

Perspektívy rádioterapie v liečbe malígneho melanómu

MUDr. Margita Pobijaková

Oddelenie radiačnej onkológie NOÚ, Bratislava

Malígný melanóm je agresívne a často fatálne končiacie sa ochorenie. Základným spôsobom liečby je chirurgická široká excízia primárneho tumoru a postihnutých lymfatických uzlín. Rádioterapia sa v súčasnosti používa ako adjuvantná liečba u selektívnej skupiny vysokorizikových pacientov s pozitívnymi lymfatickými uzlinami, rádiochirurgia pri metastázach mozgu a brachyterapia uveálneho melanómu. Pochopením mechanizmu bunkového cyklu melanómových buniek je možné lepšie vysvetliť mechanizmus relatívnej rádiorezistencie rozdielnych melanómových bunkových líní a možnosti kombinácie rádioterapie s imunoterapiou.

Kľúčové slová: rádioterapia, stereotaktická rádiochirurgia, brachyterapia, imunoterapia

Perspective of radiotherapy in the treatment of malignant melanoma

Melanoma is an aggressive and often fatal type of cancer. The primary treatment for melanoma is the wide surgical excision of the primary tumor and affected lymph nodes. Areas of recent use of radiotherapy include adjuvant radiotherapy for selected high risk patients with node-positive disease, radiosurgery for brain metastases and plaque brachytherapy for uveal melanoma. A better understanding of mechanism of melanoma cell cycle is to better explain the relative radioresistance of different melanoma cells and how radiation may be combined with immunotherapy.

Key word: radiotherapy, stereotactic radiosurgery, brachytherapy, immunotherapy

Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11(6): 348–350

Úvod

Malígný melanóm je agresívne a často fatálne končiacie sa ochorenie, ktoré má pôvod v transformovaných melanocytoch. Základným spôsobom liečby je široká chirurgická excízia primárneho tumoru a postihnutých lymfatických uzlín (1). Historicky bol malígný melanóm považovaný za rádiorezistentné ochorenie, a tým využitie rádioterapie v liečbe malo malý potenciál. Okolo roku 1970 boli publikované práce o rádiobiológii melanómu, ktoré ukázali heterogenitu melanómových buniek, pričom nemožno všetky rovnako považovať za rádiorezistentné (2, 3).

Od roku 1970 sa začala rádioterapia v liečbe malígneho melanómu čoraz častejšie používať, najmä v prípadoch, kedy bola chirurgická excízia limitovaná alebo kontraindikovaná z dôvodu komorbidít. V súčasnosti sa najviac využíva adjuvantná rádioterapia u selektívnej skupiny vysokorizikových pacientov s pozitívnymi lymfatickými uzlinami, rádiochirurgia pri metastázach mozgu a brachyterapia uveálneho melanómu (4, 5).

Adjuvantná rádioterapia regionálnych lymfatických uzlín

Pooperačná rádioterapia po lymfadenektómii pozitívnych lymfatických uzlín môže byť podaná s cieľom zníženia lokálnych recidív. Pacienti s minimálne štyrmi pozitívnymi lymfatickými uzlinami, s extrakapsulárnou extenziou, s veľkosťou lymfatických uzlín nad 3 cm, s postihnutím krčných uzlín a pozitívnou sentinelovou uzli-

Tabuľka. Stereotaktická rádiochirurgia v liečbe metastáz mozgu malígneho melanómu (18)

	Počet pacientov	1-r LC	1-r OS	Poznámka
Mori (9)	60 51 (WBRT+SRS)	90 %	7 m	Mnohorozmerná analýza ukázala zlepšenie prežívania, ak nebola aktívna systémová choroba a v prípade 1 mts
Selek (10)	103	49 %	6,7 m	75 % lokálna kontrola pri mts
	61 (SRS)	60 %	7,5 m	≤ 2 cm so sólo SRS
	12 (SRS +WBRT)	0 %	3,7 m	
	30 (SRS po WBRT)	37 %	5,4 m	

Vysvetlivky: LC – lokálna kontrola; OS – celkové prežitie; SRS – stereotaktická rádiochirurgia; WBRT – ožarovanie celého mozgu

nou bez kompletnej disekcie sú vysokorizikoví z hľadiska relapsu v uzlinách a majú benefit z ožarovania lymfatickej drenáže (6, 7).

