
Vloga radioterapije pri zdravljenju očesnega melanoma

The role of radiotherapy in treatment of ocular melanoma

Marko Kokalj^{1,2}

¹Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana.

Povzetek

Očesni melanom je redek rak z incidenco 5/ milijon prebivalcev in vrhom pojavnosti okrog 60. leta starosti. Uvealni melanom predstavlja več kot 90% primerov. Enukleacija je bila primarna metoda zdravljenja več kot stoletje, vendar je privedla do izgube funkcionalnega očesa. Danes je radioterapija, primarno brahiterapija, metoda izbora za zdravljenja uvealnega melanoma. Za izvedbo brahiterapije je potrebna kirurška vstavev radioaktivne ploščice v bližino tumorja, primerna pa je za tumorje debeline 8-10 mm in premera do 16 mm. Pri večjih tumorjih se uporablja zunanje obsevanje, pri čemer tako obsevanje s protonskim snopom (PBT) kot tudi stereotaktična radioterapija (SRT) kažeta dobre in primerljive rezultate. Radioterapija lahko povzroči neželene učinke, kot so katarakta, radiacijska retinopatija in neovaskularni glavkom, vendar koristi ohranjanja vida pogosto pretehtajo tveganja. Radioterapija je učinkovita možnost zdravljenja uvealnega melanoma, ki dosega primerljive izide z enukleacijo in omogoča ohranitev vida v večini primerov.

Ključne besede: očesni melanom, radioterapija, brahiterapija, teleradioterapija

Abstract

Ocular melanoma is a rare cancer with an incidence of 5/million population and peak occurrence around age 60. Uveal melanoma accounts for over 90% of cases. Enucleation was the primary treatment for more than a century, but resulted in the loss of a functional eye. Radiation therapy, particularly brachytherapy, is now the preferred primary treatment for uveal melanoma. Brachytherapy involves surgical implantation of a radioactive plaque near the tumor and is suitable for tumors 8-10mm in thickness and up to 16mm in diameter. For larger tumors, external beam radiation therapy is also a viable option, with both proton beam radiotherapy (PBT) and stereotactic radiotherapy (SRT) showing comparable results. Radiation therapy may cause side effects such as cataract, radiation retinopathy and neovascular glaucoma, but the benefits of preserving vision often outweigh the risks. Overall, radiation therapy is an effective treatment option for uveal melanoma that can achieve comparable outcomes to enucleation while preserving vision in most cases.

Key words: ocular melanoma, radiotherapy, brachytherapy, teleradiotherapy

1. Uvod

Očesni melanom je redka oblika raka z incidenco približno 5/milijon prebivalcev in vrhom pojavnosti okrog 60. leta starosti. V Evropi incidenca te bolezni narašča od juga (Španija in južna Italija: 2/1000.000) proti severu (Danska in Norveška: 8/1000.000), v Sloveniji pa znaša 7,6/1000.000 in je že več desetletij nespremenjena. Melanom lahko prizadene tako področje vek in orbite, kot tudi očesne veznice, vendar je pojavnost bolezni tukaj izredno nizka. V ospredju je melanom uvee (zlasti žilnice), ki predstavlja več kot 90 % primerov melanoma očesa in se mu bomo v tem prispevku podrobneje posvetili.

Pri večini bolnikov je bolezen ob odkritju lokalno omejena, primarno metastatskih je le 3 % primerov. Več kot stoletje je bila prva izbira zdravljenja melanoma žilnice enukleacija. Zdravljenje je temeljilo na domnevi, da je naravni potek bolezni podoben kot pri melanomu kože, z lokalno agresivnim zdravljenjem pa so želeli preprečiti sistemski razsoj bolezni. Enukleacija zagotavlja izjemno nizko stopnjo lokalne ponovitve bolezni (~1 %) vendar privede do izgube pogosto še funkcionalnega očesa.

