

Mateusz Spalek, Anna M. Czarnecka

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Radioterapia chorych na czerniaka

The role of radiotherapy in melanoma

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

 Spalek M, Czarnecka AM. The role of radiotherapy in melanoma. *Oncol Clin Pract* 2019; 15: 310–319. DOI: 10.5603/OCP.2019.0031.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Mateusz Spalek
 Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
 Kości i Czerniaków
 Centrum Onkologii — Instytut
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
 Tel.: 22 546 24 55
 e-mail: mateusz.spalek@coi.pl

STRESZCZENIE

Rola radioterapii w leczeniu czerniaka nieustannie ewoluuje. Czerniak jest uważany za nowotwór promieniooporny o dużym potencjale naprawy uszkodzeń subletalnych, niemniej jednak napromienianie stanowi ważną składową leczenia. Wskazania do samodzielnej lub uzupełniającej radioterapii ogniska pierwotnego są ograniczone i obejmują: podtyp desmoplastyczny czerniaka, obecność ognisk satelitarnych i/lub przerzutów in-transit, obecność komórek czerniaka w naczyniach krwionośnych lub limfatycznych, naciekanie pni nerwowych, wznówę po operacji oraz zaawansowane miejscowo czerniaki regionu głowy i szyi, w szczególności przypadki nieoperacyjne. Niegdyś najczęstszym wskazaniem do radioterapii w leczeniu czerniaka było leczenie adiuwantowe po limfadenektomii u chorych z czynnikami ryzyka wznowy węzłowej (duża średnica przerzutu, wiele zajętych węzłów, przekraczanie torebki węzła). Wykazano, że radioterapia uzupełniająca po limfadenektomii prawie dwukrotnie poprawia skuteczność miejscową, ale nie ma wpływu na przeżycie chorych, a ponadto może prowadzić do wystąpienia znacznej toksyczności. Niemniej współcześnie preferowanym sposobem postępowania jest kwalifikacja chorego do systemowego leczenia adiuwantowego (immunoterapii anty-PD-1 pembrolizumabem lub niwolumbem oraz — w przypadku obecności mutacji *BRAF* — inhibitorami *BRAF/MEK*), a radioterapię należy zarezerwować wyłącznie do sytuacji, w których istnieją przeciwwskazania do jego zastosowania. Coraz szersze zastosowanie znajdują techniki stereotaktyczne, w tym radiochirurgia przerzutów do mózgu. Radioterapia może odgrywać rolę leczenia radykalnego w przypadku ograniczonej liczby przerzutów lub ograniczonej progresji przy dotychczas skutecznym leczeniu systemowym. Skuteczność napromieniania może zostać podwyższona poprzez skojarzenie go z hipertermią. Coraz więcej doniesień sugeruje duże korzyści z jednoczesowego stosowania radioterapii i immunoterapii. Obecnie brak jest przekonujących dowodów na zasadność łączenia napromieniania z leczeniem ukierunkowanym molekularnie, a pojawiające się dane na temat toksyczności takiego skojarzenia każą zachować ostrożność.

Słowa kluczowe: czerniak, radioterapia uzupełniająca, immunoterapia, radioterapia

ABSTRACT

The role of radiation therapy in the treatment of melanoma is constantly evolving. Although melanoma is considered a radiation-resistant tumor with great potential for repairing sub-lethal damage, irradiation is an important component of treatment. Indications for standalone or complementary radiotherapy of the primary focus are limited and include desmoplastic melanoma, the presence of satellite foci and/or in-transit metastases, the presence of melanoma cells in blood or lymphatic vessels, infiltration of nerve trunks, recurrence after previous surgery, and locally advanced head and neck melanomas, especially inoperable. In the past, the most common indication for radiotherapy in melanoma patients was adjuvant therapy after lymphadenectomy in patients with risk factors for nodal recurrence (large metastasis diameter, multiple nodes involved, crossing the node capsule). Adjuvant radiotherapy after lymphadenectomy has been shown to almost double the local efficacy but has no effect on patient survival and may also lead to significant toxicity. Nevertheless, the current preferred strategy is to qualify the patient for systemic adjuvant treatment (anti-PD-1 immunotherapy with pembrolizumab or nivolumab and in case of *BRAF* mutation presence — *BRAF/MEK* inhibitors), and radiotherapy should only be reserved for situations where this therapy is contraindicated. Stereotactic techniques, including radiosurgery for brain metastases, are becoming more widely used. Radiation therapy can be a radical treatment for limited number of metastases or

limited progression with still effective systemic treatment. The effectiveness of irradiation can be increased by combining with hyperthermia. An increasing number of reports suggest great benefits from the simultaneous use of radiotherapy with immunotherapy. At present, there is no convincing evidence supporting combining irradiation with targeted therapy, and due to emerging data on the toxicity of such combination it should be considered with caution.

Key words: melanoma, adjuvant radiotherapy, immunotherapy, radiotherapy

Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2019; 5: 401-411

Wstęp

Radioterapia to jedna z trzech podstawowych metod terapeutycznych w onkologii, której rola w leczeniu czerniaka stale ewoluuje. Historycznie komórki czerniaka były uważane za odporne na napromienianie, stąd rola radioterapii ograniczała się głównie do leczenia objawowego choroby zaawansowanej. Dawniej radioterapia była stosowana w wyselekcjonowanych przypadkach jako leczenie uzupełniające po operacji dotyczącej zmiany pierwotnej lub węzłów chłonnych oraz jako leczenie paliatywne w chorobie z przerzutami odległymi. Dynamiczny rozwój precyzyjnych technik radioterapii, nowe metody obrazowania i wprowadzenie efektywnego leczenia systemowego sprawiły, że rola napromieniania w leczeniu czerniaka uległa znaczącym zmianom, szczególnie w ciągu ostatnich 20 lat (tab. 1). Już w roku 2004 obliczono, że zgodnie z aktualnym stanem wiedzy i najlepszą praktyką kliniczną radioterapia powinna znaleźć zastosowanie aż u 23% chorych na zaawansowanego czerniaka [1]. W literaturze brak jest podobnych danych dla ostatnich 10 lat, jednak z uwagi na dłuższy czas przeżycia chorych i korzystne efekty skojarzenia radioterapii z immunoterapią można założyć, że współcześnie odsetek ten powinien być jeszcze wyższy.

Radiobiologia czerniaka

Badania prowadzone nad liniami komórkowymi pozwoliły zaobserwować, że czerniak cechuje się niezwykle

dużą zdolnością do naprawy uszkodzeń subletalnych [2]. Stąd wysunięto wniosek o konieczności stosowania wyższych dawek frakcyjnych w celu osiągnięcia zadowalającej skuteczności miejscowej napromieniania. Wyniki analiz retrospektywnych obejmujących duże grupy chorych, przeprowadzonych w latach 80. ubiegłego wieku potwierdziły hipotezę, że wyższa dawka frakcyjna jest niezależnym czynnikiem efektywności radioterapii. Nie wykazano jednak znamienych różnic pomiędzy poszczególnymi schematami radioterapii hipofrakcjonowanej [3]. Późniejsze badania podały w wątpliwość przewagę hipofrakcjonowania nad konwencjonalnymi schematami radioterapii [4]. Wyniki dużego międzynarodowego prospektywnego badania klinicznego z losowym doбором chorych, przeprowadzonego przez *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG 83-05), nie wykazały znamienych różnic w skuteczności miejscowej pomiędzy dawką frakcyjną 8 Gy podawaną 4 razy w ciągu 21 dni a dawką frakcyjną 2,5 Gy podawaną 5 dni w tygodniu przez 4 tygodnie. W praktyce klinicznej w przypadku obliczania dawki biologicznej lub ekwiwalentnej do dawki frakcyjnej 2 Gy należy przyjąć, że współczynnik alfa/beta czerniaka jest niższy niż 3 Gy [5].

Leczenie ogniska pierwotnego — czerniaki skóry

Leczenie chirurgiczne w postaci szerokiego wycięcia miejscowego stanowi podstawową metodę leczenia

Tabela 1. Ewolucja roli radioterapii w leczeniu czerniaka

Rodzaj radioterapii	Dawniej	Współcześnie
Uzupełniająca po limfadenektomii	+++	+
Paliatywna	+++	++*
Radioterapia całego mózgu	+++	+
Uzupełniająca po resekcji ogniska pierwotnego	++	+
Radykalna	+	++*
Choroba oligometastatyczna	+	++*#
Oligoprogresja	-	+++*#
Boost podczas immunoterapii	-	+++?*

*Przy uwzględnieniu technik stereotaktycznych

#Także leczenie przerzutów do mózgu z uwzględnieniem radiochirurgii

czerniaka. Radykalna samodzielna radioterapia jest zarezerwowana wyłącznie dla chorych, u których nie można przeprowadzić operacji (np. duże zaawansowanie miejscowe, ryzyko znacznego okaleczenia, choroby współistniejące, brak zgody chorego).

