

Radiološka tehnologija u dijagnostici i liječenju melanoma

Sara Morović¹, Ana Mišir Krpan²

¹ Zdravstveno veleučilište u Zagrebu, Studij radiološke tehnologije

² KBC Zagreb, Klinika za onkologiju

Sažetak

Melanom je zloćudni tumor pigmentnih stanica kože i sluznica te je jedan od najagresivnijih tumora u čovjeka sa specifičnim biološkim ponašanjem. Uz kiruršku terapiju, kemoterapiju te ciljanu i imunoterapiju, svoje mjesto u liječenju melanoma ima i radioterapija gdje je posebno važno istaknuti ulogu radiokirurgije u liječenju metastaza, osobito čestih moždanih metastaza. Ovisno o stadiju bolesti, radioterapija se može primijeniti kao primaran način liječenja, kao adjuvantna radioterapija melanoma ili adjuvantna radioterapija regionalnih limfnih čvorova te kao palijativna radioterapija kod inoperabilnih pacijenata. Budući da su rana dijagnostika i pravovremeno liječenje od neprocjenjive važnosti za bolesnika, prijeko je potreban timski pristup svih liječnika i zdravstvenih djelatnika koji sudjeluju u dijagnostici, terapiji i praćenju bolesnika. Radiološki tehnolog igra važnu ulogu, kako u dijagnostici, tako i u terapiji oboljelih od melanoma te se očekuje odgovoran i kvalitetan pristup u svakoj fazi susreta s pacijentom.

Ključne riječi: Melanom, radioterapija, radiokirurgija, onkološko liječenje

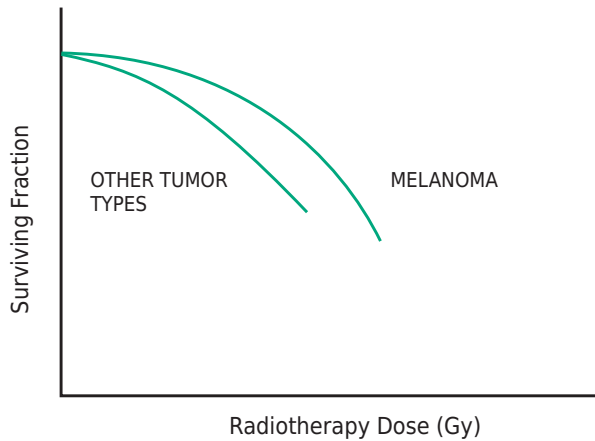
Uvod

Iako je melanom relativno radiorezistentan tumor, radijacijska terapija (RT) ostaje vrijedna i učinkovita metoda liječenja melanoma. Obično se radioterapija kao primarna opcija liječenja pruža u dobro definiranim situacijama, kao što su medicinska neoperabilnost tumora, *lentigo* melanom, melanom sluznice te melanom oka. Adjuvantna RT nakon limfadenektomije u čvoru zahvaćenom melanomom sprječava lokalni i regionalni recidiv; međutim, uloga adjuvantne radioterapije ostaje kontroverzna i nedovoljno iskorištena zbog nedostatka cjelokupne koristi za preživljenje. S druge strane, radioterapija je visoko učinkovita metoda u ublažavanju simptoma kod metastatskog melanoma i u širokoj je primjeni. Napredne RT tehnike poput stereotaksijske radiokirurgije (SRS - *stereotactic radiosurgery*) i stereotaksijske iradijacije tijela (SBRT - *stereotactic body radiotherapy*) mogu postići izvrsnu lokalnu kontrolu uz minimalnu toksičnost, a obično se koriste u liječenju metastaza na mozgu, plućima, kralježnici i jetri. Mogućnost kombiniranja radioterapije s novim sustavnim terapijama, kao što su ciljana terapija ili imunoterapija, aktivno je istraživana u posljednje vrijeme. Napredak u liječenju bolesnika s melanomom ističe važnost multidisciplinarnog liječenja ove bolesti. Radioterapija će i dalje biti jedna od ključnih terapijskih mogućnosti (1).

