereotactic radiosurgery for brain metastases has shown effective local control. The radiotherapy is likely to play a greater role in melanoma management.

Key words: malignant melanoma, hypofractionation, radiotherapy, stereotactic radiosurgery, brachytherapy.

Úvod

Využitie rádioterapie u pacientov s kožným malígnym melanómom bolo ovplyvnené teóriou, že melanómové bunky sú uniformne rádiorezistentné. V súčasnosti už vieme, že bunkové línie melanómu majú široký rozsah rádiosenzitivity a dobre odpovedajú na vyššie dávky na frakciu (1). Pozitívny efekt vysokých dávok na frakciu bol potvrdený niekoľkými klinickými štúdiami (2, 3). Keďže pri melanómoch je vysoké riziko lokoregionálnej recidívy a metastázovania, aj radiačná liečba získava svoje miesto v adjuvantnej liečbe, v paliatívnej liečbe a v liečbe neresekovateľného nádoru. Ako ukázali súčasné dáta, malígný melanóm odpovedá na ožarovanie, ak je zvolená vhodná celková dávka a dávka na frakciu (6).

Rádioterapia primárneho malígneho melanómu

Chirurgická resekcia zostáva metódou primárnej voľby, všeobecne po adekvátnej širokej lokálnej excízii je pravdepodobnosť lokálnej recidívy menej než 5 %, stúpa, ak je lézia hrubšia než 4 mm, lokalizovaná v oblasti hlavy a krku, alebo sú prítomné ulcerácie či satelitné ložiská. Taktiež dezmoplastický melanóm je spojený s vyšším rozsahom lokálnej recidívy.

Rádioterapia je teda indikovaná v prípade týchto vysokorizikových klinicko-patologických črt, ako je dezmoplastický melanóm, po resekcii s tesnými alebo pozitívnymi okrajmi, ak by re-resekcia mala veľmi zlý kozmetický efekt, Breslow viac ako 4 mm a prítomné ulcerácie prípadne satelitné metastázy.

Cieľovým objemom je miesto primárneho postihnutia s 2 – 4 cm lemom, v závislosti od lokalizácie sa používa povrchová elektrónová terapia priamym poľom s bolusom alebo 6MV X lúče a skôr hypofrakcionálne schémy (50 Gy, v 10 frakciách alebo 24 Gy v 3 frakciách v týždňových intervaloch (4, 7)). Miesto primárneho postihnutia by malo byť ožiarené i v prípade aplikovania adjuvantnej rádioterapie na regionálne lymfatické uzliny, ak sú prítomné rizikové faktory (4).

Chang et al. v roku 2006 (5) publikoval výsledky práce, v ktorej porovnával benefit hypofrakcionálneho režimu a konvenčnej frakcionácie. Štyridsaťjeden pacientov s high-risk ochorením bolo ožiarených dávkou 30 Gy v 5 frakciách (6 Gy na frakciu, ožiarenie 2-krát v týždni), 15 pacientov konvenčnou frakcionáciou s mediánom dávky 60 Gy v 30 frakciách (2 Gy na frakciu, liečba denne). Nezistil žiaden rozdiel v celkovom prežívaní ani rozsahu lokálnej kontroly.

Pri *lentigo maligna* a *lentigo maligna melanoma* dosahuje radiačná liečba adekvátnu lokálnu kontrolu s dobrým kozmetickým efektom, hlavne na ťažko dostupných miestach tváre a u starších osôb. Účinnosť lokálnej kontroly sa uvádza viac než 90 %. Používajú sa väčšinou elektrónové lúče alebo povrchová rtg terapia v dávkach 2,5 – 6 Gy na frakciu, v celkovej dávke 50 – 60 Gy (7).

Rádioterapia regionálnych lymfatických uzlín

Pacienti, ktorí majú už iniciálne prítomné ochorenie v regionálnych lymfatických uzlinách,

Onkológia (Bratisl.), 2013; roč. 8(3): 153–155

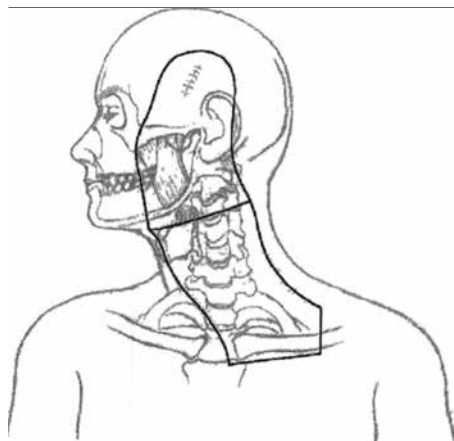
Tabuľka 1. Výskyt regionálnej recidívy po samotnom chirurgickom výkone LU podľa vysokorizikových patologických charakteristík (4)