Radioterapia może stanowić alternatywę dla leczenia chirurgicznego zmian o typie złośliwych plam soczewicowatych (rozległych zmian w obrębie twarzy) w wybranych grupach chorych. Schemat napromieniania w takiej sytuacji polega na podaniu dawki całkowitej 50–52 Gy w dawkach frakcyjnych po 2 Gy z wykorzystaniem radioterapii powierzchniowej (promieniowanie kilowoltowe). Samodzielna radioterapia złośliwych plam soczewicowatych lub stosowana jako uzupełnienie nieradykalnej operacji pozwala na uzyskanie skuteczności miejscowej rzędu 83–97% [6].

Do szczególnych podtypów czerniaka, w których zastosowanie znajduje radioterapia uzupełniająca, należy czerniak desmoplastyczny. Ze względu na jego tropizm do komórek nerwowych (szerzenie się wzdłuż pni nerwów) szerokie wycięcie miejscowe może nie być wystarczającym sposobem uzyskania zadowalającej skuteczności miejscowej. Analizy dużych grup chorych na czerniaki wykazujące neutropizm potwierdziły zasadność stosowania radioterapii uzupełniającej w tej sytuacji klinicznej. W przypadku marginesów mikroskopowych mniejszych niż 8 mm radioterapia adiuwantowa pozwoliła na redukcję ryzyka wznowy miejscowej o około 50% [7, 8].

W niektórych sytuacjach klinicznych radioterapia może poprawiać skuteczność miejscową leczenia chirurgicznego. Radioterapia uzupełniająca po resekcji ogniska pierwotnego powinna zostać rozważona w przypadku czynników wysokiego ryzyka wznowy miejscowej, do których należą [9]:

- podtyp desmoplastyczny przy grubości według Breslowa > 4 mm;
- rozległe owrzodzenie makroskopowe;
- obecność ognisk satelitarnych i/lub przerzutów *in-transit*;
- obecność komórek czerniaka w naczyniach krwionośnych lub limfatycznych;
- naciekanie pni nerwowych (niezależnie od podtypu);
- wznowa po leczeniu operacyjnym ogniska pierwotnego;
- zaawansowane miejscowo czerniaki regionu głowy i szyi.

Nie wykazano przewagi konkretnego schematu frakcjonowania nad pozostałymi. Jednym z najczęściej stosowanych jest podanie 30 Gy w 5 frakcjach po 6 Gy w czasie 2,5 tygodnia [10].

Z uwagi na coraz większą liczbę dowodów potwierdzających zasadność stosowania neoadiuwantowej lub adiuwantowej immunoterapii oraz leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych na miejscowo zaawansowane czerniaki radioterapia radykalna może

też odgrywać rolę leczenia konsolidującego po uzyskaniu odpowiedzi na zastosowaną terapię systemową. Takie postępowanie nie ma jeszcze oparcia w dowodach naukowych, a wszelkie decyzje powinny być podejmowane indywidualnie po omówieniu sytuacji klinicznej chorego na posiedzeniu wielodyscyplinarnym.

Leczenie ogniska pierwotnego — czerniaki błon śluzowych

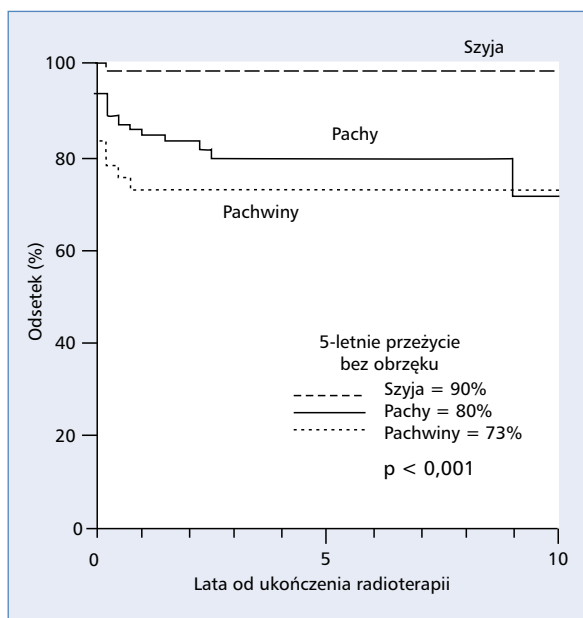
Czerniaki błon śluzowych stanowią około 1% wszystkich czerniaków [11]. Najczęściej dotyczą regionu głowy i szyi, okolicy okołoodbytniczej, odbytnicy i dróg moczowo-płciowych. Leczeniem z wyboru jest operacja. Radioterapia może odgrywać rolę leczenia uzupełniającego po zabiegu nieradykalnym lub terapii radykalnej, gdy zmiana jest nieoperacyjna. Najwięcej doniesień na temat skuteczności samodzielnej radioterapii w leczeniu czerniaków błon śluzowych dotyczy regionu głowy i szyi, a w szczególności zatok obocznych nosa. Radykalne napromienianie pozwala na osiągnięcie 3-letniej skuteczności miejscowej rzędu 50–85%. Ze względu na coraz większe znaczenie leczenia systemowego w miejscowo zaawansowanych czerniakach i potencjalne nasilenie skuteczności immunoterapii przez radioterapię, opcją terapeutyczną do rozważenia pozostaje jednoczasowa radykalna radioimmunoterapia. Postępowanie takie powinno być prowadzone w warunkach badań klinicznych lub w ośrodkach referencyjnych dysponujących dużym doświadczeniem w leczeniu czerniaków.

Radioterapia pooperacyjna czerniaków błon śluzowych poprawia skuteczność miejscową, lecz nie ma wpływu na przeżycie chorych [12, 13]. W niektórych ośrodkach radioterapia uzupełniająca czerniaków błon śluzowych jest stosowana rutynowo, gdyż wznowa w tych lokalizacjach anatomicznych zwykle jest nieresekcyjna i wiąże się z drastycznym pogorszeniem jakości życia chorych. Z uwagi na brak ogólnych rekomendacji postępowanie powinno być zindywidualizowane i uwzględniać:

- stan ogólny chorego;
 - czynniki ryzyka wznowy;
 - potencjalną toksyczność radioterapii i sąsiedztwo narządów krytycznych;
 - możliwość zastosowania innego leczenia uzupełniającego (leczenie systemowe).
- W niektórych lokalizacjach korzyść może przynieść zastosowanie wiązki protonowej, która pozwala na większą ochronę wrażliwych na napromienianie narządów krytycznych, takich jak struktury ośrodkowego układu nerwowego i narządy zmysłów. W warunkach polskich na rok 2019 terapia protonowa refundowana jest w przypadku stwierdzenia nieoperacyjnych czerniaków zatok obocznych nosa lub jako leczenie uzupełniające po ich nieradykalnej resekcji.