Radioterapija se danas standardno provodi x-zrakama ili/i elektronima iz linearnog akceleratora, uz 3D konformalno planiranje zračenja, dok se kod palijativne radioterapije zadovoljavajuća preciznost i reproducibilnost polja zračenja može postići i uporabom 2D plana zračenja. Uz navedene konvencionalne, postoje i precizniji oblici zračenja kojima se na male ciljne volumene isporučuje visoko koncentrirana doza zračenja - SRS mozga te stereotaksijska radioterapija tijela (SBRT) koje imaju osobito važnu ulogu u ablaciji ograničenih metastaza ukoliko postoji mali broj presadnica, tzv. oligometastatske bolesti (2).

Radiobiologija melanoma

Visoka sposobnost popravljavanja stanica melanoma posljedica je učinkovitog enzimskog sustava, velike sklonosti proliferaciji, loše diferencijacije stanica, radiorezistencije matičnih stanica uslijed hipoksije (Slika 1) i abnormalne apoptoze zbog funkcionalne p53 atenuacije (1). Studija (RTOG 8305) provedena od strane *Radiation Therapy Oncology Group* izravno je uspoređivala dva načina frakcioniranja. U ovom istraživanju sudjelovalo je 137 bolesnika s mjerljivim metastatskim melanomom te su uspoređena dva načina frakcioniranja; 4 frakcije od 8 Gy, jedna frakcija tjedno te 20 frakcija po 2,5 Gy svakodnevno, 5 dana



Slika 1: Primjer stanične krivulje preživljenja. Velika unutarnja sposobnost stanica melanoma za popravak subletalnih DNA oštećenja uzrokovanih zračenjem grafički je obilježena pojavom izrazito širokog "ramena" u dijelu krivulje s malom dozom. Stoga, sposobnost stanica melanoma za prevladavanje subletalnih oštećenja DNA sugerira na povećanu osjetljivost na frakcije velikih doza (hipofrakcionacija). Preuzeto sa https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/Radiology_44_1_HiRes_2.pdf

u tjednu. Nije pronađena razlika u kliničkom odgovoru. Unatoč tome, hipofrakcionirano zračenje s 2,5 Gy ili više po frakciji, postalo je uobičajeno u liječenju melanoma s obzirom na podnošljivost, praktičnost i nizak rizik od kasnih posljedica (1).

Definitivna primarna primjena radioterapije melanoma

Radioterapija se rijetko koristi kao primarni način liječenja, umjesto operacije koja je kurativna metoda izbora za sve vrste primarnih lezija melanoma. Loše stanje pacijenata s teškim popratnim bolestima ili odbijanje kirurškog zahvata su mogući, ali manje uvjerljivi motivi za zamjenu kirurškog pristupa radioterapijom (3).

Češća indikacija za radioterapiju je *lentigo* maligni melanom (LMM). Osobito u slučaju opsežnog LMM-a na licu starijih, inoperabilnih bolesnika, radioterapija je dobra alternativa operaciji (3). Vjerojatnost kontrole bolesti zračenjem ovisi o veličini lezije, a primjenjuju se protokoli zračenja dozama od 3 do 8 Gy po frakciji. (2).

Primarna RT može biti od koristi i kod lokaliziranog inoperabilnog melanoma sluznice (MM) kada se smatra najučinkovitijom metodom liječenja. Nakon opsežnog pregleda objavljene literature, Krengli i suradnici utvrdili su da se radioterapijom kao primarnom i definitivnom metodom liječenja mukoznih melanoma može postići visoka stopa lokalne kontrole bolesti, čak oko 70% (3).