Charakteristika vysokorizikových patologických črt	Rozsah recidívy
Extrakapsulárna extenzia	31 % – 63 %
≥ 4 postihnuté LU	22 % – 63 %
LU ≥ 3 cm	42 % – 80 %
Krčné LU	33 % – 50 %

alebo po lokálnej excízii primárneho melanómu zrecidivujú v lymfatických uzlinách, a podstupia terapeutickú disekciu uzlín, môžu dosiahnuť následne viac než 85 % lokálnu kontrolu. Avšak už niektorý z rizikových faktorov môže toto číslo podstatne znížiť, a to: extrakapsulárna extenzia, postihnutie viac ako troch lymfatických uzlín, veľkosť lymfatických uzlín nad 3 cm, postihnutie krčných lymfatických uzlín, pozitívna sentinelová uzlina bez následnej disekcie uzlín (tabuľka 1). Prítomnosť jedného z týchto rizikových faktorov vedie k 30 % až 50 % riziku recidívy po samotnom chirurgickom výkone. Prídanie adjuvantnej rádioterapie na oblasť regionálnych uzlín riziko znižuje na 10 % – 20 % (4).

Radiačná liečba regionálnych lymfatických uzlín sa odporúča i v prípade nekompletnej resekcii (R1) alebo pri inoperabilnom náleze, hoci názory v odbornej literatúre nie sú úplne jednoznačné. Používa sa frakcionácia 2 Gy/frakciu v celkovej dávke 50 – 54 Gy alebo hypofrakcionálny režim 6 Gy na frakciu, ožiarenie 2-krát v týždni v celkovej dávke 30 Gy. Celková dávka a jej frakcionácia sú založené na tolerancii okolitých zdravých tkanív,

Obrázok 1. Polia na ožarovanie lymfatických uzlín na krku pri MM hlavy a krku (z Burmeister et al., 2006)



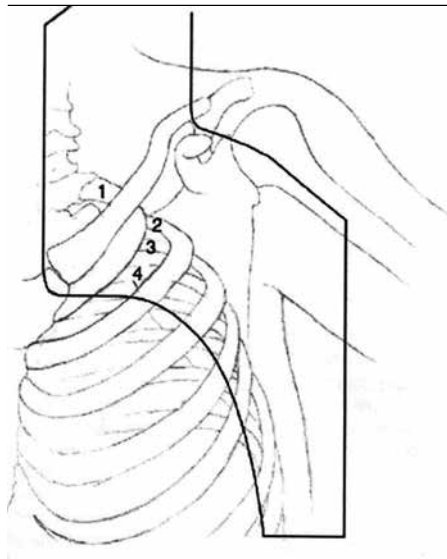
pričom sa špeciálny dôraz kladie na radiačne senzitivné orgány, aby sme znížili riziko neskorých následkov ožarovania, predovšetkým poškodenia nervového plexu a vzniku lymfedému (4, 10).

Pacienti s metastázami v krčných lymfatických uzlinách sú ožarovaní otvorenými elektrónovými poľami, ktoré zahŕňajú miesto primárneho tumoru, parotídu a ipsilaterálnu oblasť lymfatických uzlín. Pacienti s axilárnymi metastázami technikou dvoch protiláhlych fotónových poľí (AP/PA), ktoré zaberajú I., II a III axilárnu etáž. Pacienti s inguinálnymi uzlinami najčastejšie kombináciou elektrónového a fotónového poľa, ktoré pokrýva jazvu a inguinálne lymfatické uzliny (10).

V roku 2006 Burmeister publikoval výsledky štúdie fázy II (8, 9), do ktorej bolo zahrnutých 234 pacientov, ožarovaní dávkou 48 Gy v 20 frakciách na oblasť regionálnych uzlín (oblasti: krčné LU, axilárne/supraklavikulárne, iliakálne. Udalali nízky výskyt recidívy (7 %), 5-ročnú lokálnu kontrolu 91 %. Dosiahli 5-ročné celkové prežítie 36 %, prežítie bez progresie (PFS) 27 %, spôsobené systémovou disemináciou. Odporúčané ožarovacie polia sú na obrázku 1, 2.