Radioterapia uzupełniająca po limfadenektomii

Niegdyś najczęstszym wskazaniem do radykalnej radioterapii u chorych na czerniaki było stwierdzenie makroskopowych przerzutów w węzłach chłonnych. Rola tej metody postępowania znacząco zmalała po wprowadzeniu skutecznego leczenia systemowego w postaci immunoterapii lub leczenia ukierunkowanego molekularnie (inhibitory BRAF i MEK). Amerykańskie rekomendacje *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) przypisują obecnie radioterapii uzupełniającej kategorię 2B, natomiast leczenie systemowe posiada najwyższy stopień rekomendacji w postaci kategorii 1. Radioterapia uzupełniająca po limfadenektomii prawie 2-krotnie poprawia skuteczność miejscową, ale nie ma wpływu na przeżycie chorych [14, 15]. W badaniu klinicznym z randomizacją ANZMTG 01.02/TROG 02.01 250 chorych na czerniaka w stadium III zostało losowo przydzielonych do grup radioterapii uzupełniającej (48 Gy w 20 frakcjach) lub obserwacji po wykonanej limfadenektomii. Chorzy w ramieniu z radioterapią cechowali się istotnie niższym odsetkiem wznów węzłowych w stosunku do chorych nienapromienianych [21 vs. 36%, współczynnik hazardu 0,52, 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,31–0,88], jednak zarówno przeżycia wolne od wznowy, jak i całkowity czas przeżycia nie różniły się statystycznie między grupami. Co więcej, radioterapia często prowadziła do późnych powikłań. Powikłania o niewielkim nasileniu, takie jak przewlekłe dolegliwości bólowe i włóknienie skóry oraz tkanki podskórnej, występowały często. U 22% napromienianych chorych doszło do rozwinięcia poważnych powikłań [3. i 4. stopnia według skali *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)], które dotyczyły głównie skóry (10%) i tkanki podskórnej (7%). Po upływie 5 lat od momentu zakończenia leczenia w grupie chorych napromienianych zaobserwowano statystycznie większy obwód kończyn dolnych niż w grupie chorych poddanych wyłącznie operacji. Ryzyko obrzęku limfatycznego było najwyższe w przypadku napromieniania pachwin, średnie w przypadku pach, a stosunkowo niskie w przypadku grup węzłowych regionu głowy i szyi (ryc. 1). Z drugiej strony, wznowy węzłowe mogą się wiązać z dolegliwościami pogarszającymi jakość życia chorego, takimi jak owrzodzenia, krwawienie, ból, obrzęki limfatyczne. Radioterapia dużych splotów chłonnych niesie za sobą także ryzyko znacznej toksyczności w postaci przetrwałego obrzęku limfatycznego, przetok, zwłóknień, owrzodzeń oraz dolegliwości związanych z wybranym regionem anatomicznym. Dlatego decyzję o zastosowaniu uzupełniającej radioterapii splotu chłonnego powinno się podjąć z uwzględnieniem bilansu korzyści i potencjalnych zagrożeń oraz dostępnych alternatywnych metod postępowania. Preferowanym schematem



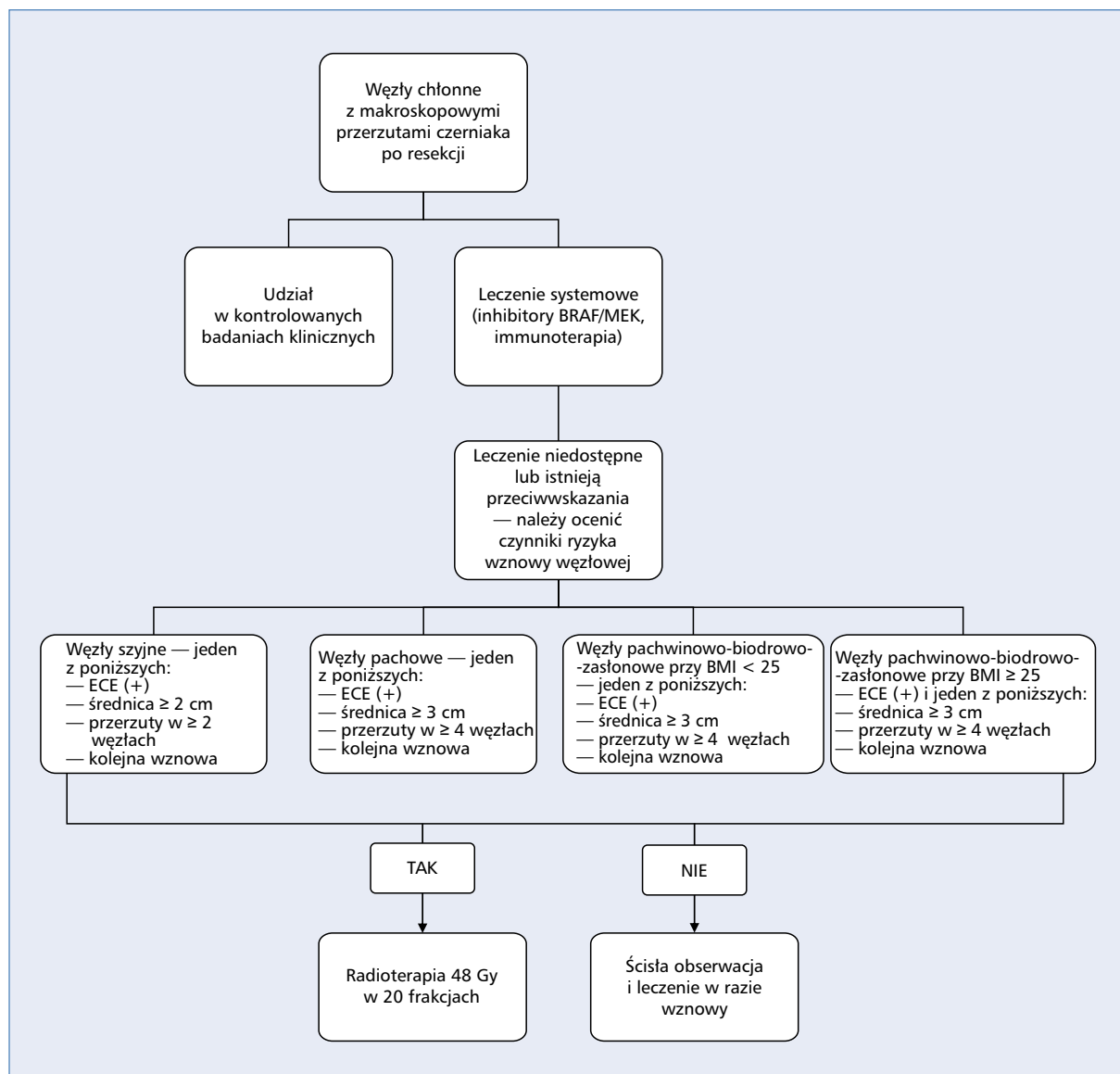
Rycina 1. Ryzyko obrzęku limfatycznego po operacji i radioterapii dużych obszarów węzłowych. Na podstawie: Ballo i wsp. [42]

napromieniania jest podanie dawki całkowitej 48 Gy w 20 frakcjach po 2,4 Gy.

Czynniki ryzyka wznowy węzłowej czerniaka po limfadenektomii, które mogą stanowić wskazanie do radioterapii adiuwantowej, to:

- przekraczanie torebki węzła przez nowotwór;
- mnogie przerzuty do węzłów chłonnych (każda liczba węzłów przyuszniczych, 2 lub więcej węzłów szyjnych lub pachowych, 3 lub więcej węzłów pachwinowych);
- duża średnica przerzutu (3 lub więcej centymetrów w przypadku węzłów chłonnych szyjnych, 4 lub więcej centymetrów w przypadku węzłów pachowych i pachwinowych);
- nieradykalność resekcji;
- wznowa po wcześniejszej limfadenektomii.

Niemniej jednak współcześnie preferowanym sposobem postępowania jest kwalifikacja chorego do systemowego leczenia adiuwantowego [obecnie zarejestrowane sposoby obejmują immunoterapię anty-PD-1 (*programmed death receptor 1*) pembrolizumabem lub niwolumbem oraz dodatkowo, w przypadku obecności mutacji *BRAF*, zastosowanie inhibitorów BRAF/MEK — dabrafenibu z trametynibem], najlepiej w postaci kontrolowanych badań klinicznych, jeżeli takie są aktualnie dostępne. Radioterapia powinna być zarezerwowana wyłącznie do sytuacji klinicznych, w których niemożliwe jest zastosowanie immunoterapii (np. aktywna poważna choroba autoimmunologiczna) i leczenia ukierunkowanego molekularnie (brak odpowiedniej mutacji), lub jako leczenie ratunkowe po wycięciu wznowy lokoregionalnej po leczeniu uzupełniającym. Alternatywny sposób



Rycina 2. Algorytm postępowania po limfadenektomii z powodu makroskopowych przerzutów czerniaka do węzłów chłonnych. BMI (*body mass index*) — indeks masy ciała; ECE — przekraczanie torebki węzłowej

postępowania polega na ścisłej obserwacji i wdrożeniu odpowiedniego leczenia (chirurgia ± radioterapia ± leczenie systemowe) w przypadku stwierdzenia wznowy lokoregionalnej. Podsumowanie stanowi algorytm zaprezentowany na rycinie 2.

Szczególną grupę stanowią chorzy na czerniaka skóry regionu głowy i szyi z przerzutami do węzłów chłonnych. Preferowanym sposobem postępowania jest w tym wypadku limfadenektomia szyjna z leczeniem uzupełniającym (radioterapia, immunoterapia, inhibitory BRAF i MEK), niemniej jednak samodzielna radioterapia może być alternatywą dla leczenia operacyjnego. W badaniu amerykańskim niewielką grupę chorych ($n = 36$) na czerniaka skóry regionu głowy i szyi poddano wycięciu makroskopowo podejrzanych węzłów

chłonnych z następowym radykalnym napromienianiem spływu chłonnego przy zastosowaniu 2 razy w tygodniu dawki frakcyjnej 6 Gy do dawki całkowitej 30 Gy [16]. Pięcioletnia skuteczność miejscowa była wyższa niż 90%, a odsetek późnych powikłań nie przekraczał 10%.