Sredi prejšnjega stoletja se je pričel razvoj ohranitvenih tehnik zdravljenja, ki temeljijo zlasti na radioterapiji, zagotavljajo pa primerljivo lokalno kontrolo ob ohranitvi očesa. Skozi leta se je izkazalo tudi da ohranitveno zdravljenje ne zviša tveganja za pojav oddaljenih zasevkov, do katerega pride pri 20–70 %

bolnikov (odvisno od stadija bolezni ob diagnozi), ne glede na tehniko zdravljenja primarne bolezni. E nukleacija tako ostaja metoda izbora zdravljenja le še pri bolnikih z napredovalimi tumorji brez možnosti ohranitve vida.

Radioterapija je danes prevladujoča oblika primarnega zdravljenja melanoma žilnice. Ker gre v biološkem smislu za relativno radiorezistentno bolezen, se uporablja visokodozno obsevanje bodisi z lokalno aplikacijo radionuklida na sam tumor (brahiterapija) bodisi z zunanjim obsevanjem z visokoenergijskimi delci oz. žarki (protonski snop/fotonski žarki).

2. Brahiradioterapija (BRT)

Brahiradioterapija je danes metoda izbora za zdravljenje lokalno omejenih melanomov žilnice. Za izvedbo obsevanja je potrebna kirurška vstavev posebne ploščice naplastene z radionuklidom na mesto ležišča tumorja. V večini centrov v svetu se uporabljata dva izotopa, jod-125 (pretežno v ZDA) in rutenij-106 (Evropa). Predpisana doza na tumor se nekoliko razlikuje med posameznimi centri, pri večini pa se giblje med 80 in 130 Gy. Sama izvedba obsevanja traja 3–7 dni, kar je odvisno od debeline tumorja in aktivnosti izotopa. Tovrstno zdravljenje je primerno za tumorje debeline 8–10mm in premera do 16mm, pri katerih je uspešnost zdravljenja z BRT povsem primerljiva z enukleacijo. To potrjujejo rezultati velike randomizirane študije *Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS)* z vključenimi več kot 1300 bolniki, ki kažejo na primerljivo 5- in 10-letno preživetje bolnikov zdravljenih z enukleacijo ali BRT.

Zdravljenje z BRT omogoča ohranitev funkcije očesa, prinaša pa tudi nekaj neželenih stranskih učinkov, kot so katarakta, radiacijska retinopatija in optična nevropatija ter neovaskularni glavkom. Ti so odvisni zlasti od lege in velikosti tumorja. V skrajnem primeru je zaradi poznih posledic obsevanja (zlasti neovaskularnega glavkoma) potrebno opraviti enukleacijo. V študiji COMS je znašala 5-letna kumulativna incidenca enukleacij 12 %.

V Sloveniji se zdravljenje z BRT izvaja v sodelovanju med Očesno kliniko UKC Ljubljana in Onkološkim inštitutom od leta 1986, rezultati zdravljenja pa so primerljivi s tujimi centri.

3. Obsevanje s protonskim snopom (PBT)

Obsevanje s protoni je terapija izbora, kadar zaradi lege tumorja v bližini vidnega živca oz. makule ali velikosti tumorja, obsevanje z BRT ni izvedljivo. Zaradi bioloških značilnosti protonskega snopa, je mogoče s to metodo doseči visoko dozo sevanja v samem tumorju (cca. 70 GyE) in relativno hiter upad doze v okolnem zdravem tkivu. Učinkovitost zdravljenja je tako kar se tiče lokalne kontrole, kot tudi preživetja, primerljiva z BRT, se pa zaradi prehoda žarka skozi sprednji del očesa pojavi nekaj dodatnih stranskih učinkov. Ob že opisanih poznih posledicah obsevanja, tukaj dodatno opazamo še sindrom suhega očesa na račun okvare delovanja solznih žlez ter izgubo trepalnic. E nukleacija zaradi posledic zdravljenja je potrebna pri 15 % bolnikov.