Do randomizovanej štúdie bolo zahrnutých 248 vysokorizikových pacientov, po resekcii, s pozitívnymi lymfatickými uzlinami. Boli rozdelení do ramena bez liečby a ramena, v ktorom absolvovali externú rádioterapiu v dávke 48 Gy v 20 frakciách. Rádioterapia znížila incidenciu recidívy v ožarovanom objeme (35 % vs 18 %, $p < 0,005$), bez vplyvu na vznik vzdialených metastáz. Zlepšilo sa prežitie bez choroby (DFS), (pomer rizika = 1,77 $p = 0,041$) (5).

Rovnako iní autori odporúčajú adjuvantnú rádioterapiu po lymfadenektómii u pacientov s vysokým rizikom relapsu (8).

Rádiochirurgia a ožarovanie celého mozgu pri metastázach v CNS

Mozog je najčastejšie miesto metastázovania malígneho melanómu. Zvýšené riziko je u mužov, u pacientov so slizničným melanómom

v oblasti hlavy a krku a u pacientov s viac ako tromi pozitívnymi lymfatickými uzlinami.

Rádioterapia môže byť aplikovaná ako stereotaktická rádiochirurgia (SRS) samostatná alebo ako ožarovanie celého mozgu, prípadne so stereotaktickou rádiochirurgiou ako boostu alebo ako pooperačná rádioterapia celého mozgu (WBRT). Niekoľko retrospektívnych štúdií ukázalo efektívnosť stereotaktickej rádioterapie ako i rádiochirurgie gama nožom – 1-ročná lokálna kontrola bola pozorovaná u 49 – 90 % pacientov (tabuľka). SRS zlepšuje kvalitu života, redukuje klinické symptómy, ako sú bolesti hlavy, epileptické záchvaty, poruchy vízu (9, 10).

Stereotaktická rádiochirurgia zlepšila celkové prežitie o 7,3 mesiaca, ak sa zároveň kombinuje s ožarovaním celého mozgu v retrospektívnej štúdií Stone et al. z roku 2004 (11).

Brachyterapia uveálneho melanómu

Uveálny melanóm vychádza z chorioidey, dúhovky a vráskavca. Molekulárna patogenéza je od kožného melanómu odlišná. Okrem mutácií

BRAF, NRAS a cKIT 83 % uveálnych melanómov má mutácie na GNA11 a GNAQ. Tieto gény kódujú G proteín, ktorý aktivuje mitogén-aktivovanú proteín kinázu (MEK) (12, 13).

V minulosti sa liečil enukleáciou. Alternatívou je brachyterapia pomocou plaku ¹²⁵I, s ekvivalentným celkovým prežívaním, zachovaním zraku a dobrým kozmetickým efektom (14).

Ďalším krokom v liečbe uveálneho melanómu bude využitie biologickej targetovej liečby. Rovnako ako BRAF inhibítor PLX4032, ktorý bol úspešný v liečbe pacientov s kožným melanómom, aj MEK inhibítory by mohli zabezpečiť podobné zmenšenie tumoru a celkové prežívanie pacientov s uveálnym melanómom (12). Úloha MEK inhibítorov s konkomitantnou rádioterapiou bude predmetom skúšania v ďalších randomizovaných štúdiách.

Rádioterapia a slizničný melanóm hlavy a krku

Primárny slizničný melanóm oblasti hlavy a krku má menej než 30 % 5-ročné prežívanie (15). Retrospektívny prehľad 48 pacientov liečených sôlo chirurgicky, chirurgicky s adjuvantnou rádioterapiou alebo chirurgicky a biochemoterapiou (prípadne s adjuvantnou rádioterapiou) ukázal, že rádioterapia znižuje pravdepodobnosť lokálnej recidívy, ale bez vplyvu na celkové prežívanie, čo je spôsobené vysokým výskytom vzdialených metastáz (16).