Radioterapia stereotaktyczna i radiochirurgia

Radioterapia stereotaktyczna (SBRT, *stereotactic body radiotherapy*) to sposób napromieniania, który polega na dostarczeniu wysokiej dawki frakcyjnej do niewielkiej objętości makroskopowo widocznego guza nowotworowego z zaoszczędzeniem tkanek zdrowych (bez marginesu

klinicznego). Jej szczególnym rodzajem jest radiochirurgia (SRS, *stereotactic radiosurgery*), która polega na dostarczeniu całej przepisanej dawki w czasie jednej frakcji, a zastosowanie znajduje głównie w napromienianiu guzów ośrodkowego układu nerwowego. Metody SBRT i SRS znajdują coraz większe zastosowanie w leczeniu chorych na czerniaka. Wśród wskazań można wymienić:

- nieoperacyjne zmiany pierwotne, np. czerniaki błon śluzowych o ograniczonej objętości;
- nieoperacyjne wznovy czerniaka o ograniczonej objętości;
- przerzuty do mózgowia;
- oligoprogresję w trakcie leczenia systemowego;
- chorobę oligometastatyczną;
- pojedyncze przerzuty do kręgosłupa lub innych kości.

Schematy frakcjonowania powinny być właściwe dla danej lokalizacji anatomicznej, z uwzględnieniem tolerancji narządów krytycznych. Należy nadmienić, że obecnie nie istnieją rekomendacje co do optymalnych dawek frakcyjnych i całkowitych w przypadku SBRT i SRS czerniaka. W celu doboru właściwego schematu dawkowania i ograniczeń dawek dla narządów krytycznych można się posłużyć protokołami aktualnie prowadzonych badań klinicznych w chorobie oligometastatycznej, takimi jak NRG-BR001.

Radioterapia jako leczenie ograniczonej progresji

Radioterapia może odgrywać rolę miejscowego leczenia radykalnego zmian przerzutowych wykazujących cechy progresji w trakcie dotychczas skutecznego leczenia systemowego. Do oligoprogresji dochodzi wówczas, gdy w pojedynczym lub nielicznych ogniskach przerzutowych czerniaka rozwijają się zmiany molekularne warunkujące oporność na stosowane leczenie. Wdrożenie skutecznej metody leczenia miejscowego wydłuża czas stosowania terapii systemowej, co przynosi wymierną korzyść chorym [17]. Szczególną funkcję wydaje się pełnić SBRT, która pozwala na uzyskanie bardzo wysokiej skuteczności miejscowej przy minimalnych działaniach niepożądanych. W niektórych przypadkach skojarzenie radioterapii z immunoterapią może prowadzić do poprawy ogólnej skuteczności leczenia systemowego, co zostanie opisane w dalszej części niniejszego artykułu.

Radioterapia w skojarzeniu z hipertermią

Hipertermia to metoda polegająca na czasowym podwyższeniu temperatury w obrębie guza w celu nasilenia efektu radioterapii lub chemioterapii. Mechanizm działania ciepła w leczeniu nowotworów nie został do

końca wyjaśniony, jednak wykazano skuteczność takiego skojarzenia metod w badaniu z losowym doбором chorych. Dołączenie hipertermii miejscowej do radioterapii chorych na zaawansowane czerniaki pozwoliło na znaczne zwiększenie odsetka skutecznej kontroli miejscowej (samodzielna radioterapia 28%, radioterapia z hipertermią 46%) [18]. Tolerancja hipertermii była bardzo dobra. Wyniki badania powinny być jednak interpretowane sceptycznie z uwagi na bardzo niski odsetek chorych, którzy ukończyli całe leczenie przewidziane protokołem (14%). Większość doniesień dotyczących roli hipertermii w leczeniu czerniaka pochodzi z lat 80. i 90. ubiegłego wieku, nie uwzględnia więc dostępnych obecnie metod leczenia systemowego stosowanych jednocześnie z radioterapią.

Zastosowanie hipertermii w trakcie radioterapii może pozwolić na uzyskanie lepszej odpowiedzi na promieniowanie poprzez zwiększenie perfuzji i utleniania guza, hamowanie mechanizmów naprawy DNA, nasilanie mechanizmów śmierci komórkowej i szeroką modulację immunologiczną, w tym podwyższenie ekspresji immunogennych receptorów powierzchniowych, takich jak układ zgodności tkankowej klasy I (MHC-1, *major histocompatibility complex*), i wydzielanie białek szoku cieplnego, które aktywują komórki NK (*natural killers*) i komórki prezentujące antygen, zwiększając w ten sposób odpowiedzi immunologiczne za pośrednictwem komórek CD8+ (*cluster of differentiation*) [19].

Niezbędne wydaje się przeprowadzenie prospektywnych badań klinicznych. Dotychczas dostępne dane pozwalają na rutynowe stosowanie hipertermii w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu zaawansowanych czerniaków, niemniej jednak w przypadku jednoczesnego stosowania immunoterapii lub leczenia celowanego kwalifikacja do hipertermii powinna się odbywać z zachowaniem dużej ostrożności.

Radioterapia paliatywna

Radioterapia może stanowić skuteczne leczenie objawowe przerzutów czerniaka do kości, mózgu, tkanek miękkich i płuc oraz pełnić funkcję ratunkową w przypadku rozwijającej się kompresji rdzenia kręgowego lub zespołu żyły głównej górnej. Radioterapia jest także jedną z opcji uzyskiwania skuteczności miejscowej przy występowaniu licznych nieresekcyjnych przerzutów *in-transit* czerniaka. Preferowane są dawki frakcyjne wyższe niż 4 Gy ze względu na wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ze strony leczonej zmiany (82% przy dawkach > 4 Gy vs. 44% przy dawkach ≤ 4 Gy) [20]. Schemat frakcjonowania powinien być dostosowany do stanu ogólnego chorego, zaawansowania choroby nowotworowej i możliwości prowadzenia efektywnego leczenia systemowego.

Odrębny temat stanowi leczenie przerzutów czerniaka do mózgowia. W ostatnich latach znacznie zmalała rola radioterapii całego mózgu z uwagi na niską skuteczność takiego postępowania i jego poważne działania niepożądane. Jeżeli to możliwe, leczenie z wyboru powinna stanowić operacja lub SRS. Zagadnienie to zostało szczegółowo omówione w polskim opracowaniu dotyczącym wytycznych postępowania w przerzutach czerniaka do mózgowia [21].

Szczególnie trudną sytuacją kliniczną jest obecność przerzutów czerniaka do kręgosłupa (kości lub tkanek miękkich) ze względu na ryzyko złamania, kompresji rdzenia kręgowego, deficytów neurologicznych oraz silnych dolegliwości bólowych. Skojarzenie immunoterapii z radioterapią i miejscowymi interwencjami neurochirurgicznymi często pozwala na osiągnięcie zadowalającej skuteczności miejscowej w tej grupie chorych. Najlepsze efekty uzyskiwano, stosując SRS lub SBRT na objętość guza resztkowego po operacyjnej dekompresji rdzenia kręgowego, gdy jednoroczny odsetek wznów miejscowych nie przekraczał 10% [22, 23]. Alternatywę może stanowić samodzielna SRS/SBRT — niektóre opracowania podają, że odsetek skuteczności miejscowej takiego postępowania przekracza 90% [24]. Obecnie brak jest danych na temat efektywności łączenia immunoterapii z SRS/SBRT w leczeniu przerzutów czerniaka do kręgosłupa.