Adjuvantna radioterapija primarnog melanoma

Adjuvantna terapija provodi se nakon što je sjelo bolesti radikalno operirano, odnosno kirurški uklonjeno svo tkivo, što je potvrđeno i patohistološkom analizom, a radioterapijom se želi uništiti eventualno prisutna nedetektabilna mikroskopska ostatna bolest kako bi se smanjila stopa lokalnog/regionalnog povratka bolesti, to jest, povisila stopa lokalne/regionalne kontrole bolesti (2).

Nakon ekscizije primarne lezije, odluka o primjeni postoperativne radioterapije temelji se na procjeni rizika od recidiva bolesti, nuspojava povezanih s liječenjem te

mogućnosti uspješnog tretiranja u slučaju recidiva. Zbog površinske prirode ciljnog tkiva, rizik od ozbiljnih komplikacija nakon lokalne radioterapije je nizak (3).

U određenim slučajevima, kada je vjerojatnost lokalnog povratka bolesti na mjestu primarnog sijela nakon operacije velika, može se razmotriti primjena adjuvantne radioterapije za poboljšanje lokalne kontrole bolesti. Najvažniji čimbenici rizika lokalnog recidiva jesu melanomi debljine > 4 mm prema Breslowu, postojanje ulceracije i prisutnost satelizotoze i/ili limfovaskularne invazije (2).

Radioterapija ima važnu ulogu u slučajevima pozitivnih ili uskih margina kada nije moguće učiniti dodatnu širu eksciziju zbog anatomskih ograničenja, što je osobito često kod melanoma glave i vrata (2).

Adjuvantna radioterapija regionalnih limfnih čvorova

Adjuvantno zračenje nakon operacije smanjuje rizik od lokalnog recidiva u bolesnika s visokim rizikom od regionalnog zatajenja nakon disekcije limfnih čvorova. Adjuvantna RT nakon disekcije limfnih čvorova u području ingvinuma ili aksile preporučuje se samo u slučajevima visokog rizika od povratka bolesti, prema određenim onkološkim kriterijima. Stoga je potrebno kod svakog pojedinačnog bolesnika procijeniti dobit od regionalne kontrole bolesti nakon radioterapije i potencijalno značajnu toksičnost iste (2).

Međutim, lokoregionalni recidiv bolesti može znatno ugroziti kvalitetu života bolesnika, a ujedno biti i terapijski izazov jer može dovesti do krvarenja, infekcije ulceriranog tumorskog tkiva, edema udova, bolova, pleksopatije, čak i paralize, a često je rezistentan na terapiju. Iz tog razloga, u visokorizičnih bolesnika, potencijalna dobit od adjuvantne radioterapije koja može spriječiti razvoj lokoregionalnih recidiva, često se smatra indikacijom za provođenje zračenja (2).

Čimbenici visokog rizika uključuju više pozitivnih čvorova, velike klinički palpabilne limfne čvorove, ekstrakapsularno proširenje i recidiv nakon prethodne disekcije limfnih čvorova (1). Bolesnici koji imaju više navedenih čimbenika rizika su pod najvećim rizikom lokoregionalnog povratka bolesti (2).

Palijativna radioterapija

Primarni cilj palijativne radioterapije je smanjiti znakove i simptome bolesti te poboljšati kvalitetu života pacijentata, a eventualno produženje života u drugom je planu. Palijativna radioterapija uvodi se u slučajevima kada operacija nije moguća (tehnički neoperabilni tumori, loše opće stanje bolesnika) ili ukoliko se smatra neučinkovitom (višestruke metastaze, posebno ako se javljaju u različitim organima). Općenito, mogu se ozračiti sve vrste metastaza ili metastatska mjesta, uključujući kožne, limfne, moždane, koštane i visceralne lezije. Učinkovitost radioterapije u palijativnom tretiranju prvenstveno ovisi o stupnju tumora te njegovom mjestu. Prema podacima *in vitro* studija, stanice metastatskih lezija otpornije su na zračenje, u usporedbi sa stanicama primarnih tumora (3).