Možnosti využitia rádioterapie v liečbe malígneho melanómu v budúcnosti

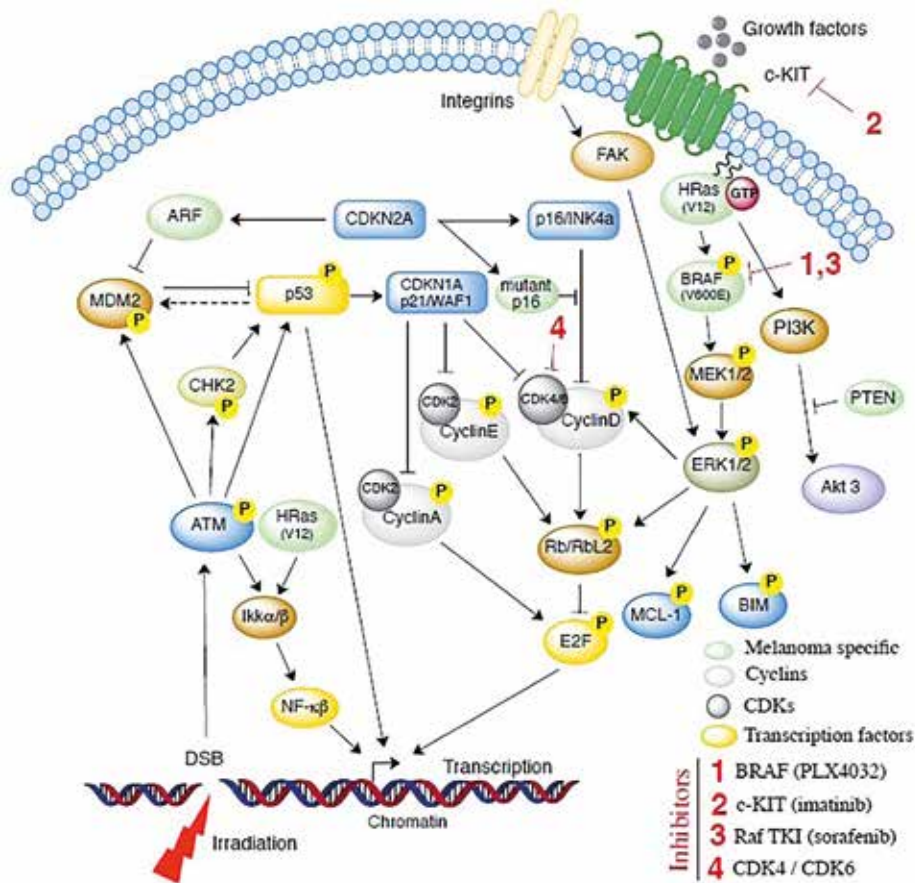
Lepšie pochopenie úlohy cyklín-dependentných kináz v bunkovom cykle je dôležité, pretože tieto molekuly sa takisto podieľajú na kontrolovaní a modifikovaní odpovede melanómových buniek na radiačnú liečbu (obrázok).

Kontrolovaním cyklín-dependentných kináz je možné vysvetliť mechanizmus relatívnej rádiorezistencie rozdielnych melanómových bunkových línii a poskytnúť rádiobiologický dôkaz, prečo vyššie dávky žiarenia môžu prekonať opravu potenciálne letálneho poškodenia alebo ako bude možné rádioterapiu kombinovať s novšími biologickými látkami (18).

Konkomitantná rádioterapia

V súčasnosti schválenou chemoterapiou pri metastatickom melanóme je dakarbazín alebo ekvivalent perorálny temozolomid. Uvádzaná odpoveď je 10 % a medián prežívania 8 – 9 mesiacov (17). Súčasné podávanie temozolomidu počas ožarovania sa skúšalo pri malígnom

Obrázok. Signály bunkového prežívania a pravdepodobné terapeutické ciele pre malígný melanóm (18)



melanóme s metastázami v mozgu, ale nebol potvrdený jednoznačný benefit (19).