Na základe klinických pozorovaní v uvedenej štúdií fázy II prebehla randomizovaná multicentrická štúdia fázy III (11). Boli do nej zahrnutí pacienti s izolovanou regionálnou recidívou, u ktorých bolo vyššie riziko následného relapsu (vyššie ako 25 %), a to: ≥ 1 pozitívna uzlina z oblasti parotidy, ≥ 2 pozitívne cervikálne alebo axilárne lymfatické uzliny, ≥ 3 pozitívne uzliny inguinálne, extranodálne šírenie, priemer lymfatických uzlín ≥ 3 cm na krku alebo v axile, ≥ 4 cm v inguine. Randomizovaných bolo 250 pacientov, rozdelených na dve ramená – observácia vs pooperačné ožarovanie v dávke 48 Gy v 20 frakciách (2,4 Gy/frakciu). V ramene pooperačnej rádioterapie sa dosiahlo zlepšenie prežítia bez choroby (Disease Free Survival DFS) (hazard ratio 1,77, $p = 0,041$).

Obrázok 2. Polia na ožarovanie axilárných lymfatických uzlín (odporúča sa pokrytie ypsilaterálnych dolných cervikálnych lymfatických uzlín, supraklavikulárných, a úroveň I, II a III axilárných lymfatických uzlín (z Burmeister et al., 2006)



Špecifické typy malígneho melanómu

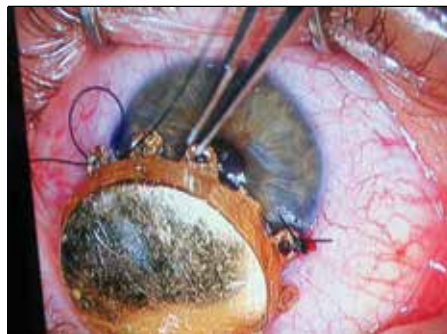
Uveálny melanóm

Uveálny melanóm vychádza z chorioidey, vráskavca alebo dúhovky. V minulosti sa liečil enukleáciou. V súčasnosti sa do popredia dostávajú nové techniky pri zachovaní oka ako brachyterapia, lokálna resekcia tumoru, stereotaktická rádioterapia, protónová terapia.

Rádioterapia pomocou gamanoža poskytuje lokálnu kontrolu a porovnateľné komplikácie, aké sú pri brachyterapii. Účinnosť brachyterapie bola potvrdená COMS (Collaborative Ocular Melanoma Study) štúdiou, v ktorej bolo 1 317 pacientov randomizovaných do dvoch ramien: enukleácia alebo brachyterapia I-125 (pomocou plakov vkladných do oka, obrázok 3). Nebol zistený rozdiel v 5-ročnom prežítí (81 % pre enukleáciu, 82 % pre brachyterapiu, $p = 0,48$) (12).

Protónová terapia využíva výhodnú dávkovú distribúciu protónových častíc (v porovnaní s fotónovými časticami lepší terapeutický pomer), používa sa dávka ekvivalentná dávke 70 Gy

Obrázok 3. Vkladanie plakú pre brachyterapiu



kobaltového žiarenia, v 5 frakciách a môže dosiahnuť až 97 % lokálnu kontrolu v závislosti od veľkosti tumoru (13).

Slizničný melanóm v oblasti hlavy a krku

Malígne melanómy v nosovej dutine a v nosohltane sa vyskytujú len zriedkavo, od 0,3 do 2 % zo všetkých malígných melanómov a v 4 % zo všetkých malígných melanómov hlavy a krku (14, 15). Prognóza je vždy zlá pre výskyt lokálnej, regionálnej recidívy a vzdialených metastáz počas nasledujúcich mesiacov či rokov po stanovení diagnózy. Operácia je liečbou voľby sinonazálnych slizničných melanómov (SNMMs), najmä kompletná resekcia nádoru s dostatočnými voľnými okrajmi. Rádioterapia má ešte stále kontroverznú úlohu v liečbe SNMMs (16, 17). Tradične sú melanómové bunky považované za rádiorezistentné, pretože majú vysokú kapacitu na opravu subletálneho poškodenia, najmä pri konvenčnej frakcionácii. Preto je hypofrakcionácia (vyššia jednotlivá dávka na frakciu) považovaná za akceptovateľný liečebný režim tejto choroby (18, 19).

Možnú úlohu rádioterapie v liečbe malígneho melanómu uvádzame cez kazuistiku nášho pacienta so slizničným malígnym melanómom lokalizovaným v nosovej dutine a v nosohltane (čítaj na strane 188 – 191).

