

Stereotaktična radiokirurgija možganskih zasevkov malignega melanoma

Uroš Smrdel

Uvod

Pri bolnikih z napredovalim malignim melanomom se pogosto pojavljajo možganske metastaze(1). Pojav možganskih metastaz, brez izjeme, pomeni slabo prognozo s pričakovanim preživetjem nekaj mesecev. V zdravljenju možganskih metastaz v zadnjih letih ni bilo večjih sprememb. Za zdravljenje možganskih metastaz imamo na voljo kirurško odstranitev, stereotaktično radiokirurgijo (SRS), radioterapijo in v omejeni meri sistemsko terapijo (2). Kot zlati standard za primerjavo uspešnosti lokalne kontrole velja kirurška odstranitev, po podatkih kliničnih študij pa je lokalna kontrola možganskih metastaz enaka pri kirurškem zdravljenju in pri radiokirurgiji (3, 4). Po lokalnem zdravljenju pa ostaja še vedno odprto vprašanje dodatnega obsevanja cele glave (WBRT), ki sicer ne doprinese k daljšemu preživetju, zmanjša pa število intrakranialnih recidivov (5).

Izkušnje z radiokirurgijo pri malignem melanomu

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo od leta 2007 opravili 97 postopkov SRS, med njimi je bilo 9 postopkov opravljenih pri bolnikih z možganskimi metastazami malignega melanoma, še en bolnik pa je bil zdravljen s hipofrakcionirano stereotaktično radioterapijo (hfsRT), ker je bilo obsevalno področje preveliko za obsevanje s SRS in smo se zaradi radiobioloških značilnosti tumorja odločili za ciljano obsevanje

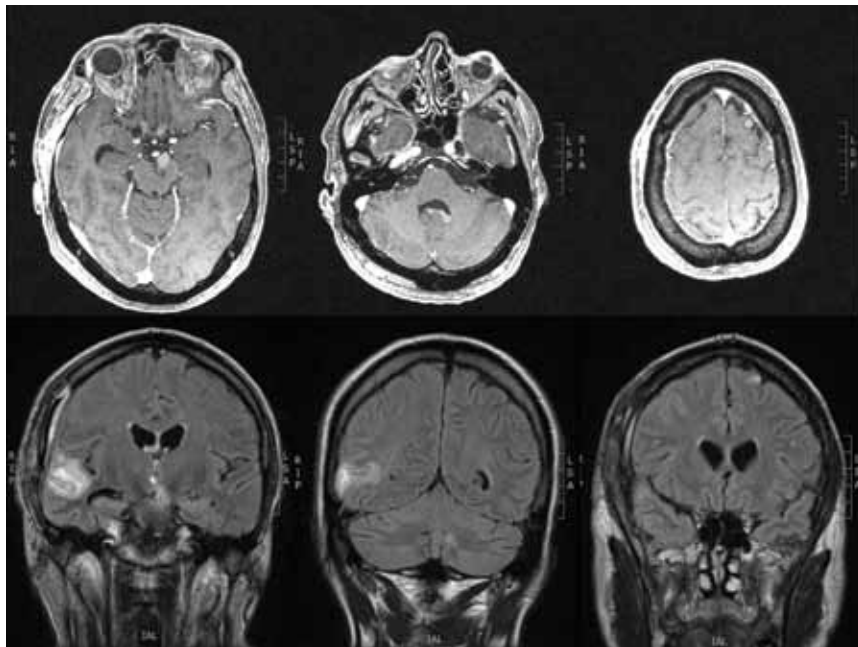
z večjim dnevno odmerkom (6). Za vse bolnike z malignim melanomom je bilo srednje preživetje 30 tednov, enako pa je bilo tudi preživetje do lokalne ponovitve bolezni. Med bolniki pa je bilo po SRS manj lokalnih ponovitev kot je bilo progresov oziroma ponovitev izven CZS. Odmerek sevanja, ki so ga prejeli bolniki pri SRS, je bil 22,5 Gy (20-25), v enem odmerku, pri bolniku, ki je bil zdravljen z hfsRT, pa je skupni odmerek znašal 30 Gy, v 5 odmerkih po 6 Gy. Osem od 9 bolnikov je prejelo tudi WBRT, en pa je imel WBRT po prvem zdravljenju možganske metastaze s kirurgijo in ga po SRS ni prejel. Bolnik, ki je bil zdravljen s hfsRT zaradi sistemske terapije, ki jo je prejemal po obsevanju (Vemurafenib), ni prejel WBRT in je pri njem po treh mesecih prišlo do progressa v CZS izven obsevanega področja. Odgovor je bil dosežen pri vseh bolnikih (4 bolniki stabilna bolezen, 4 delni odgovor, 1 popolni odgovor), pri čemer so bolniki, pri katerih je bila dosežena stabilna bolezen, imeli nekaj tednov po terapiji progres izven CZS. Pri enem bolniku je bil dosežen popolni odgovor, nato pa je po pol leta prišlo pri njem do progressa bolezni v CZS izven področja SRS.