Nakon ozračivanja kožnih lezija malih dimenzija (promjera ≤ 1 cm) može se očekivati više od 85% potpunog odgovora, dok je kod tumora promjera 5 cm ili više učestalost potpunog odgovora manja od 30%. Frakcionirana RT koštanih metastaza rezultira potpunim ili djelomičnim ublažavanjem boli u jednom mjesecu nakon završene terapije u više od 65% slučajeva (3).

Radioterapija se često primjenjuje u palijativne svrhe kod zahvaćenih limfnih čvorova koje nije moguće operirati ili zbog proširenosti bolesti, a zračenjem se žele ublažiti tegobe koje bolesnik ima u tom području (npr. egzulcerirani limfni čvorovi, bolovi, edem udova). RT se rijetko indicira kao terapija u III. stadiju bolesti, jer kirurška ekscizija pruža znatno bolju, lokalnu kontrolu (u barem 85% slučajeva), kao i dodatne dijagnostičke i prognostičke informacije, a u slučaju indikacije, zračenje se na to područje može provesti postoperacijski (2).

Bolesnici s moždanim metastazama obično su upućeni na zračenje cijelog mozga - WBRT (*whole brain radiotherapy*), u slučajevima kada njihov broj ili lokacija isključuju kiruršku intervenciju ili stereotaksijsku radioterapiju. U kombinaciji s kortikosteroidima, WBRT dovodi do produljenja života za 1-2 mjeseca, dok bi se poboljšanje stanja, barem privremeno, moglo očekivati u 60-70% bolesnika (3).

Kod metastaza koje uzrokuju kompresiju leđne moždine, radioterapija se može koristiti kao jedinstveni modalitet (u kombinaciji s visokom dozom kortikosteroida) ili u kombinaciji s operativnim zahvatom za popravak neurološkog oštećenja ili u svrhu sprječavanja daljnjeg gubitka motoričkih funkcija. Odluka o primjeni napredne kirurgije umjesto samo radioterapije ovisi o procjeni neurološkog deficita, odgovora na zračenje te stupnju maligne bolesti, stanju pacijenta i komorbiditeta. Kombinirani tretman povećava vjerojatnost za ublažavanje boli i obnavljanje pogođenih neuroloških funkcija, kao i odgodu ponovnog rasta tumora te produljenje razdoblja bez simptoma (3).

Kombinacija radioterapije i sustavnih terapija

Radioterapija uz BRAF-inhibitore (BRAFi)

Oko 40-60% bolesnika s melanomom ima aktivirajuću mutaciju BRAF V600 koja je bitna za staničnu proliferaciju i rezistenciju na apoptozu. To otkriće dovelo je do razvoja

ciljanih lijekova (vemurafenib, dabrafenib) koji su znatno produljili preživljenje te skupine bolesnika. Za sada se u kliničkoj praksi ne preporučuje konkomitantna, dakle istodobna primjena radioterapije i terapije BRAF-inhibitorom (2).

Radioterapija i ipilimumab

Ipilimumab, protutijelo koje cilja na CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) i pojačava protutimorske imunološke odgovore, dovodi do znatnog poboljšanja preživljenja. Bolesnici koji zahtijevaju SRS, dobivaju ipilimumab nakon zračenja, bez dodatnih neželjenih nuspojava. Postoje izvješća u kojem se navodi da RT u kombinaciji s ipilimumabom dovodi do tzv. abskopalnih efekata, odnosno regresije tumora izvan polja zračenja sugerirajući povišenu antigenost primjenom radioterapije te aditivni terapijski učinak radioterapije i imunoterapije (2).

Radioterapija i hipertermija

Hipertermija u temperaturnom rasponu 40 - 45 °C je citotoksična, uzrokujući više nego stotruko povećanje stanične smrti u humanim melanomskim staničnim linijama nakon jednosatnog izlaganja temperaturi od 45 °C. Međutim, postoje velike varijacije u osjetljivosti na toplinu među humanim melanomskim staničnim linijama. Interes za kombiniranjem topline uz zračenje dijelom se razvio zbog pretpostavljene radiorezistencije melanoma, no primarno je bio motiviran zamjećivanjem kompletnosti ozljeda uzrokovanih toplinom i onih uzrokovanih radioterapijom. Mehanizmi u podlozi rezistencije na oštećenja uzrokovana zračenjem i toplinom su različiti, stoga radiorezistentne stanice mogu postati osjetljive (2).

