

Agyi melanomaáttétek kezelése

Fedorcsák Imre, Sipos László

Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest

A melanomás betegeknél az agyi áttét megjelenése kezelés nélkül átlagosan egy hónapon belül a beteg halálához vezet. Régebbi adatok szerint a melanomás betegek 30%-a intracerebrális metasztázis-progresszió miatt halt meg. Az összefoglaló tanulmány az agyi metasztázisok korszerű kezelési módszereit mutatja be, melyek eredményeként jelentősen csökkenthető az agyi metasztázis-progresszió miatti halálozás és javítható a melanomás betegek életminősége. A sebészeti és sugársebészeti beavatkozások tárgyalása mellett röviden kitérünk a sugárterápia és a kemoterápia lehetőségeire is az agyi melanoma-metasztázisok kezelésében. *Magyar Onkológia 47:109–112, 2003*

The appearance of brain metastases in patients with malignant melanoma predicts poor prognosis. During the last ten years important progress has been made in the treatment of brain metastases providing longer survival and better quality of life for these patients. In this review article the different treatment modalities, surgery, radiosurgery, radiation therapy and chemotherapy are described and the results published in the literature are briefly presented. Emphasis is made to show the effectiveness of a multimodality approach of this group of patients resulting in a better clinical outcome. *Fedorcsák I, Sipos L. Current treatment of melanoma metastases of the brain. Hungarian Oncology 47:109–112, 2003*



Bevezetés

A melanoma malignumban szenvedő betegek mintegy 30%-ában az agyi metasztázis progressziója a halál oka, ugyanakkor boncolási adatok alapján melanomás betegek 75%-ánál találtak agyi áttéteket (2, 5, 10, 16). Az agyi áttétek kezelése sok esetben a túlélést is javítja, de az életminőségre mindenképpen jelentős pozitív hatással van. A hagyományos sebészi kezelés mellett az utóbbi 10 évben már hazánkban is hozzáférhető sztereotaxiás sugársebészet jelentett nagy előrelépést az agyi metasztázisok terápiájában.

A melanomaáttét gyorsan növő, a környező agyállománytól jól elhatárolódó daganat, mely az esetek több mint felében MR-vizsgálat alapján multiplex. Előfordulásuk megfelel az áttétek szokásos előfordulási helyének. Ezek szerint az áttétek kb. 80%-a hemiszfériális, 15%-a cerebelláris és 5%-a agytörzsi, amely arányos ezen területek súlyával és vérkeringési áramlásával. Ritkán spinális áttétek is előfordulnak, de ezek az esetek többségében liquorotéri szóráshoz társulnak.

Tünetek

Az agyi áttétek általában neurológiai tüneteket okoznak (fokális illetve nyomásfokozódásos tünetek), de kiderülhetnek az alapbetegség miatt végzett kivizsgálás során, negatív neurológiai status mellett is. A panaszok és tünetek a lokális károsodásból és térszükülettől, valamint koponyaűri nyomásfokozódásból állnak. Mivel a tünetek az áttétek lokalizációjától és méretétől függenek, nincs specifikus, az áttétekre jellemző tünettan. A koponyaűri nyomásfokozódás tünetei a fejfájás, hányinger, hányás, zavartság, meglátsultság. A fokális tünetek közül a leggyakoribb parézis vagy epilepszia megjelenése. A tünetek néhány hét alatt fejlődhetnek ki, de olyan daganatoknál, mint például a melanoma is, bevérzés miatt akutan is jelentkezhetnek. Azoknál a betegeknél, ahol ismert melanoma mellett idegrendszeri tünetek jelennek meg, központi idegrendszeri áttétre kell gondolni.

Diagnosztika

Agyi áttétek gyanúja esetén koponya MR-vizsgálat elvégzése szükséges. Ha ez nem hozzáférhető, kontrasztanyagot koponya CT is megfelelő vizsgálat, de a CT-vizsgálaton apró metasztázisok nem mindig ábrázolódnak, illetve az agyhártyák érintettsége sem megítélhető (1. ábra).

Az MR-vizsgálatok rutinszerű bevezetése óta kiderült, hogy az agyi metasztázisok az esetek kö-

Közlésre érkezett: 2003. január 10.
Elfogadva: 2003. március 1.