Prikazi primerov

Bolnik 1.

(Prvi bolnik z malignim melanomom, zdravljen v Sloveniji s SRS.)

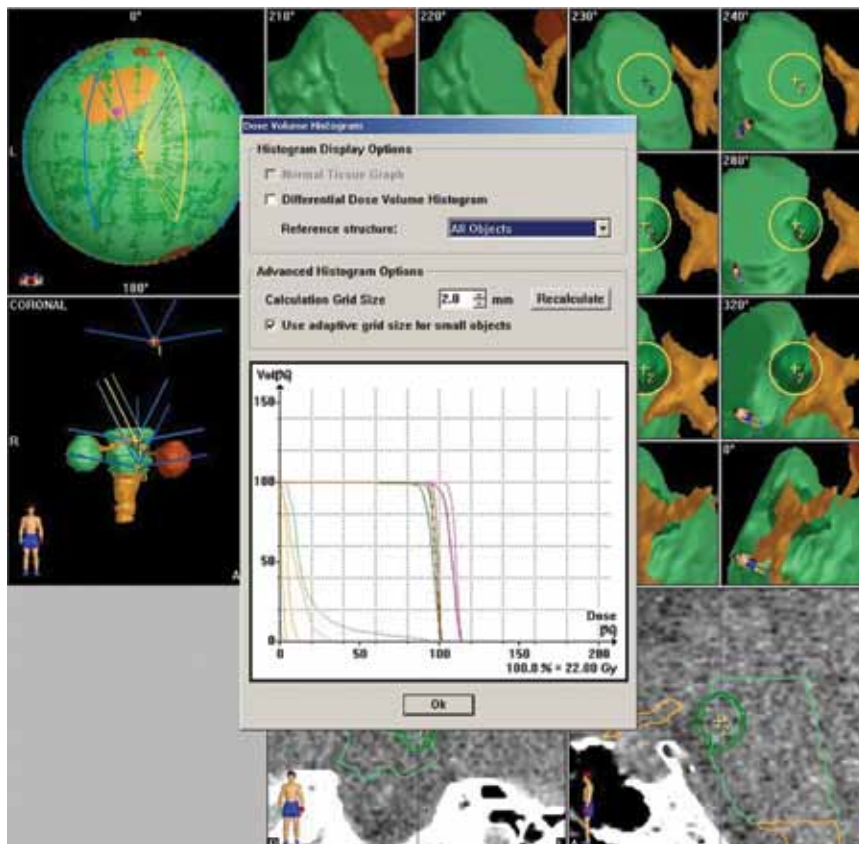
Slika 1. Primer 1: Lezije v CZS pred stereotaktično radiokirurgijo