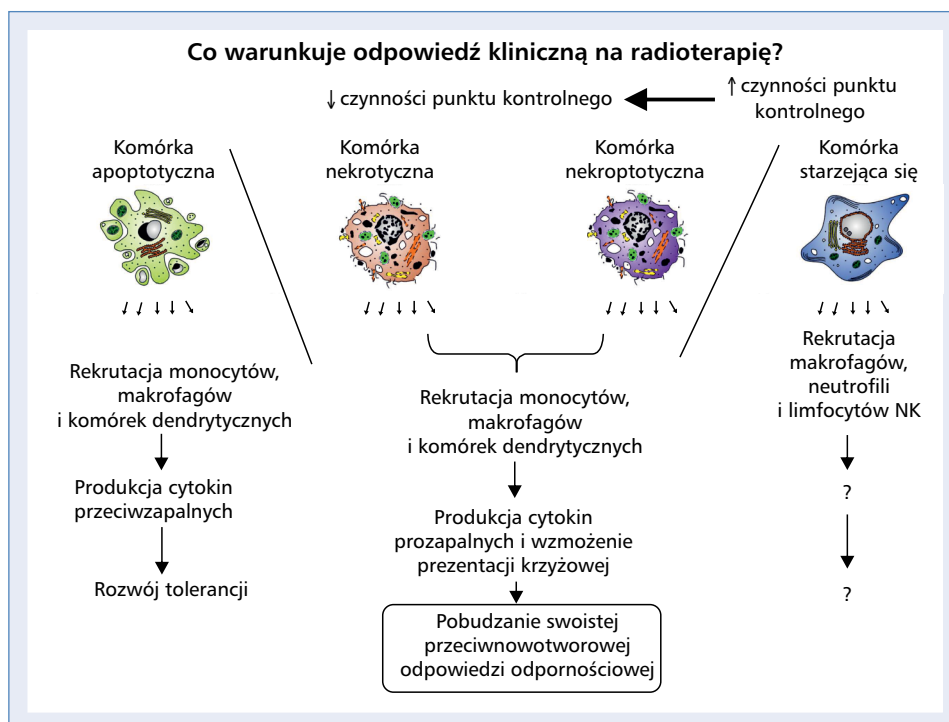
Radioterapia w skojarzeniu z terapią ukierunkowaną molekularnie

Dane dotyczące celowości łączenia leków z grupy inhibitorów BRAF z jednoczesnym napromienianiem są sprzeczne, a stosowanie takiego połączenia wymaga ostrożności. Niektóre doniesienia sugerują korzyść wynikającą z zastosowania opisanego skojarzenia w postaci uwrażliwienia komórek czerniaka na radioterapię po podaniu inhibitorów BRAF [25].

Terapia celowana może zmniejszyć rozmiar i liczbę przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, a zatem w niektórych przypadkach umożliwić realizację planu SRS zamiast napromieniania całego mózgu. Nie ma jednak silnego biologicznego uzasadnienia dla potencjalnej synergii radioterapii i inhibitorów BRAF/MEK, jak w przypadku immunoterapii, poza immunologicznym wpływem terapii ukierunkowanej na BRAF. Niemniej jednak najnowsze badania wskazują, że połączenie terapii celowanej z SRS, podobnie jak immunoterapia, wydaje się poprawiać przeżycia całkowite [26]. Trwające otwarte, prospektywne badanie fazy II (NCT01721603) pozwoli ocenić wpływ dabrafenibu w połączeniu z SRS na 6-miesięczny wskaźnik przeżycia wolnego od przerzutów do mózgu w porównaniu z kontrolą historyczną (sama SRS). W badaniu tym wszyscy

chorzy otrzymują dabrafenib w dawce 150 mg 2 razy na dobę (dawkowanie ciągłe) oraz trametynib, począwszy od cyklu 3., dnia 1., w dawce początkowej 2 mg raz na dobę. Leczenie prowadzone jest aż do progresji choroby, wycofania zgody lub rozwinięcia się nietolerowanej toksyczności związanej z leczeniem. Badanie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) jest wykonywane po 28 dniach leczenia dabrafenibem. Chorzy, u których uzyska się całkowitą odpowiedź (regresja wszystkich zmian w mózgu), będą nadal otrzymywać dabrafenib i trametynib podczas badania, ale nie będą kwalifikowani do SRS. W przypadku chorych ze stabilizacją choroby lub częściową odpowiedzią na leczenie SRS zostanie przeprowadzona w 2. cyklu leczenia (± 3 dni, cykl 28 dni). Pierwsze dane z analizy cząstkowej pokazały, że wyniki jednoroczne w zakresie parametrów takich jak całkowity czas przeżycia (64,3 vs. 40,4%, $p = 0,205$), odsetek progresji miejscowych (3,3 vs. 9,6%, $p = 0,423$) i odsetek odległych progresji wewnątrzczaszkowych (63,9 vs. 65,1%, $p = 0,450$) nie były istotnie statystycznie różne między grupą SRS + inhibitory BRAF i grupą samej SRS. Chorzy w grupie otrzymującej zarówno SRS, jak i inhibitory BRAF cechowali się wyższymi wskaźnikami martwicy popromiennej (RN, *radiation necrosis*) (22,2 vs. 11,0% po 1 roku, $p < 0,001$) i objawowej martwicy popromiennej (SRN, *symptomatic radiation necrosis*) (28,2 vs. 11,1% po 1 roku, $p < 0,001$) niż chorzy leczeni wyłącznie systemowo. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że leczenie inhibitorami BRAF implikuje zwiększone ryzyko zarówno RN, jak i SRN w porównaniu z samą SRS [27]. Martwica popromienna zwykle rozwija się zwykle od 7 do 12 miesięcy po terapii i może być związana z wystąpieniem zaburzeń neurologicznych, w tym z drgawkami, zaburzeniami mowy, spowolnieniem psychoruchowym i deficytem czuciowo-ruchowym [28]. Badanie NCT01721603 oczekuje na ostateczną analizę wyników i ich publikację.

Coraz więcej publikacji porusza temat potencjalnego nasilenia działań niepożądanych. Literatura zawiera wiele opisów przypadków nasilonej toksyczności skórnej przy jednoczesnym stosowaniu leków z grupy inhibitorów BRAF i radioterapii. Napromienianie w trakcie przyjmowania inhibitorów BRAF zwiększa ryzyko wystąpienia zapalenia skóry w stopniu 2. i 3. według skali RTOG oraz innych rzadkich powikłań skórnych (np. skóry krętej ciemienia w przypadku skojarzenia z radioterapią całego mózgu). Efekt ten jest prawdopodobnie zależny od dawki, dlatego nie rekomenduje się stosowania dawek ≥ 4 Gy w przypadku radioterapii konwencjonalnej, gdy chory przyjmuje leki z grupy inhibitorów BRAF. Nie opisano dotychczas podobnych działań niepożądanych przy stosowaniu inhibitorów MEK. Rekomendacje *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) zalecają odstawienie inhibitorów



Rycina 3. Czynniki immunologiczne warunkujące odpowiedź na napromienianie. Na podstawie: Lauber i wsp. [43]

BRAF i MEK przynajmniej 3 dni przed rozpoczęciem napromieniania i ponowne ich włączenie najwcześniej 3 dni po jego ukończeniu lub odstąpienie 1 dzień przed i ponowne włączenie 1 dzień po SBRT ośrodkowego układu nerwowego. Należy jednak podkreślić, że nie mają one oparcia w mocnych dowodach naukowych. Decyzja o czasowym wstrzymaniu leczenia celowanego w trakcie radioterapii powinna być indywidualizowana po analizie sytuacji klinicznej chorego dokonanej przez onkologa klinicznego i onkologa radioterapeuty, odstąpienie dotychczas skutecznego leczenia ukierunkowanego molekularnie może bowiem prowadzić do szybkiej progresji choroby [29].