4. Stereotaktično obsevanje z visokoenergijskimi fotoni (SRT)

V luči dejstva da je obsevanje s protoni, ob majhnem številu protonskih centrov v svetu, težko dostopno in drago, se je v zadnjih letih začel razvoj stereotaktične radioterapije s fotonskimi žarki, kot alternative PBT. Večina modernih radioterapevtskih centrov je opremljena s sodobnimi linearnimi pospeševalniki potrebnimi za izvedbo tovrstnega obsevanja, kar bistveno poveča dostopnost zdravljenja. Tudi ta tehnika omogoča predpis visoke doze na tumor (50–70 Gy v 5 frakcijah) in relativno hiter upad doze v okolnem zdravem tkivu. Leta 2021 so bili objavljeni rezultati primerjalne retrospektivne analize 300 bolnikov z melanomom žilnice zdravljenih s PBT v Veliki Britaniji (150) in s SRT na Nizozemskem (150). Rezultati ne kažejo statistično pomembnih razlik pri lokalni kontroli, ki je v obeh rokah znašala kar 96%. Tudi stranski učinki so bili primerljivi, nekateri le nekoliko bolj izraženi v SRT roki (neovaskularni glavkom, krvavitev v steklovino). Delež enukleacij je v SRT roki znašal 12,4 % v BPT roki pa 5,9 % ($p=0.089$).

Glede na doslej razpoložljive podatke SRT torej predstavlja varno in učinkovito, nenazadnje pa tudi cenejšo in dostopnejšo, alternativo PBT.

5. Pooperativno obsevanje orbite

Kadar zaradi velikosti ali lege tumorja ohranitveno zdravljenje ni izvedljivo, je indicirano primarno kirurško zdravljenje z enukleacijo, v primeru makroskopskega razrasta tumorja izven zrkla pa tudi eksenteracijo. V kolikor se po enukleaciji izkaže da je prisoten mikroskopski preboj boleznici izven zrkla, je indicirano še pooperativno obsevanje orbite z namenom zmanjšanja tveganja za ponovitev boleznici. Podobno tudi kadar gre za stanje po eksenteraciji oz. za neradikalnost kirurškega posega (R1/R2 resekcija).

6. Paliativno obsevanje

V primeru napredovale boleznici se poslužujemo paliativnega obsevanja, ki je učinkovita metoda za lajšanje simptomov v primeru razrasta boleznici v orbiti, kot tudi simptomov povzročenih s strani morebitnih oddaljenih zasevkov.

Viri

- Mahendraraj K, Lau CS, Lee I, Chamberlain RS. Trends in incidence, survival, and management of uveal melanoma: a population-based study of 7,516 patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (1973-2012). *Clin Ophthalmol.* 2016 Oct 25;10:2113-2119. doi: 10.2147/OPHTH.S113623.
- Adams KS, Abramson DH, Ellsworth RM, et al. Cobalt plaque versus enucleation for uveal melanoma: comparison of survival rates. *Br J Ophthalmol.* 1988 Jul;72(7):494-7. doi: 10.1136/bjo.72.7.494.
- Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol.* 2006 Dec;124(12):1684-93. doi: 10.1001/archophth.124.12.1684.
- Jancar B, Budihna M, Drnovsek-Olup B, et al. Prognostic factors of choroidal melanoma in Slovenia, 1986-2008. *Radiol Oncol.* 2016 Feb 16;50(1):104-12. doi: 10.1515/raon-2015-0009.
- van Beek JGM, Ramdas WD, Angi M, van Rij CM, Naus NC, Kacperek A, Errington RD, Damato B, Heimann H, Kiliç E. Local tumour control and radiation side effects for fractionated stereotactic photon beam radiotherapy compared to proton beam radiotherapy in uveal melanoma. *Radiother Oncol.* 2021 Apr;157:219-224. doi: 10.1016/j.radonc.2021.01.030.
- Hykin PG, McCartney AC, Plowman PN, Hungerford JL. Postenucleation orbital radiotherapy for the treatment of malignant melanoma of the choroid with extrascleral extension. *Br J Ophthalmol.* 1990 Jan;74(1):36-9. doi: 10.1136/bjo.74.1.36.