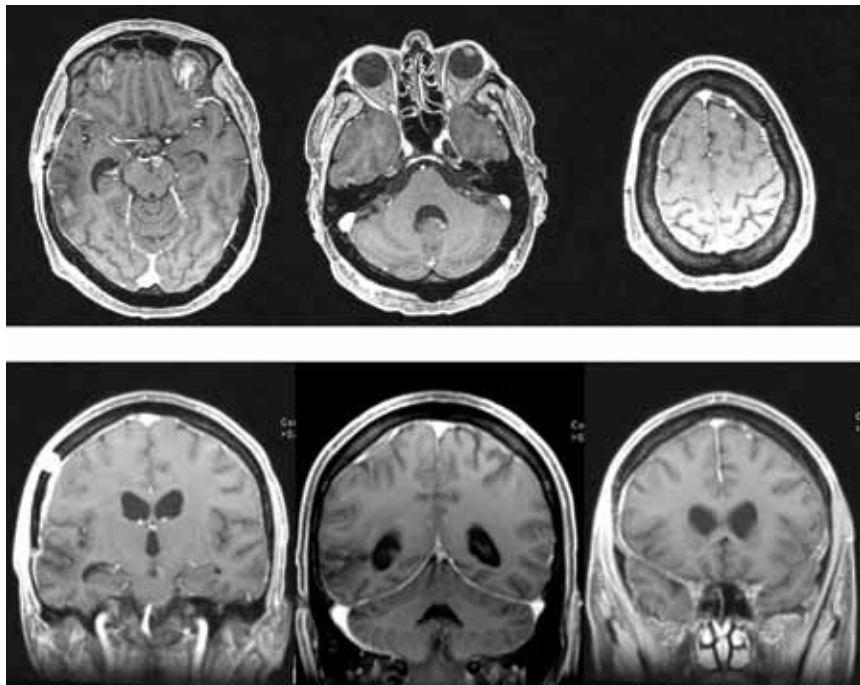
Moški, star ob diagnozi 51 let. Zbolel je poleti 2005 - znamenje v predelu desne rame. Operacija je bila 27. oktobra 2005 (ekscizija primarne lezije in biopsija varovalnih bezgavk v desni pazduhi, pod desno ključnico in na vratu desno). Histološki izvid je pokazal, da gre za maligni melanom, Clark IV, Breslow 1,9 mm, kirurški robovi v zdravo, najbližji 6 mm. Mikrometastaza v bezgavki pod desno ključnico, bezgavke v pazduhi in na vratu pa so bile negativne. Pri bolniku je bila opravljena disekcija pazdušnih bezgavk desno in bezgavk na vratu desno. Od 50 pregledanih bezgavk ni bila nobena pozitivna. Ravno tako je bila opravljena reekscizija brazgotine po primarni operaciji, v vzorcu ni bilo rezidualnega tumorskega tkiva.

Stadij je bil ocenjen kot IIIa. Glede na visoko tveganje za ponovitev je bolnik prejemal adjuvantno terapijo z interferonom, do ugotovitve ponovitve bolezni desno infraklavikularno. Bolnik je bil 5. oktobra 2006 operiran, vseh 6 ekscidira-

Slika 2. Primer 1: Odmerki sevanja na tumor in zdrava tkiva med radiokirurgijo



Slika 3. Primer 1: Kontrolno slikanje po treh mesecih - regres metastaz



nih bezgavk je bilo pozitivnih, tumor pa je preraščal bezgavčno kapsulo. Bolnik je bil pooperativno obsevan, prejel je 52,5 Gy, v 21 odmerkih.

Marca 2008 je PET-CT pokazal ponovitev v vranici, zato je bila 4. aprila 2008 narejena splenektomija.

Zaradi ptoze leve veke je bila pri bolniku konec leta 2008 narejena MRI preiskava CZS, ki je pokazala zasevek v levi polovici ponsa, premera 5 mm, in spremembo temporo-parietalno desno, velikosti 3 x 2 cm. V začetku februarja 2009 je bil operiran: odstranjena je bila metastaza temporo-parietalno desno, pooperativno pa je bil obsevan v celo glavo (WBRT, 30 Gy, v 10 odmerkih). Na konziliju je bila predlagana še SRS zasevka v ponsu.

Ob pripravi na SRS je bila narejena MRI preiskava za stereotaktično radiokirurgijo. Poleg že znane lezije v ponsu in odstranjene lezije MRI pokaže še 6 mm veliko spremembo levo frontalno, 7 mm veliko spremembo levo cerebelarno in lezijo v levi polovici ponsa oziroma v cerebelarnem pedunklu velikosti 1,2 cm (slika 1).

Pri bolniku smo opravili SRS vseh treh lezij. Na lezijo levo frontalno je prejel 20 Gy in na ostali dve leziji 18 Gy (slika 2). Pri bolniku je bilo predvideno še sistemsko zdravljenje s temozolomidom, s katerim je pričel v marcu 2009, ko so ugotovili tudi razsoj bolezni v področju trebušne stene. Bolnik je prejel 6 ciklov sistemske terapije, po čemer je nastopilo napredovanje bolezni v spinalnem kanalu v predelu L3 do L4. V septembru 2009 je bil ponovno operiran: narejena je bila laminektomija z odstranitvijo tumorja, čemur je sledilo obsevanje lumbalne hrbtnice z 20 Gy, v 5 odmerkih.

Do zadnje kontrole jeseni 2009 je bil bolnik brez težav s strani CZS, kontrolna MRI-preiskava tri mesece po SRS je pokazala regres vseh obsevanih zasevkov v CZS (slika 3).