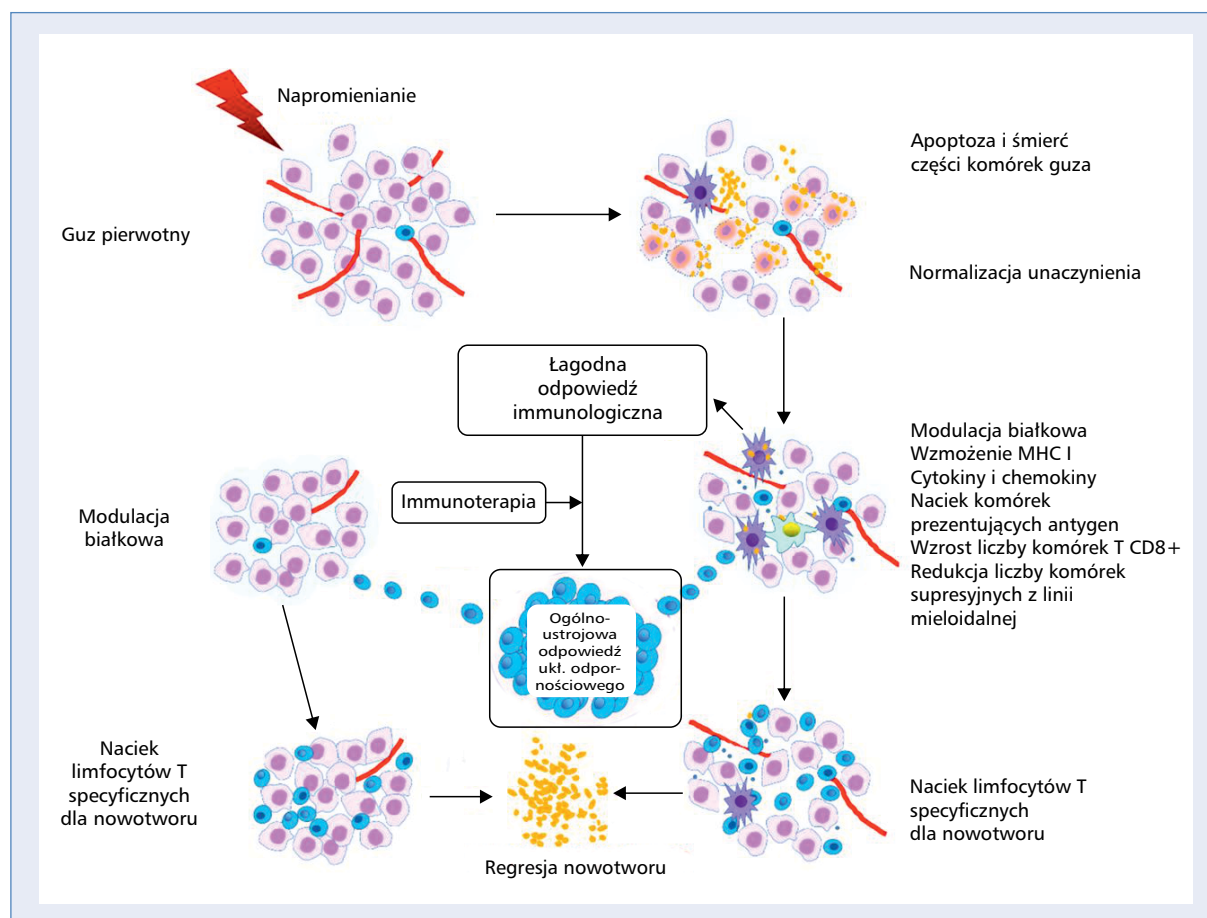
Radioterapia w skojarzeniu z immunoterapią

Dostępne dane sugerują korzystny efekt kojarzenia napromieniania z immunoterapią. Potwierdzenie stanowi zwiększenie częstości dotychczas występującego ekstremalnie rzadko zjawiska określanego jako efekt abskopalny (*abscopal effect*, odpowiedź ognisk nieleczonych na leczenie miejscowe innej zmiany) przy jednoczesnym stosowaniu radioterapii i immunoterapii [30]. Korzyści ze skojarzenia opisanych metod mogą wynikać z tak zwanego efektu antygenowego, w którym radioterapia powoduje rozpad napromienianych komórek czerniaka i uwolnienie antygenów do krwi, co pobudza komórki

dendrytyczne i limfocyty, a tym samym nasila działanie immunoterapii (ryc. 3, 4).

W badaniach przedklinicznych wykazano, że połączenie radioterapii i immunoterapii anty-PD-1/PD-L1 aktywuje cytotoksyczne komórki T, zmniejsza poziom komórek supresorowych pochodzących ze szpiku i indukuje odpowiedź ognisk nienapromienianych na radioterapię innego ogniska [31]. Skutki napromieniania obejmują zwiększenie prezentacji antygeny i naciekania limfocytów T CD8+, stymulowanie swoistych dla nowotworu cytotoksycznych limfocytów T w wielu zmianach przerzutowych, co może prowadzić do wystąpienia zjawiska abskopalnego podczas leczenia immunoterapią. Klasyczny przykład tego efektu stanowi opis przypadku opublikowany w 2012 roku w NEJM [32]. U chorej na czerniaka podczas leczenia ipilimumabem doszło do stopniowego powiększania się zmian przerzutowych w obrębie opłucnej i progresji pod postacią nowych zmian w śledzionie. Chora otrzymała paliatywną radioterapię na objętość konglomeratu przerzutów zlokalizowanych przykręgosłupowo, przy zastosowaniu dawki 28,5 Gy w 3 frakcjach. Odpowiedź zaobserwowano w zmianach, które nie stanowiły objętości tarczowej.

W jednym z prospektywnych badań klinicznych 22 chorych zostało poddanych napromienieniu na jedno z ognisk choroby 5 dni po otrzymaniu pierwszej dawki ipilimumabu [33]. U 6 chorych uzyskano obiektywną odpowiedź na stosowane leczenie, w tym 3 regresje częściowe i 3 całkowite. Podobnie, w kolejnym badaniu



Rycina 4. Mechanizm synergii radioterapii i immunoterapii. Na podstawie: Meng i wsp. [44]

wykazano, że dołączenie ipilimumabu do radioterapii znacznie przedłuża przeżycie chorych z przerzutami czerniaka do mózgu w porównaniu z samą radioterapią (mediana całkowitego przeżycia: 18,3 miesiąca vs. 5,3 miesiąca) [34]. Onkolodzy z *Penn University* przeanalizowali grupę 22 chorych na czerniaka w stadium IV w badaniu fazy I z zastosowaniem SBRT (2–3 frakcje po 6–8 Gy), a następnie po 5 dniach rozpoczęli 4 cykle ipilimumabu [35]. U 8 na 22 (36%) chorych uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na zastosowane leczenie. Jednocześnie, stosując model myszy, naukowcy opisali szereg zależności molekularnych, w tym wykazali, że radioterapia zwiększa prezentację antygenów komórek nowotworowych dla limfocytów T, podanie leczenia anty-CTLA-4 promuje ekspansję komórek T, a zastosowanie leku anty-PD1 odwraca wyczerpanie komórek T. Zespół z Instytutu Dana–Farber opisał grupę 47 chorych na czerniaka w stadium IV, którzy otrzymywali radioterapię po leczeniu ipilimumabem [36]. W tej grupie 53% chorych zostało poddanych napromienianiu w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia ipilimumabem. Najczęstszymi rodzajami radioterapii były: SRS mózgu (34%), napromienianie całego mózgu (19%),

radioterapia przerzutów do tkanek miękkich (17%). Po leczeniu samym ipilimumabem odpowiedziało 11% zmian, w porównaniu z 25% odpowiedzi po dołączeniu do ipilimumabu radioterapii. Radioterapia była także związana z szybszym uzyskaniem odpowiedzi. Status mutacji BRAF, dawka całkowita i lokalizacja objętości docelowej oraz czas podania ipilimumabu nie miały wpływu na uzyskanie odpowiedzi na leczenie. Mniejsze dawki frakcyjne (≤ 3 Gy) były jedynym czynnikiem pozytywnie korelującym ze zwiększeniem odsetka odpowiedzi na leczenie. W pracy ze szpitala uniwersyteckiego w Kolonii opisano 127 chorych na czerniaka w stadium IV, spośród których 82 otrzymało sam ipilimumab, a 45 leczenie miejscowe. Czterdziestu chorych otrzymało zarówno ipilimumab, jak i radioterapię [37]. Uzyskano 17/45 (38%) odpowiedzi obiektywnych w grupie chorych leczonych ipilimumabem i radioterapią w porównaniu z 12/82 (15%) w grupie chorych otrzymujących wyłącznie ipilimumab. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła odpowiednio 93 tygodnie w grupie otrzymującej radioterapię i immunoterapię vs. 42 tygodnie przy leczeniu samodzielną immunoterapią; różnica była istotna statystycznie ($p = 0,003$). Koller i wsp. ocenili

kohortę chorych leczonych z powodu zaawansowanego czerniaka ipilimumabem z radioterapią lub bez niej [38]. W grupie otrzymującej ipilimumab i radioterapię mediana czasu przeżycia całkowitego, odsetek obiektywnych odpowiedzi, odsetek odpowiedzi całkowitych i mediana czasu przeżycia bez progresji choroby uległy znacznej poprawie. Ponadto nie zaobserwowano wzrostu toksyczności w grupie chorych otrzymujących obydwie metody leczenia w porównaniu z grupą otrzymującą jedynie ipilimumab. Obecnie oczekiwane są wyniki badania klinicznego II fazy NCT01970527 RADVAX, w którym ocenione zostaną efekty skojarzenia SBRT z leczeniem ipilimumabem. Nie opublikowano jeszcze wyników badania klinicznego I fazy NCT01996202, w którym również stosowano w czerniaku o złym rokowaniu połączenie ipilimumabu i radioterapii w formie leczenia neoadiuwantowego lub adiuwantowego. Do badanej grupy zaliczali się chorzy na czerniaki błon śluzowych, czerniaki desmoplastyczne, czerniaki regionu głowy i szyi oraz czerniaki spoza tego obszaru, ale z makroskopowym zajęciem węzłów chłonnych i obecnością czynników ryzyka stanowiących wskazanie do radioterapii, które zostały opisane wcześniej.