Moždane metastaze i posebni oblici palijativne radioterapije

Moždane metastaze

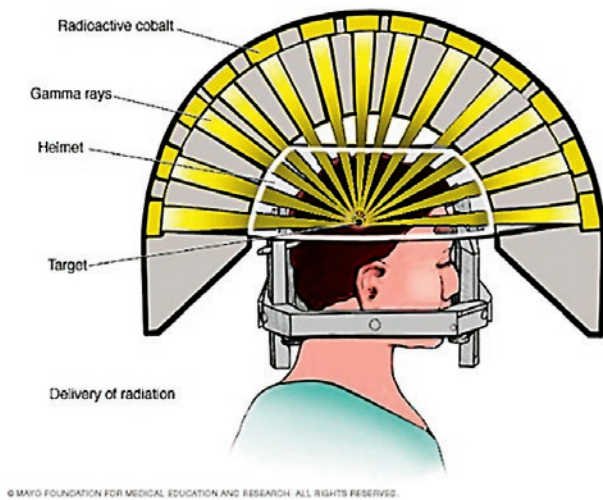
Metastaze u udaljenim organima, posebno u mozgu, još uvijek predstavljaju najozbiljniju prepreku u terapiji melanoma. Stanice melanoma stječu fenotip za metastaziranje u mozak i uspješan rast u mozgu putem složenih mehanizama, određenih mikrookolišnim radije nego genetskim čimbenicima (4).

Metastaze u mozgu primijećene su kod 10-40% bolesnika s melanomom, iako je broj metastatskih lezija primijećenih u mozgu *post mortem* veći (73-90%), što sugerira da većina pacijenata razvije metastaze u mozgu tijekom liječenja bolesti. U 15-20% bolesnika s melanomom, središnji živčani sustav (CNS) prvo je mjesto relapsa i često ga prate metastaze u drugom (41%) i trećem (20%) organu. Trenutno je kumulativni rizik za bolesnike s petogodišnjom bolešću s melanomom da razviju metastaze u CNS-u oko 7%. Nadalje, vrijeme razvoja ili otkrivanja moždanih metastaza melanoma kreće se od < 1 godine do > 5 godina, sa srednjim vremenom od 2,5 godina (30,5 mjeseci). Identificirano je nekoliko čimbenika rizika uključujući debljinu (Breslow dubina > 3 mm), ulceraciju te mjesto primarnog melanoma (4).

Moždane metastaze općenito su više fokalne u usporedbi s infiltrirajućim primarnim gliomskim tumorima te su stoga pogodnije za SRS.

Stereotaksijska radiokirurgija

Pojedine metastaze koje se javljaju na pristupačnim mjestima mozga mogu se resecirati ili uspješno liječiti metodom stereotaksijske radiokirurgije, pomoću *gamma* noža (Slika 2) ili *cyber* noža, minimalno invazivne najsuvremenije tehnike koja se pokazala učinkovitijom od zračenja cijelog mozga – WBRT (*Whole Brain Radiation Therapy*) (4).