Radiačná liečba metastatickej choroby

Metastázy v oblasti centrálného nervového systému

Malígne melanómy majú sklon k metastázovaniu do CNS. Približne 12 – 20 % pacientov s pokročilým ochorením má mozgové metastázy, pričom pri pitve je zistené postihnutie CNS až v 80 % (20). Riziko vzrastá u mužov, u pacientov so slizničným melanómom v oblasti hlavy a krku a v prípade metastázovania do viac ako troch lymfatických uzlín (21).

Pacienti majú bez liečby priemernú dĺžku života 1 – 3 mesiace, po rádioterapii, ktorá zlepší neurologický deficit, a tým aj celkový stav, môže prežítie vzrásť na 1 rok u 8 – 15 % pacientov (20). Pri mnohopočetných metastázach sa ožaruje celý mozog dávkou 30 Gy (v 10 frakciách, 3 Gy/frakciu), alebo 20 Gy (5 frakcií, 4 Gy/frakciu), v prípade zlého celkového stavu je možné jednorazové ožarovanie dávkou 8 Gy.

Retrospektívne analýzy ukázali, že v prípade solitárnej metastázy chirurgická extirpácia a následná rádioterapia predlžujú prežítie pacienta, pričom možnosťou je stereotaktická rádioterapia

urgia (SRS) samotná, ožiarenie celého mozgu s/alebo bez SRS. Stereotaktická rádiocirurgia umožňuje aplikáciu vysokej dávky jednorazovo cielene do lôžka po extirpácii metastázy, má nižšiu toxicitu a zlepšuje kvalitu života v porovnaní s ožiareními celého mozgu (22, 23).

Účinnosť stereotaktickej rádiocirurgie, či už pomocou lineárneho urýchľovača alebo gama-nožom bola retrospektívnymi štúdiami potvrdená, rozsah 1-ročnej lokálnej kontroly je 49 – 90 % (24, 25, 26), prídanie ožiarenia celého mozgu zvyšuje celkové prežívanie o 7,3 mesiaca (27).

Na základe výsledkov randomizovaných štúdií (29, 30) je v prípade diseminovaného ochorenia do liečby možné pridať temozolomid, ktorý účinne prechádza hematoencefalickou bariérou a pôsobí pri metastázach v mozgu, pričom bolo dosiahnuté signifikantné predĺženie prežívania bez progresie (29).

Kostné metastázy

Kostné metastázy môžu byť efektívne liečené rádioterapiou, rozsah odpovede býva 67 – 85 %. Zlepšenie pozorujeme už počas liečby.

Hlavnou indikáciou je bolesť, strata stability, riziko fraktúry, kompresia spinálneho kanála s/alebo bez neurologickej symptomatológie. Odporúča sa dávka 30 – 36 Gy, s frakciáciou 2,5 – 3,0 Gy/frakciu. V prípade krátkej expektácie života sa na skrátenie liečebného času používajú vyššie dávky (až do 8 Gy/frakciu jednorazovo) (20, 31).

Kožné metastázy

In-tranzitné metastázy, ktoré sú príliš rozsiahle na chirurgický zákrok, môžeme úspešne liečiť ožarovaním. Používa sa povrchová elektrónová terapia (6 – 8 MeV, s bolusom na vytiahnutie dávky na povrch kože).

Pooperačne sa rádioterapia odporúča po excízií recidivujúcich in-tranzitných metastáz, aplikovaná je dávka 50 – 60 Gy, s frakciáciou 2 Gy/frakciu (31, 32).

Záver

Malignný melanóm je relatívne rádiorezistentný typ nádoru, ale vhodne zvolenou frakcionačnou schémou s pochopením rádiobiológie môžeme v určitých klinických situáciách dosiahnuť dobrú lokálnu kontrolu. Efekt na celkové prežívanie zostáva neznámy. Rádioterapia je súčasťou multidisciplinárnej liečby pacientov s maligným melanómom, od-

hladnuc od publikovaných retrospektívnych dát sú potrebné dobre designované randomizované štúdie na potvrdenie benefitu radiačnej liečby, hlavne v liečbe regionálneho metastatického postihnutia.