W badaniu z inhibitorami PD-1 przy skojarzeniu radioterapii z immunoterapią odsetek odpowiedzi ze strony zmian nienapromienianych wyniósł 46% [39]. Interesujące obserwacje wynikają także z analiz badających efekty skojarzenia immunoterapii z napromienianiem czerniaka ze zmianami przerzutowymi w mózgowiu. Wyniki retrospektywnej analizy z 2016 roku potwierdzają skuteczność takiego skojarzenia metod przy zachowanym dobrym profilu bezpieczeństwa. Grupę 26 chorych na czerniaka z przerzutami do mózgowia, którzy otrzymywali niwolumab w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed, w trakcie lub po radioterapii, poddano SRS ognisk choroby w ośrodkowym układzie nerwowym [26]. Skuteczność miejscowa po 6 i 12 miesiącach wyniosła odpowiednio 91% i 85%. Podobne rezultaty uzyskano, stosując pembrolizumab w połączeniu z radioterapią. Wyniki retrospektywnego badania, w którym oceniano skuteczność SRS i pembrolizumabu u chorych z rozpoznanymi przerzutami czerniaka do mózgu potwierdzają hipotezę o korzyściach płynących ze skojarzenia wspomnianych metod. Radiochirurgia przy jednoczesnym podawaniu pembrolizumabu pozwala na uzyskanie znacznie lepszych odpowiedzi (8/23 z całkowitą odpowiedzią i 8/23 z częściową odpowiedzią, łącznie 16/23) niż SRS bez równoczesnej immunoterapii (5/23). Z drugiej strony należy pamiętać, że nie tylko zastosowanie inhibitorów BRAF nasila toksyczność radioterapii, ale również immunoterapia może być czynnikiem związanym z rozwojem RN [27]. Inne obserwacje, w tym dane z ośrodka *MD Anderson Cancer Center*, nie potwierdzają jednak tej hipotezy [40].

Otwartym pytaniem pozostaje optymalny czas rozpoczęcia radioterapii. Dostępne dane sugerują, że napromienianie przynosi największe korzyści, gdy jest stosowane jednocześnie z immunoterapią [39]. Nieznane jest optymalne frakcjonowanie radioterapii w trakcie immunoterapii. Obecnie trwa wiele badań klinicznych łączących radioterapię z immunoterapią w leczeniu zaawansowanych czerniaków, a ich rezultaty dostarczą wartościowych danych na temat optymalnego kojarzenia napromieniania ze stosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych [41]. Szczególnie interesujące wydają się wyniki, których dostarczy badanie NCT03850691. Jest to badanie kliniczne II fazy, które ma na celu ocenę połączenia immunoterapii niwolumabem i leczenia aldesleukiną (IL-2) po zastosowaniu standardowej radioterapii paliatywnej w leczeniu nieoperacyjnego czerniaka z przerzutami. Do badania kwalifikują się chorzy z rozpoznaniem czerniaka skóry, u których stwierdza się co najmniej 3 (najlepiej > 5) mierzalnych zmian > 1,5 cm i którzy otrzymali już leczenie systemowe w postaci immunoterapii, inhibitorów BRAF/MEK i/lub chemioterapii.

Podsumowanie

Radioterapia odgrywa ważną rolę w leczeniu chorych na czerniaka, jednak wskazania do napromieniania w przypadku tego nowotworu uległy znacznym zmianom w ciągu ostatnich kilku lat. Wskazania do paliatywnej radioterapii pozostają bez zmian. Rezygnuje się z uzupełniającego napromieniania po resekcji węzłów chłonnych, ponieważ dostępne są skuteczniejsze metody leczenia adiuwantowego. Coraz częściej wykorzystuje się radioterapię w celu zwiększenia skuteczności immunoterapii i leczenia celowanego oraz opóźnienia odstawienia dotychczas efektywnego leczenia systemowego w przypadku oligoprogresji. Temat ten wymaga przeprowadzenia prospektywnych badań klinicznych, lecz pojawiające się doniesienia uzasadniają stosowanie radioterapii w opisanych sytuacjach klinicznych. Ponieważ odpowiedź na napromienianie jest częściowo zależna od komórek T CD8+, opracowanie w przyszłości strategii zwiększających naciekanie komórek T może poprawić skuteczność radioterapii u chorych na czerniaka.

Piśmiennictwo

1. Delaney G, Barton M, Jacob S. Estimation of an optimal radiotherapy utilization rate for melanoma: a review of the evidence. *Cancer*. 2004; 100(6): 1293–1301, doi: [10.1002/cncr.20092](https://doi.org/10.1002/cncr.20092), indexed in Pubmed: [15022299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15022299/).
2. Radiation biology of malignant melanoma. PubMed — NCBI [Internet]. [cited 2019 Sep 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3010642>.
3. Bentzen SM, Overgaard J, Thames HD, et al. Clinical radiobiology of malignant melanoma. *Radiother Oncol*. 1989; 16(3): 169–182, doi: [10.1016/0167-8140\(89\)90017-0](https://doi.org/10.1016/0167-8140(89)90017-0), indexed in Pubmed: [2587808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2587808/).
4. 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(4): 1051–1055, doi: [10.1016/j.ijrobp.2006.05.056](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.05.056), indexed in Pubmed: [16973303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16973303/).