Konkomitantná imunorádioterapia

Interleukíny – cytokíny, podobne ako interferóny (IFN) sú modulátory imunitnej odpovede. Bola opísaná regresia recidivujúceho sinonásálneho malígneho melanómu po rádioterapii v dávke 66,6 Gy a súčasnom subkutánnom podávaní interferónu alfa počas 8 týždňov (20). Tento neočakávaný výsledok podnietil záujem o uvedenú liečebnú kombináciu, ale bolo zaznamenané zvýšenie subakútnych a neskorých komplikácií po súčasnom podávaní IFN počas ožarovania. V štúdiu 18 pacientom s malígnym melanómom III. štádia po resekcii bol adjuvantne podávaný interferón alfa a zároveň indikovaná rádioterapia na oblasť spádových lymfatických uzlín, v dávke 6 Gy/frakcia u 16 pacientov a 2 Gy/frakcia u dvoch pacientov. Celková liečebná dávka a počet frakcií boli u pacientov rozdielne – 8 pacientov dostalo 30 Gy v 5 frakciách, 36 Gy v 6 frakciách 8 pacientov a dvaja pacienti dostali 50 Gy konvenčnou frakcionáciou po 2 Gy. Trojročné obdobie bez recidívy dosiahlo 88 %, dvaja pacienti mali radiačne indukovanú myelitídu ako neskorú komplikáciu. Súčasné podávanie interferónu a rádioterapie môže viesť k radiačnej indukovanej toxicite, zvlášť je

potrebná opatrnosť, ak je miecha v ožarovanom objeme (21).

Predklinické modely a klinické údaje ukázali, že rádioterapia podaná na jednu alebo aj na niekoľko metastáz môže spustiť alebo zvýšiť tzv. abskopálny účinok. Abskopálny účinok je fenomén v liečbe metastatickej choroby, kedy lokálna terapia nádoru spôsobuje nielen znižovanie primárneho nádoru, ale aj znižovanie nádoru mimo rozsahu lokálnej liečby. Tento účinok je zosilnený pri melanóme pri kombinácii rádioterapie s ICI (inhibítory imunitných kontrolných bodov), ako sú napríklad anti-CTLA-4 alebo anti-PD-1/anti-PD-L1 protilátky (22).

Kombinovaný prístup ešte vyžaduje ďalšie zhodnotenie v liečebných protokoloch, počas liečby je nevyhnutný klinický monitoring.

Konkomitantná biorádioterapia

Vývoj posledných rokov viedol k novým liečebným stratégiám, boli vyvinuté targetové látky proti B-RAF mutácii (PLX4032) a c-KIT mutácii (23).

Štúdiá na myších modeloch potvrdzuje, že rádioterapia je účinnejšia, keď je kombinovaná s imunoterapiou. Autori Lugade et al. (24) demonštrovali nárast IFN- γ , po ožarovaní myšiacich tumorov, čo viedlo k efektívnejšej cytotoxickej T-bunkovej odpovedi proti melanómovým

bunkám. Uzavreli to tak, že ožarovanie zlepšuje lytickú senzitivitu tumorózných buniek na cytotoxické T bunky so zvyšovaním aktivácie *STAT1* génu, ktorý vyvoláva apoptózu, a navrhli, že lokalizovaná rádioterapia by mala byť v budúcnosti kombinovaná s novovznikajúcou imunoterapiou.

Štúdia od Khana demonštrovala, že riluzol, inhibitor glutamátu uvoľňovaný ľudskými GRM1-exprimujúcimi melanómovými bunkami, zvyšuje rádiosenzitivitu melanómových buniek *in vitro* a *in vivo*. Prebieha štúdia fázy I pre pacientov s malígnym melanómom a s metastázami do mozgu na testovanie kombinácie riluzolu s rádioterapiou mozgu (25).

Záver

Rádioterapia je vyhradená najmä pre starších pacientov s diagnózou malígneho melanómu, ktorí nemohli byť operovaní pre komorbiditu, pre liečbu veľkých alebo lokálne neprístupných lézií a pre metastatickú chorobu. Avšak novšie práce naznačujú, že rádioterapia aplikovaná lokálne môže zvýšiť protinádorovú imunitu aj globálne, čo rozšírilo využitie rádioterapie nad rámec jej tradičného postavenia v lokálnej kontrole choroby. Niektoré retrospektívne a prospektívne randomizované štúdie podporujú využitie adjuvantnej rádioterapie, ktorá zabezpečí lepšiu regionálnu kontrolu po lymfadenektómii u vysokorizikových pacientov, ale ešte stále neexistuje konsenzus o optimálnych dávkach žiarenia.