Literatúra

1. Stevens G., McKay M. Dispelling the myths surrounding radiotherapy for treatment of cutaneous melanoma. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 575–583.
2. Geara FB, Ang KK. Radiation therapy in malignant melanoma. *Surg.Clinc.North Am.* 1996, 76(6): 1383–1398.
3. Khan N, Khan MK, Almasan A, et al. The evolving role of radiation therapy in the management of malignant melanoma. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2011; 80: 645–654.
4. Ballo MT, Kian Ang K. Radiotherapy for Cutaneous Malignant Melanoma: Rationale and Indications. *Oncology* 2004; 18: 1–13.
5. Chang DT, Amdur RJ, Morris CG, et al. Adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma: comparing hypofractionation to conventional fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 66: 1051–1055.
6. Jahanshahi P, Nasr N, Unger K, et al. Malignant melanoma and radiotherapy: past myths, excellent local control in 146 studied lesions at Georgetown University, and improving future management. *Front Oncol.* 2012; 2: 167.
7. Hansen, EK, Roach M. Handbook of evidence based radiation oncology. 2nd ed. Springer 2010: 13–25.
8. Burmeister BH, Mark Smithers B, Burmeister E, et al. A prospective phase II study of adjuvant postoperative radiation therapy following nodal surgery in malignant melanoma-Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) Study 96.06. *Radiother Oncol.* 2006; 81(2):136–142.
9. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation for patients at risk of lymph node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 589–597.
10. Agrawal S, Kane JM 3rd, Guadagnolo BA, et al. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 2009; 115(24): 5836–5844.
11. 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) *J Clin Oncol.* 2009; 27(18s).
12. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119(7): 969–982.
13. Gragoudas ES. Proton beam irradiation of uveal melanomas: the first 30 years. The Weisenfeld Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47(11): 4666–4673.
14. Bhave CG, Ogale SB, Sane SY. Malignant melanoma of the nasal cavity (a case report). *J Postgrad Med.* 1990; 36:173.
15. Chin-Yew Lin, Shih-Wei Yang, Chien-Hong Lai. Primary Malignant Melanoma of the Nasal Cavity (a case report). *Chang Gung Med J* 2003; 26: 857–862.
16. Harwood AR, Cummings BL. Radiotherapy for mucosal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982; 8:1121–1126.
17. Trotti A, Peters LJ. Role of radiotherapy in the primary management of mucosal melanoma of the head and neck. *Semin Surg Oncol.* 1993; 9: 246–250.
18. Bentzen SM, Overgaard J, Thames HD, et al. Clinical radiobiology of malignant melanoma. *Radiother Oncol.* 1989; 16:169–182.
19. 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: 795–798.
20. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, et al. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: surgical treatment and radiotherapy of melanoma. *Melanoma res.* 2008; 18: 61–67.
21. Sampson JH, Carter JHJ, Friedman AH, Seigler HF. Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg.* 1998; 88(1):11–20.
22. Isokangas OP, Muhonen T, et al. Radiation therapy of intracranial malignant melanoma. *Radiother Oncol.* 1996; 38: 139–144.
23. Buchsbaum JC, Suh JH, Lee SY, et al. Survival by radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis class and treatment modality in patients with brain metastases from malignant melanoma: a retrospective study. *Cancer* 2002; 94: 2265–2272.
24. Selek U, Chang EL, Hassenbusch S, Jr, et al. Stereotactic radiosurgical treatment in 103 patients for 153 cerebral melanoma metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 59(4): 1097–1106.
25. Radbill AE, Fiveash JF, Falkenberg ET, et al. Initial treatment of melanoma brain metastases using gamma knife radiosurgery: an evaluation of efficacy and toxicity. *Cancer* 2004; 101(4): 825–833.
26. Facoetti A, Navarria P, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy and radiosurgery for the treatment of patients with radioresistant brain metastases. *Anticancer Res.* 2009; 29(10): 4259–4263.
27. Stone A, Cooper J, Koenig KL, et al. A comparison of survival rates for treatment of melanoma metastatic to the brain. *Cancer Invest.* 2004; 22(4): 492–497.
28. Quirbt I, Verma S, Petrella T, et al. Temozolomide for the treatment of metastatic melanoma. *Curr Oncol.* 2007; 14(1): 27–33.
29. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 158–66.
30. Kaufmann R, Spieth K, Lejeune F, et al. Temozolomide in combination with interferon- α versus temozolomide alone in patients with advanced metastatic melanoma: a randomized, phase iii, multicenter study from the Dermatologic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 1–7.
31. Rate WR, Solin LJ, Turrisi AT. Palliative radiotherapy for metastatic malignant melanoma: brain metastases, bone metastases, and spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988; 15: 859–864.
32. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Altendorf-Hofmann A, Urban A, et al. Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20 year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 44: 607–618.

MUDr. Margita Pobijaková
Oddelenie radiačnej onkológie, NOÚ
Klenová 1, 833 10 Bratislava
margita.pobijakova@nou.sk