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

Slika 2: Isporučka zračenja Gamma nožem. Preuzeto sa <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/stereotactic-radiosurgery/about/pac-20384526>

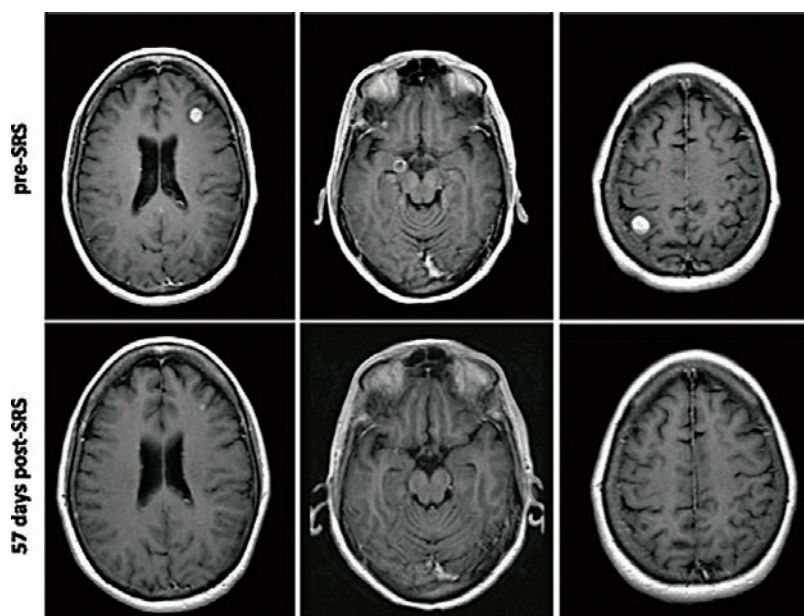
Stereotaksijska radiokirurgija, (*SRS – stereotactic radiosurgery*) isporučuje vrlo visoke doze zračenja na stereotaksijski definiran ciljni volumen u jednokratnoj primjeni, uz poštedu okolnog zdravog tkiva. SRS je obično ograničen na metastaze manje od 3-4 cm u promjeru. Za lezije najvećeg promjera 2 cm tipične doze su do 24 Gy te 18 Gy za lezije promjera 2 do 3 cm, dok se za lezije veće od 3 cm isporučuje doza od 15 Gy (2).

Pokazano je da su bolesnici s 8 ili manje moždanih presadnica melanoma, koji prethodno nisu primali WBRT, a koji su relativno dobrog općeg stanja te imaju kontroliranu ekstrakranijalnu bolest, imali median preživljenja od 54 mjeseca. Navedeno nam potvrđuje kako je SRS izvrsna terapijska opcija za bolesnike s multiplim moždanim presadnicama i kontroliranom sustavnom bolešću (Slika 3). Ponekad se SRS može primijeniti i za zračenje sijela moždane presadnice nakon kirurške resekcije, bez primjene WBRT-a (2).

Uloga radiološkog tehnologa u dijagnostici, liječenju i praćenju oboljelih od melanoma

Za vrijeme dijagnostičke obrade, a potom i liječenja, oboljeli od melanoma imaju priliku susresti se s različitim članovima medicinskog tima koji uz specijaliste obiteljske medicine, dermatovenerologije, patologije, citologije te kirurgije, onkologije i radiologije, uključuje i radiološke tehnologe.

Radiološki tehnolozi sudjeluju u pružanju zdravstvene skrbi bolesnicima s melanomom, od dijagnostike do provođenja terapije. Budući da rano otkrivanje bolesti znači i bolju prognozu, od iznimne je važnosti temeljito i precizno provesti dijagnostičke postupke. Odgovornost je radiološkog tehnologa dobiti optimalne snimke, ovisno o dijagnostičkom postupku koji se provodi, koje će omogućiti radiologu i ostalim članovima medicinskog tima dovoljno



Slika 3: Reakcija moždanih metastaza na istodobnu primjenu SRS i pembrolizumab. Preuzeto sa <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5644249/>

kvalitetne informacije za donošenje odluke o liječenju i praćenju bolesti. Imajući na umu rizike vezane uz primjenu ionizirajućeg zračenja kojemu su bolesnici izloženi tijekom određenih dijagnostičkih postupaka, uvijek je potreban odgovoran pristup pacijentima i postupcima koji se provode uz primjenu ALARA (*as low as reasonably achievable*) principa. Također, radiološki tehnolog je odgovoran za redovitu provedbu programa osiguranja kvalitete. Kao i kod ostalih onkoloških bolesnika, ključna je dobra komunikacija medicinskih djelatnika s oboljelima u pružanju svih potrebnih informacija o postupcima i provedbi istih.