Prostredníctvom genetických modifikácií alebo farmakologických inhibítorov v kombinácii s vhodne frakcionovanou rádioterapiou, imunoterapiou a chemoterapiou sa v budúcnosti môže nakoniec premeniť malígnym melanóm z letálneho na kurabilný primárny kožný nádor.

Literatúra

1. Algazi AP, Soon CHW, Daud AI. Treatment of cutaneous melanoma: current approaches and future prospects. *Cancer Manag Res*. 2010;2:197–211.
2. Barranco SC, Romsdahl MM, Humphrey RM. The radiation response of human malignant melanoma cells grown in vitro. *Cancer Res*. 1971;31(6):830–833.
3. Rofstad EK. Radiation biology of malignant melanoma. *Acta Radiol Oncol*. 1986;25:1–10.
4. Khan N, Khan M, Almasan A, et al. The evolving role of radiation therapy in the management of malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(3):645–654.
5. Henderson M, Burmeister B, Thompson J, 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* (Meeting Abstracts) 2009;27(18s) Supp;abstrLBA9084.
6. Ballo MT, Ang KK. Radiotherapy for cutaneous malignant melanoma: Rationale and indications. *Oncology (Williston Park)* 2004;18:99–107.
7. Verma S, Quirt I, McCready D, et al. Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer*. 2006;106:1431–1442.
8. 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.
9. Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: factors affecting local disease control and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42(3):581–589.
10. 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;59:1097–1106.
11. 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.
12. Herlyn M, Nathanson KL. Taking the guesswork out of uveal melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:2256–2257.
13. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:2191–2199.
14. 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;119:969–982.
15. Temam S, Mamelle G, Marandas P, et al. Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck. *Cancer*. 2005;103(2):313–319.
16. Owens JM, Roberts DB, Myers JN. The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal

melanomas of the head and neck region. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(8):864–868.

17. Ascierto PA, Streicher HZ, Sznol M. Melanoma: A model for testing new agents in combination therapies. *J Transl Med*. 2010;8:38.

18. Khan KM, Khan N, Almasan A, Macklis R. Future of radiation therapy for malignant melanoma in an era of newer, more effective biological agents. *OncoTargets Ther*. 2011;4:137–148.

19. Schild SE, Behl D, Markovic SN, et al. Brain metastases from melanoma: Is there a role for concurrent temozolomide in addition to whole brain radiation therapy? *Am J Clin Oncol*. 2010;33:633–636.

20. Nguyen NP, Sallah S, Childress C, et al. Interferon- α combined with radiotherapy in the treatment of unresectable melanoma. *Cancer Invest*. 2001;19:261–265.

21. Conill C, Jorcano S, Domingo-Domenech J, et al. Toxicity of combined treatment of adjuvant irradiation and interferon α 2b in high-risk melanoma patients. *Melanoma Res*. 2007;17:304–309.

22. Filippi AR, Fava P, Badellino S, et al. Radiotherapy and immune checkpoints inhibitors for advanced melanoma. *Radiotherapy and Oncology*. 2016;120(1):1–12.

23. Mansfield AS, Markovic SN. Novel therapeutics for the treatment of metastatic melanoma. *Future Oncol*. 2009;5(4):543–557.

24. Lugade AA, Sorensen EW, Gerber SA, et al. Radiation-induced IFN- γ production within the tumor microenvironment influences antitumor immunity. *J Immunol*. 2008;180(5):3132–3139.

25. Khan AJ, Wall BA, Ahlwat S, et al. Riluzole enhances ionizing radiation-induced cytotoxicity in human melanoma cells that ectopically express metabotropic glutamate receptor 1 *in vitro* and *in vivo*. *Clin Cancer Res*. 2011;17:1807–1814.

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