Primer 2

Moški, star ob diagnozi 43 let. Septembra 2008 je bila narejena odstranitev povečane bezgavke desno ingvinalo. Histološki izvid je kazal na metastazo melanoma v odstranjeni bezgavki velikosti 35 x 30 x 25 mm, brez preraščanja ovojnice bezgavke. Sledila je disekcija bezgavk ingvinalne lože, ki

Slika 4. Primer 2: zasevek pred radiokirurgijo



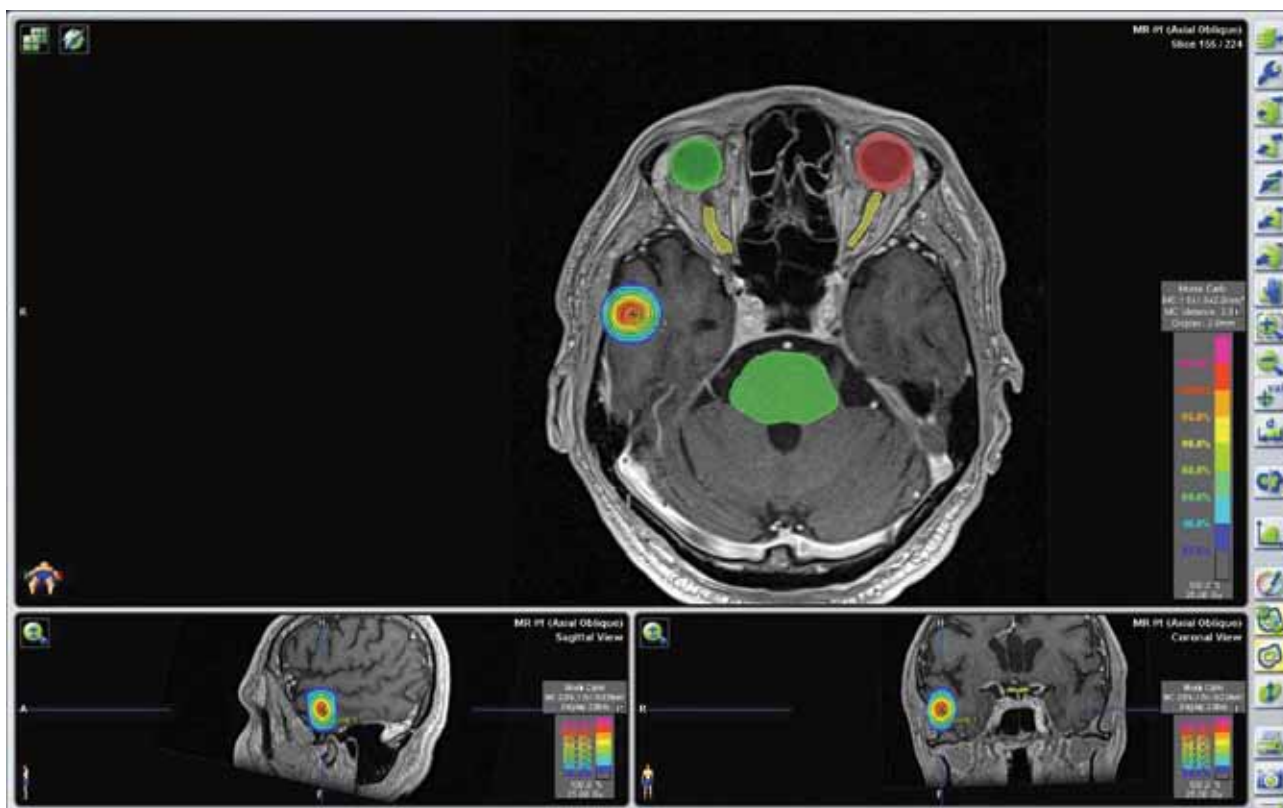
pa so bile vse brez zasevkov (0/31) in adjuvnatno zdravljenje z interferonom.