Levelezési cím: Dr. Fedorcsák Imre,
Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet
1145 Budapest, Amerikai út 57. Tel.: 251-2999,
Fax: 251-5678, E-mail: fedoimr@mail.oiiti.hu

zel 70%-ában többszörösek (15). A CT- és MR-felvételeken nincs abszolút típusos megjelenése a metasztázisoknak, de kerek, a kontrasztanyagot homogéneen vagy gyűrűsen halmozó, jelentős ödémával övezett, a szürke- és a fehérállomány határán elhelyezkedő léziók, különösen, ha multiplexek, áttétre utalnak. Amennyiben a primer betegség nem ismert és az idegrendszeri tünetek a daganatos betegség első jelei, úgy az agyi lézióból sztereotaxiás mintavétel javasolt (8). Ha a natív CT-felvételeken is hiperdenzitás látható, akkor nagy valószínűséggel bevérzett melanoma-

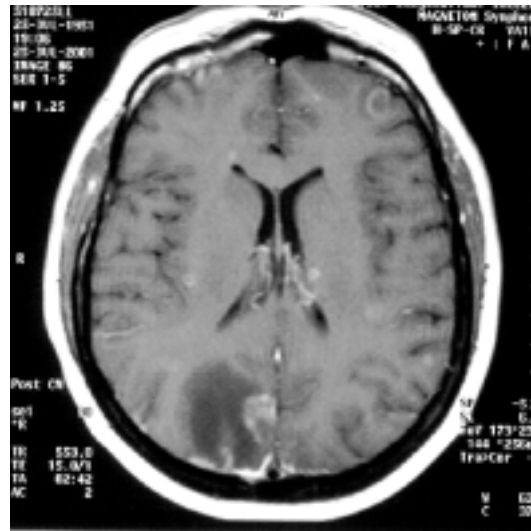
áttétrel van dolgunk. Agyidegtünetek megjelenése az agyállományon belüli kóros elváltozás nélkül meningeális terjedésre utalhat (2. ábra).

Kezelés

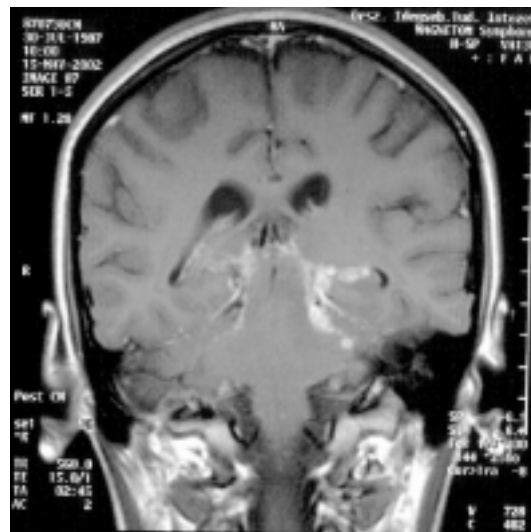
Az agyi metasztázisok kezelése az alapbetegség szempontjából palliatív, célja a neurológiai tünetek enyhítése illetve megszüntetése, a túlélés és az életminőség javítása.

A kezeléseket között tüneti és definitív terápiát különböztetünk meg.

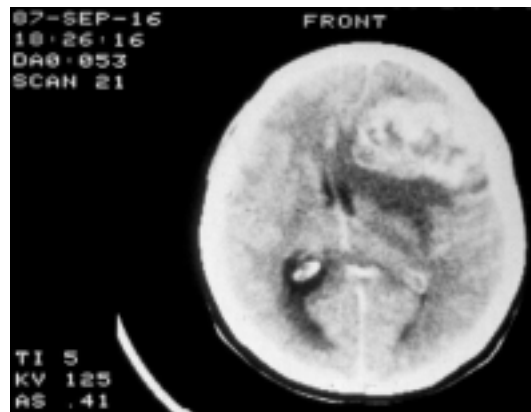
1. ábra.
CT-felvételen nem,
de MR-felvételen jól
látható apró
metasztázisok



2. ábra.
Koponya MR-felvételen
látható meningeális
szórás



3. ábra.
Bevérzett jobb frontális
melanomaáttét
CT-képe



Tüneti kezelés

A daganatot körülvevő ödéma kezelése dehidrációval történik. Leggyakrabban szteroidot alkalmazunk (dexamethasone), mely a betegek 70-80%-ában gyorsan csökkenti az ödémát és a neurológiai tünetek is javulnak. Fokozott koponyaűri nyomás tünete esetén diureticum, per os glycerin és/vagy iv. mannisol adása is szükséges lehet.