Radioterapija je vrlo precizan, skup i nadasve zahtjevan način liječenja, koji zahtijeva primjenu visoko sofisticiranih uređaja, specijalne informatičke opreme i računalnih programa. Međutim, najvažnija je uloga visokoeduciranog i kompleksnog tima ljudi, koji se moraju dodatno usavršavati i obogaćivati svoja znanja. Radioterapijski tim sastoji se od više osoba različitih profesija koji brinu za bolesnika od dolaska u bolnicu do završetka liječenja, a obuhvaća liječnika specijalista onkologije i radioterapije, medicinske fizičare, medicinske sestre te radiološke tehnologe. Svakodnevni posao radiološkog tehnologa u radioterapijskom procesu je priprema i provođenje terapije zračenjem te podrška

bolesniku prije, za vrijeme i nakon tretmana. Posebno educirani kadar radioloških tehnologa čine radioterapijski tehnolozi (RTT / dosimetrist) koji sudjeluju u procesu izrade plana zračenja, odnosno sudjeluju s medicinskim fizičarima u poslovima dozimetrijskih mjerenja i geometrijskih provjera uređaja. Za precizno planiranje i primjenu zračenja na željeno, ciljano mjesto u tijelu bolesnika potrebna su i specijalna dodatna sredstva, maske za fiksaciju, pribor za pozicioniranje bolesnika i kontrolu položaja za vrijeme terapije, a od radioloških tehnologa se očekuje da su kompetentni pravilno namjestiti pacijenta i omogućiti reproducibilnost položaja kod svakog tretmana. Dodatnim snimanjem i ozračivanjem u svrhu slikovnog prikaza pozicije volumena od interesa, radiološki tehnolozi provjeravaju ispravnost položaja pacijenta te moguća odstupanja u pozicioniranju (5).

S obzirom na kontinuirani napredak u tehnologiji dijagnostičkih i terapijskih modaliteta na području radiologije i radioterapije, neophodna je neprestana edukacija i usavršavanje zdravstvenih radnika radiološko tehnološke djelatnosti, a bogato iskustvo i zanimanje za novitete u struci preduvjet su uspješnog rada i samim time uspješnog liječenja bolesnika. ■

Abstract

Melanoma is malignant tumour of the skin pigment cells and mucous membranes and it is one of the most aggressive tumours in humans, with a unique biological behaviour. In addition to surgical therapy, chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy, radiotherapy has its place in the treatment of melanoma. It is important to emphasize the role of radiosurgery in treating metastases, especially common brain metastases. Depending on the stage of the disease, radiotherapy can be used as a primary treatment, as adjuvant radiotherapy for melanoma or adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes, and as palliative radiotherapy in inoperable patients. Since early diagnosis and early treatment are invaluable to the patient, a team approach of all physicians and medical staff involved in the diagnosis, therapy and follow-up of patients is essential. Radiology technologist plays an important role, both in the diagnosing and in the treatment of melanoma patients, therefore, a responsible and highly efficient approach is expected during every stage of the encounter with the patient.

Literatura:

1. Ward WH, Farma JM., Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy, Brisbane, Australia: Codon Publications; 2017., Dostupno na: <https://codonpublications.com/index.php/codon/catalog/book/37>
2. Šitum M. i sur., Melanom, Zagreb, Medicinska naklada; 2016.
3. Strojan P., Role of radiotherapy in melanoma management. *Radiol Oncol.* 2010 Mar; 44(1): 1-12. Dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3423668/>
4. Redmer T. Deciphering mechanisms of brain metastasis in melanoma - the gist of the matter. *Mol Cancer.* 2018; 17: 106. Dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6064184/>
5. zzzjzpgz.hr Dostupno na <http://www.zzzjzpgz.hr/nzl/86/zrake.htm>