5. van Leeuwen CM, Oei AL, Crezee J, et al. The alpha and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies. *Radiat Oncol.* 2018; 13(1): 96, doi: [10.1186/s13014-018-1040-z](https://doi.org/10.1186/s13014-018-1040-z), indexed in Pubmed: 29769103.
6. Hedblad MA, Mallbris L. Grenz ray treatment of lentigo maligna and early lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67(1): 60–68, doi: [10.1016/j.jaad.2011.06.029](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.06.029), indexed in Pubmed: 22030019.
7. Varey AHR, Goumas C, Hong AM, et al. Neurotropic melanoma: an analysis of the clinicopathological features, management strategies and survival outcomes for 671 patients treated at a tertiary referral center. *Mod Pathol.* 2017; 30(11): 1538–1550, doi: [10.1038/modpathol.2017.76](https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.76), indexed in Pubmed: 28731051.
8. Radiotherapy influences local control in patients with desmoplastic melanoma. PubMed — NCBI [Internet]. [cited 2019 Sep 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24142775>.
9. Radiotherapy for cutaneous malignant melanoma: rationale and indications. PubMed — NCBI [Internet]. [cited 2019 Sep 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14768409>.
10. Guadagnolo BA, Prieto V, Weber R, et al. The role of adjuvant radiotherapy in the local management of desmoplastic melanoma. *Cancer.* 2014; 120(9): 1361–1368, doi: [10.1002/ncr.28415](https://doi.org/10.1002/ncr.28415), indexed in Pubmed: 24142803.
11. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer.* 1998; 83(8): 1664–1678, doi: [10.1002/\(sici\)1097-0142\(19981015\)83:8<1664::aid-ncr23>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19981015)83:8<1664::aid-ncr23>3.0.co;2-g), indexed in Pubmed: 9781962.
12. Benlyazid A, Thariat J, Temam S, et al. Postoperative radiotherapy in head and neck mucosal melanoma: a GETTEC study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 136(12): 1219–1225, doi: [10.1001/archoto.2010.217](https://doi.org/10.1001/archoto.2010.217), indexed in Pubmed: 21173371.
13. Kirschner AN, Kidd EA, Dewees T, et al. Treatment approach and outcomes of vaginal melanoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2013; 23(8): 1484–1489, doi: [10.1097/IGC.0b013e3182a1ced8](https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182a1ced8), indexed in Pubmed: 23945202.
14. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(6): 589–597, doi: [10.1016/S1470-2045\(12\)70138-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70138-9), indexed in Pubmed: 22575589.
15. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(9): 1049–1060, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00187-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00187-4), indexed in Pubmed: 26206146.
16. Ballo MT, Garden AS, Myers JN, et al. Melanoma metastatic to cervical lymph nodes: Can radiotherapy replace formal dissection after local excision of nodal disease? *Head Neck.* 2005; 27(8): 718–721, doi: [10.1002/hed.20233](https://doi.org/10.1002/hed.20233), indexed in Pubmed: 15952196.
17. Cheung P. Stereotactic body radiotherapy for oligoprogressive cancer. *Br J Radiol.* 2016; 89(1066): 20160251, doi: [10.1259/bjr.20160251](https://doi.org/10.1259/bjr.20160251), indexed in Pubmed: 27556349.
18. Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, et al. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. *European Society for Hyperthermic Oncology. Lancet.* 1995; 345(8949): 540–543, doi: [10.1016/s0140-6736\(95\)90463-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)90463-8), indexed in Pubmed: 7776772.
19. Rogers SJ, Puric E, Eberle B, et al. Radiotherapy for Melanoma: More than DNA Damage. *Dermatol Res Pract.* 2019; 9435389, doi: [10.1155/2019/9435389](https://doi.org/10.1155/2019/9435389), indexed in Pubmed: 31073304.
20. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Altendorf-Hofmann 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(3): 607–618, doi: [10.1016/s0360-3016\(99\)00066-8](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(99)00066-8), indexed in Pubmed: 10348291.
21. Rutkowski P, Kiprian D, Dudziński-Słędz M, et al. Postępowanie w przerzutach czerniaka do mózgowia. *Onkol Prakt Klin Edu.* 2019; 5: 54–65.
22. Laufer I, Iorgulescu JB, Chapman T, et al. Local disease control for spinal metastases following “separation surgery” and adjuvant hypofractionated or high-dose single-fraction stereotactic radiosurgery: outcome analysis in 186 patients. *J Neurosurg Spine.* 2013; 18(3): 207–214, doi: [10.3171/2012.11.SPINE12111](https://doi.org/10.3171/2012.11.SPINE12111), indexed in Pubmed: 23339593.
23. Laufer I, Rubin DG, Lis E, et al. The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. *Oncologist.* 2013; 18(6): 744–751, doi: [10.1634/theoncologist.2012-0293](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0293), indexed in Pubmed: 23709750.
24. Stereotactic radiosurgery: A new paradigm for melanoma and renal cell carcinoma spine metastases. *Journal of Clinical Oncology [Internet]. [cited 2019 Sep 9]. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.2030.*
25. Ugurel S, Thirumaran RK, Bloethner S, et al. B-RAF and N-RAS mutations are preserved during short time in vitro propagation and differentially impact prognosis. *PLoS One.* 2007; 2(2): e236, doi: [10.1371/journal.pone.0000236](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000236), indexed in Pubmed: 17311103.
26. Ahmed KA, Abuodeh YA, Echevarria MI, et al. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiosurgery and anti-PD-1 therapy, anti-CTLA-4 therapy, BRAF/MEK inhibitors, BRAF inhibitor, or conventional chemotherapy. *Ann Oncol.* 2016; 27(12): 2288–2294, doi: [10.1093/annonc/mdw417](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw417), indexed in Pubmed: 27637745.
27. Patel KR, Chowdhary M, Switchenko JM, et al. BRAF inhibitor and stereotactic radiosurgery is associated with an increased risk of radiation necrosis. *Melanoma Res.* 2016; 26(4): 387–394, doi: [10.1097/CMR.0000000000000268](https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000268), indexed in Pubmed: 27223498.
28. Minniti G, Scaringi C, Paolini S, et al. Single-Fraction Versus Multifraction (3 × 9 Gy) Stereotactic Radiosurgery for Large (>2 cm) Brain Metastases: A Comparative Analysis of Local Control and Risk of Radiation-Induced Brain Necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 95(4): 1142–1148, doi: [10.1016/j.ijrobp.2016.03.013](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.03.013), indexed in Pubmed: 27209508.
29. Cagney DN, Alexander BM, Hodi FS, et al. Rapid progression of intracranial melanoma metastases controlled with combined BRAF/MEK inhibition after discontinuation of therapy: a clinical challenge. *J Neurooncol.* 2016; 129(3): 389–393, doi: [10.1007/s11060-016-2196-8](https://doi.org/10.1007/s11060-016-2196-8), indexed in Pubmed: 27401151.
30. Park SS, Dong H, Liu X, et al. PD-1 restrains radiotherapy-induced abscopal effect. *Cancer Immunol Res.* 2015; 3(6): 610–619, doi: [10.1158/2326-6066.CCR-14-0138](https://doi.org/10.1158/2326-6066.CCR-14-0138), indexed in Pubmed: 25701325.
31. Asna N, Livoff A, Batash R, et al. Radiation therapy and immunotherapy — a potential combination in cancer treatment. *Curr Oncol.* 2018; 25(5): e454–e460, doi: [10.3747/co.25.4002](https://doi.org/10.3747/co.25.4002), indexed in Pubmed: 30464697.
32. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med.* 2012; 366(10): 925–931, doi: [10.1056/NEJMoa1112824](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112824), indexed in Pubmed: 22397654.
33. Hiniker SM, Reddy SA, Maecker HT, et al. A Prospective Clinical Trial Combining Radiation Therapy With Systemic Immunotherapy in Metastatic Melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 96(3): 578–588, doi: [10.1016/j.ijrobp.2016.07.005](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.07.005), indexed in Pubmed: 27681753.
34. Silk AW, Bassetti MF, West BT, et al. Ipilimumab and radiation therapy for melanoma brain metastases. *Cancer Med.* 2013; 2(6): 899–906, doi: [10.1002/cam4.140](https://doi.org/10.1002/cam4.140), indexed in Pubmed: 24403263.
35. Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maitly A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature.* 2015; 520(7547): 373–377, doi: [10.1038/nature14292](https://doi.org/10.1038/nature14292), indexed in Pubmed: 25754329.
36. Chandra RA, Wilhite TJ, Balboni TA, et al. A systematic evaluation of abscopal responses following radiotherapy in patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab. *Oncimmunology.* 2015; 4(11): e1046028, doi: [10.1080/2162402X.2015.1046028](https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1046028), indexed in Pubmed: 26451318.
37. Local Tumor Treatment in Combination with Systemic Ipilimumab Immunotherapy Prolongs Overall Survival in Patients with Advanced Malignant Melanoma | *Cancer Immunology Research [Internet]. [cited 2019 Sep 9]. Available from: https://cancerimmunolres.aacrjournals.org/content/early/2016/07/22/2326-6066.CIR-15-0156.*
38. Koller KM, Mackley HB, Liu J, et al. Improved survival and complete response rates in patients with advanced melanoma treated with concurrent ipilimumab and radiotherapy versus ipilimumab alone. *Cancer Biol Ther.* 2017; 18(1): 36–42, doi: [10.1080/15384047.2016.1264543](https://doi.org/10.1080/15384047.2016.1264543), indexed in Pubmed: 27905824.
39. Liniker E, Menzies AM, Kong BY, et al. Activity and safety of radiotherapy with anti-PD-1 drug therapy in patients with metastatic melanoma. *Oncimmunology.* 2016; 5(9): e1214788, doi: [10.1080/2162402X.2016.1214788](https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1214788), indexed in Pubmed: 27757312.
40. Fang P, Jiang W, Allen P, et al. Radiation necrosis with stereotactic radiosurgery combined with CTLA-4 blockade and PD-1 inhibition for treatment of intracranial disease in metastatic melanoma. *J Neurooncol.* 2017; 133(3): 595–602, doi: [10.1007/s11060-017-2470-4](https://doi.org/10.1007/s11060-017-2470-4), indexed in Pubmed: 28500560.
41. Crittenden M, Kohrt H, Levy R, et al. Current clinical trials testing combinations of immunotherapy and radiation. *Semin Radiat Oncol.* 2015; 25(1): 54–64, doi: [10.1016/j.semradonc.2014.07.003](https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2014.07.003), indexed in Pubmed: 25481267.
42. Ballo M, Ross M, Cormier J, et al. Combined-modality therapy for patients with regional nodal metastases from melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64(1): 106–113, doi: [10.1016/j.ijrobp.2005.06.030](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.06.030).
43. Lauber K, Ernst A, Orth M, et al. Dying cell clearance and its impact on the outcome of tumor radiotherapy. *Front Oncol.* 2012; 2: 116, doi: [10.3389/fonc.2012.00116](https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00116), indexed in Pubmed: 22973558.
44. Meng X, Feng R, Yang L, et al. The role of radiation oncology in immuno-oncology. *Oncologist.* 2019; 24(Suppl 1): S42–S52, doi: [10.1634/theoncologist.2019-IO-S1-s04](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-IO-S1-s04), indexed in Pubmed: 30819830.