Agyi áttétek esetén a betegek kb. 25%-ánál jelentkezhet epilepsziás roszullét. A melanomaáttétek vérzékenységi hajlama valamint a gyakori multiplicitás miatt a profilaktikusan adott antiepileptikum is mérlegelendő. Mivel az áttétek kezelése (műtét vagy sztereotaxiás irradiáció) epilepsziás roszullétet provokálhat, a beavatkozásokat megelőzően antiepileptikum beállítása szükséges.

Definitív kezelés

Definitív, az agyi áttét eltávolítását vagy megkisebbitését célzó kezelés indikációjának felállításakor mindig figyelembe kell venni az alapbetegség kiterjedését, a szisztémás kezelésekre adott reakciót, az aktuális disszemináció mértékét és a beteg általános állapotát. Általánosságban azt mondhatjuk, hogy akkor érdemes az agyi áttét műtéttel vagy sugársebészettel kezelni, ha az agyi áttétől független 4-6 hónapos jó életminőségű túlélés prognosztizálható (14).

Sebészet

Nagyméretű (>3 cm), jelentős térszűkületet, illetve intracranialis nyomásfokozódást okozó, sebésziileg jelentős morbiditás nélkül hozzáférhető áttétek esetében műtéti eltávolítás javasolt (3. ábra). Ennek során craniotomiát követően a környező agyállománytól általában jól elhatárolódó daganatot teljesen eltávolítjuk. A műtétet követően a tünetek általában gyorsan regrediálnak. A mai technikai feltételek mellett a műtéti morbiditás és mortalitás 10 ill. 3% alá csökkenthető (20).

Sugársebészet

Kisméretű (3 cm átmérő alatt) metasztázisok esetében, ha a tünetek enyhék vagy gyógyszeresen jól uralhatók, sztereotaxiás sugársebészet javasolt. A kezelés kivitelezhető speciálisan adaptált lineáris gyorsítóval vagy „gamma késsel”. A beavatkozás multiplex metasztázisok esetében is al-

kalmazható (maximum 4 elváltozás kezelése egy ülésben). A kezelésnek mortalitása nincs, morbiditása, mely az irradiáció után esetleg fokozódó ödémából adódhat, 5% alatti.

A beavatkozás lényege, hogy a koponyára rögzített sztereotaxiás készülék lehetővé teszi a képkalkoló eljárásokkal ábrázolt tumorok pontos térbeli meghatározását. Az így kapott koordináták segítségével a kezelő berendezésben úgy tudjuk a beteget elhelyezni, hogy a kezelendő terület a készülék izocenterébe kerül. A több irányból a célterületen áthaladó és annak méretének megfelelő sugárnyalábbal történő besugárzás azt eredményezi, hogy a daganatot egyszeri nagy sugárdózissal lehet kezelni (20–25 Gy) úgy, hogy a környező ép agyszövet csak minimális sugárterhelést kap (11).

A kezelés a beteg számára kevéssé megterhelő, ambuláner elvégezhető és szükség esetén megismételhető. A beavatkozás hatására a tumorok mérete az esetek 70-75%-ában fokozatosan regrediál (4. ábra) (6, 9, 12, 17).

A kezelés után 3 havonként CT/MR kontroll javasolt a hatás megítélése céljából. A kontroll CT/MR-felvételek alapján a dehidráló kezelés változtatására is mód nyílik.

Magyarországon 1991 óta van lehetőség sugársebészeti beavatkozás elvégzésére, lineáris gyorsítóra adaptált rendszerrel az Országos Idegsebészeti Intézet és az Országos Onkológiai Intézet együttműködésének eredményeként (6).

Válogatott esetekben, különösen, ha sztereotaxiás agyi biopszia kapcsán derül ki a melanoma diagnózis, a biopsziával egy ülésben intersticiális brachyterápiával is kezelhetjük a daganatot, melynek hatása a külső sugárforrással leadott sugársebészetéhez hasonló (13).

A nyílt műtéti és sugársebészeti beavatkozások kombinálhatóak. Ez azt jelenti, hogy egy nagyméretű és egy-két kisebb intracranialis metasztázist nem minősítünk inoperábilisnak. Amennyiben a beteg jó általános állapotú és az alapbetegség jól kontrollált, úgy elvégezzük a nagyobb tumor műtéti eltávolítását, majd később a többi lézió sztereotaxiás irradiációját (7, 12).

Radioterápia

Sok egyéb metasztázissal ellentétben a melanomaáttétek a legtöbb esetben kevésbé reagálnak frakcionált besugárzásra (whole brain radiotherapy – WBRT). A szakirodalomban visszatérő viták vannak a lokális kezelés (sebészet vagy sugársebészet) és WBRT kombinációjának, illetve a kezelés időzítésének kérdéséről (4).