V septembru 2010 je bil najden in odstranjen zasevek okcipitalno, velikosti 5 cm. Že takrat je bila prisotna za metastazo sumljiva lezija 3 mm desno temporalno. Bolnik je prejel WBRT (30 Gy, v 10 odmerkih), uveden je bil tudi temozolomid. V marcu 2011 je bil klinično in radiološko ugotovljen progres zasevka temporalno desno (slika 4). Zato je bila 3. maja 2011 narejena SRS: zasevek je bil obsevan s 25 Gy, v enem odmerku (slika 5), bolnik je nadaljeval sistemsko zdravljenje s temozolomidom. V novembru 2011 je nastopil difuzen razsoj po CŽS, pri čemer pa je bila metastaza, zdravljena s SRS, še vedno v regresu. Bolnik je bil napoten na dodatno obsevanje cele glava (24 Gy, v 8 odmerkih), prejel je tudi sistemsko terapijo 2. reda (Folfiri in Avastin, trije krogi). Zaradi poslabšanje stanja je bila specifična terapija prekinjena, uvedena je bila simptomatska terapija. Bolnik je umrl spomladi 2012.

Razprava

Čeprav so metastaze pri malignem melanomu v zgodnjih stadijih redke, so pri napredovali bolezni pogoste (1,7). Standardno zdravljenje možganskih metastaz je obsevanje cele glave, ki sicer nudi zadovoljiv paliativni učinek, ne more pa kontrolirati bolezni znotraj CŽS oz. vplivati na preživetje (8). Pri omejenem številu metastaz sta lahko učinkovita kirurško zdravljenje ali SRS (9). Pri večini bolnikov lahko dosežemo regres in kontrolo lokalne bolezni z enim ter drugim načinom. Ker je tovrstno zdravljenje lokalno in je pri teh bolnikih verjetnost razsoja znotraj centralnega živčevja visoka, je priporočljivo pri vseh bolnikih, zdravljenih ciljano na zasevek

Slika 5. Razporeditev odmerka sevanja pri radiokirurgiji



(oz. z lokalnim načinom), dodati tudi regionalno obsevanje (WBRT) (5). Pri odločanju za način zdravljenja (operacija ali SRS) upoštevamo lokacijo (elokventni predeli za SRS), velikost (velike lezije z učinkom mase za kirurgijo) in število (pri večjem številu lezij ima prednost SRS). Samo bolniki v dobrem stanju zmogljivosti imajo korist od lokalnega zdravljenja! Pri bolnikih v slabem stanju zmogljivosti ima prednost paliativno obsevanje cele glave (10-12).

Pri obeh prikazanih primerih smo s SRS dosegli učinkovito paliacijo brez pomembnih stranskih učinkov.

Zaključek

Radioterapija ima v zdravljenju malignega melanoma razmerna omejeno vlogo. Je pa radioterapija, bodisi kot SRS ali hfSRT, učinkovita paliativna terapija pri zdravljenju možganskih zasevkov pri bolnikih v dobrem stanju zmogljivosti.

Literatura

1. Lens MB, Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br. J. Dermatol.* 150(2), 179-185.
2. Sloan AE, Nock CJ, Einstein DB. Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. *Cancer Control* 16(3), 248-255.
3. Selek U, Chang EL, Hassenbusch SJ 3rd et al. Stereotactic radiosurgical treatment in 103 patients for 153 cerebral melanoma metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 59(4), 1097-1106.
4. Phillips MH, Stelzer KJ, Griffin TW, Mayberg MR, Winn HR. Stereotactic radiosurgery: a review and comparison of methods. *J. Clin. Oncol.* 12(5), 1085-1099.
5. Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C, Ben Hassel M, Kouri M, Valeinis E, van den Berge D, Collette S, Collette L, Mueller RP. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol.* 2011; 29(2): 134.
6. Sause WT, Cooper JS, Rush S et al. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 20(3), 429-432.
7. Ballo MT, Ross MI, Cormier JN, Myers JN, Lee JE, Gershenwald JE, Hwu P, Zagars GK. Combined-modality therapy for patients with regional nodal metastases from melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64(1):106.
8. Fife KM, Colman MH, Stevens GN, Firth IC, Moon D, Shannon KF, Harman R, Petersen-Schaefer K, Zacest AC, Besser M, Milton GW, McCarthy WH, Thompson JF. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol.* 2004; 22(7):1293.
9. Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC, Kirkwood JM, Agarwala S, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: factors affecting local disease control and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 42(3): 581.
10. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37(4): 745.
11. Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 47(4): 1001.
12. Mehta MP, Rodrigus P, Terhaard CH, Rao A, Suh J, Roa W, Souhami L, Bezjak A, Leibenhaut M, Komaki R, Schultz C, Timmerman R, Curran W, Smith J, Phan SC, Miller RA, Renschler MF. Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases. *J Clin Oncol.* 2003; 21(13): 2529.