Saját tapasztalatunk alapján 3-nál több agyi áttét esetében WBRT-t és a radiológiai eredménytől illetve további metasztázisok megjelenésétől függően lokális kiegészítő kezelést javasolunk.

Kemoterápia

Habár a melanoma intracranialis áttétei az esetek legnagyobb részében kemorezisztensek, történtek próbálkozások citosztatikus kezelésükkel.

Fotemustin és szimultán WBRT adásával történtek kezelések mérsékelt eredménnyel (3, 19).

A vér-agy gáton történő jó áthatolása miatt igéretesnek tűnik a kezelés temozolomide-dal (2, 18).

Prognózis

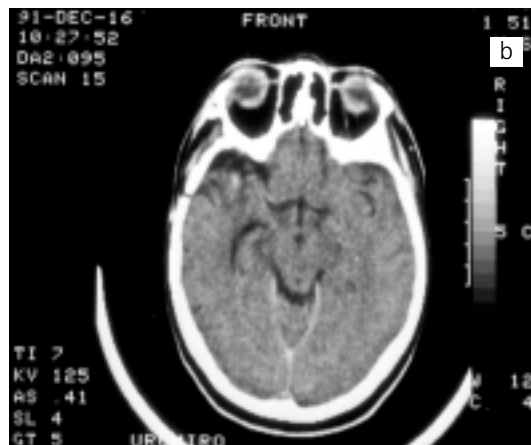
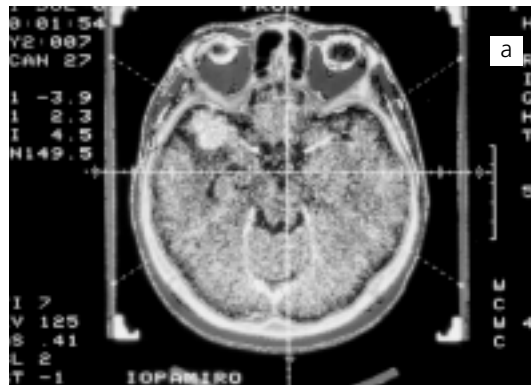
Agyi áttétek megjelenése mindenképpen rossz prognosztikus jel. Kezelés nélkül a túlélés átlagosan 1 hónap. Műtéti illetve sugársebészeti ellátással lokális tumorkontroll az esetek 65–70%-ban érhető el. Egyes adatok szerint lokális kezelés WBRT-vel kombinálva tovább növeli a túlélést (4).

Mivel az agyi metasztázisok kezelése újabb léziók megjelenését nem befolyásolja, a beteg túlélését alapvetően az alapbetegség progressziója határozza meg. Korszerű kezelés mellett az intracerebrális metasztázisok a régebbi 30%-kal szemben ma már csak az esetek 12%-ánál felelősek a melanomás beteg haláláért.

Saját tapasztalatunk az, hogy amennyiben a primer betegség kontroll alatt van, az agyi metasztázisok agresszív kezelésével, a fent említett módszerek kombinálásával, a központi idegrendszeri progresszió miatti mortalitás jelentősen csökkenthető, valamint a betegek életminősége javítható.

Összefoglalás

A hagyományos sebészi kezelés mellett a sztereotaxiás sugársebészeti kezelés megjelenésével az agyi melanoma-metasztázisok kezelésében nagy előrelépés történt. Hatékony terápiás lehetőséget nyújt még multiplex léziók esetén is, valamint a hagyományos műtéti eltávolítás indikációi is ki-



4. ábra. Melanomaáttét CT-felvétele a sztereotaxiás irradiáció alatt (a) és a 3 hónapos kontroll felvétel (b)

terjedtebbé váltak. A teljes koponya-besugárzás (WBRT) szerepe vitatott, de multiplex recidiváló esetekben van szerepe a terápiában. Újabb, a vér-agy gáton jól áthatoló kemoterápiás szerek megjelenése további lehetőséget jelenthet a központi idegrendszeri áttétek kezelésében.

Irodalom

1. Abrey LE, Olson JD, Raizer JJ, et al. A phase II trial of temozolomide for patients with recurrent or progressive brain metastases. *J Neurooncol* 53:259-265, 2001
2. Amer MH, Al-Sarraf M, Baker LH. Malignant melanoma and central nervous system metastases: incidence, diagnosis, treatment and survival. *Cancer* 42: 660-668, 1978
3. Brockner EB, Bohndorf W, Kampgen E. Fotemustin given simultaneously with WBRT in multiple brain metastases of malignant melanoma. Report on a pilot study. *Melanoma Res* 6:399-401, 1996
4. Buchsbaum JC, Suh JH, Lee S-Y, et al. Survival by Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis class and treatment modality in patients with brain metastases from malignant melanoma. *Cancer* 94:2265-2272, 2002
5. Budman DR, Camacho E, Wittes RE. The current causes of death in patients with malignant melanoma. *Eur J Cancer* 14:327-330, 1978
6. Fedorcsák I, Kontra G, Horváth Á, Szabó L. Agyi sztereotaxiás sugársebészet. A módszer ismertetése és az első hazai sugársebészeti rendszer bemutatása. *Orvosi Hetilap* 133:289-292, 1992
7. Fedorcsák I, Sipos L, Horváth Á, et al. Multiple intracranial metastases treated with surgery and radiosurgery with long term control. *J Neurooncol* 16:173-176, 1993
8. Fedorcsák I, Sipos L, Slowik F, et al. CT vezérelt agyi biopszia jelentősége az idegsebészetben. Tapasztalataink 523 eset kapcsán. *Orvosi Hetilap* 139:475-478, 1998
9. Horváth Á, Fedorcsák I, Kontra G, et al. Az agyi sztereotaxiás sugársebészet eredményei. *Orvosi Hetilap* 137:1579-1586, 1996
10. Kleihues P, Webster KC. Metastatic tumours of the CNS. In: *Tumours of the Nervous System (WHO) 2000*, pp 250-253
11. Kontra G, Fedorcsák I, Horváth Á, Szabó L. Az első hazai agyi sztereotaxiás sugársebészeti rendszer dozimetriai bemérése. *Magyar Radiológia* 66:11-14, 1992
12. Mingione V, Oliveira M, Prasad D, et al. Gamma surgery for melanoma metastases in the brain. *J Neurosurg* 96:544-551, 2002
13. Nemeskéri Cs, Sipos L, Fedorcsák I, et al. High dose rate afterloading interstitialis agyi brachyterápia. *Magyar Radiológia* 70:83-86, 1996
14. Sampson JH, Carter JH Jr, Friedman AH, Seigler HF. Demographics, prognosis and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg* 88:11-20, 1998
15. Schellinger PD, Meincik HM, Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CT in patients with brain metastases. *J Neurooncol* 44:275-281, 1999
16. Schouten LJ, Rutten J, Huvneers HAM, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, lung and melanoma. *Cancer* 94:2698-705, 2002
17. Sipos L, Horváth Á, Osztie E, Fedorcsák I. Stereotactic radiosurgery for brain metastases. Our results with a 9MeV linear accelerator adapted for radiosurgery. *J Neurooncol* 30:157, 1996
18. Stupp R, Gander M, Leyvraz S, Newlands E. Current and future developments in the use of temozolomide for the treatment of brain tumours. *Lancet Oncol* 9:552-560, 2001
19. Ulrich J, Gademann G, Gollnick H. Management of cerebral metastases from malignant melanoma: results of a combined, simultaneous treatment with fotemustine and irradiation. *J Neurooncol* 43:173-178, 1999
20. Wronski M, Arbit E. Surgical treatment of brain metastases from melanoma: a retrospective study of 91 patients. *J Neurosurg* 93:9-18, 2000

H I R D E T M É N Y

A MAGYAR PATHOLOGUSOK TÁRSASÁGA ÉS A MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA

A KROMPECHER ÖDÖN

pályamunka díjazására 100 000.- Ft pályadíjat tűz ki az orvostanhallgatók és fogorvostanhallgatók számára.

A pályamunka címe: „Vírusok és daganatpatológia”

A pályamunka terjedelme az irodalommal és a dokumentációval együtt maximum 80 oldal lehet.

A munkán csak jelige szerepelhet, melyhez mellékelni kell egy borítékot, rajta a jeligével, s a lezárt borítékban a nevet, évfolyamot, pontos lakcímet és telefonszámot kell feltüntetni.

A pályamunka beadási határideje: 2003. november 30.

Helye: Semmelweis Egyetem II. sz. Pathologiai Intézet, 1091. Budapest, Üllői út 93.

Díjazást elért pályázat esetén a Társaságok javaslatot tesznek a pályamunka szakdolgozatként való elfogadására.

Budapest, 2003. március

MAGYAR PATHOLOGUSOK TÁRSASÁGA
és
MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA
VEZETŐSÉGE