

Úloha rádioterapie v liečbe malígneho melanómu v nosovej dutine a v nosohltane – kazuistika

MUDr. Danijela Ščepanović, PhD.¹, MUDr. Margita Pobijaková¹, Ing. Marek Paluga, PhD.¹,
MUDr. Michaela Rybníková², MUDr. Andrea Masaryková¹

¹Oddelenie radiačnej onkológie NOÚ, Bratislava

²ORL ambulancia polikliniky NOÚ, Bratislava

Úvod: Primárne slizničné malígne melanómy dutiny nosovej, prinosových dutín a nosohltana (spoločne ako sinonazálne slizničné malígne melanómy – SNMMs) sa vyskytujú len zriedkavo, čo predstavuje asi 0,3 až 2% zo všetkých malígných melanómov a asi 4 % zo všetkých malígných melanómov hlavy a krku. Operácia je liečba voľby sinonazálnych slizničných melanómov, najmä kompletná resekcia nádoru s dostatočne voľnými okrajmi. Rádioterapia má ešte stále kontroverznú úlohu v liečbe. Tradične sa melanómové bunky považujú za rádiorezistentné, pretože majú vysokú kapacitu na opravu subletálneho poškodenia, najmä pri konvenčnej frakcionácii. Preto je hypofrakcionácia považovaná za akceptovateľný liečebný režim tejto choroby.

Kazuistika: Uviedli sme prípad malígneho melanómu v nosovej dutine. U pacienta bola vykonaná funkčná endoskopická chirurgia nosa a prinosových dutín. Avšak použitím pozitronovej emisnej tomografie/počítačovej tomografie (PET/CT) s fluorodeoxyglukózou bol diagnostikovaný reziduálny nádor v nosohltane. Následne bola vykonaná intrakavitárna brachyterapia nosohltana. Šesť mesiacov po ukončení brachyterapie sa objavila solitárna metastatická krčná lymfatická uzlina, ktorá bola kompletne odstránená. Aj pri regionálnej progresii choroby sme použili rádioterapiu – externú rádioterapiu.

Záver: Rozhodli sme sa publikovať túto kazuistiku pre zriedkavosť tohto ochorenia a možnosti použitia rádioterapie ako jednej z modalít liečby.

Kľúčové slová: malígne melanóm, nosová dutina, nosohltan, rádioterapia.

The role of radiation therapy in the treatment of malignant melanoma in the nasal cavity and nasopharynx – case report

Purpose: Primary mucosal malignant melanoma of the nasal cavity, paranasal sinuses, and nasopharynx (hereinafter referred to collectively as the sinonasal tract, i.e., sinonasal tract mucosal malignant melanomas [SNMMs]) is rare, accounting for between 0.3% and 2% of all malignant melanomas and about 4% of head and neck melanomas. Surgery is the treatment of choice for sinonasal mucosal malignant melanomas, especially complete resection of the tumor with sufficient free margins. Radiotherapy has controversial role in the treatment. Melanoma cells are traditionally considered as radioresistant because they have a high capacity for repair of sublethal damages, in particular when we used a conventional fractionation. Therefore, hypofractionation considered as a reasonable treatment regimen for this disease.

Case: In this paper, we have reported the patient with intranasal cavity malignant melanoma. Functional endoscopic sinus surgery was performed to excise the nasal cavity tumor. However, using positron emission tomography/computed tomography scan with fluorodeoxyglucose was diagnosed residual nasopharyngeal tumor. Then, intracavitary brachytherapy for nasopharynx was further administered. Solitary metastatic cervical nodal involvement which was completely removed has been occurred 6 months after the end of brachytherapy. Even with the regional disease progression, we used external radiation therapy, as a modality of treatment.

Conclusion: We decided to show this case report because of its rarity and the possible use of radiotherapy.

Key words: malignant melanoma, nasal cavity, nasopharynx, radiotherapy.

Onkológia (Bratisl.), 2013; roč. 8(3): 188–191

Úvod

Melanómy sú nádory pochádzajúce z melanocytov, buniek, ktoré majú svoj pôvod v neuroektodermálnom tkanive, nachádzajúcom sa v bazálnych vrstvách kože, kožných adnexov a v niektorých slizničných membránach. Najčastejším miestom výskytu melanómu je koža hlavy, krku a končatín. Menej často sa objavujú v ústnej a genitálnej sliznici, v mieste nechťového lôžka, v rohovke, orbite, na leptomeningoch, na sliznici pažeráka, na nosovej sliznici a sliznici nosohltana (1).

Malígne melanómy v nosovej dutine a v nosohltane sa vyskytujú len zriedkavo, od 0,3 do 2 % zo všetkých malígných melanómov a v 4 % zo všetkých malígných melanómov hlavy a krku (2, 3). Diagnóza je často založená na histopatologickom

náleze vzhľadom na nedostatok akýchkoľvek charakteristických klinických príznakov je. Prognóza je vždy zlá, jednak pre možný včasný výskyt lokálnej a regionálnej recidívy, ale hlavne pre možný metastatický rozsev počas nasledujúcich mesiacov či rokov po stanovení diagnózy. Základ liečby stojí na chirurgickej excízii. Rádioterapia a chemoterapia majú len malý vplyv na prognózu choroby (4, 5).

V tomto článku sme opísali prípad malígneho melanómu v nosovej dutine a v nosohltane a využitie rádioterapie ako novej liečebnej modalít.

Kazuistika

79-ročný muž mal pol roka pocit „upchatého nosa“ a asi 3-krát krvácal z pravej nosovej diery. Koncom januára 2012 bol zistený „polyp“ v nosovej

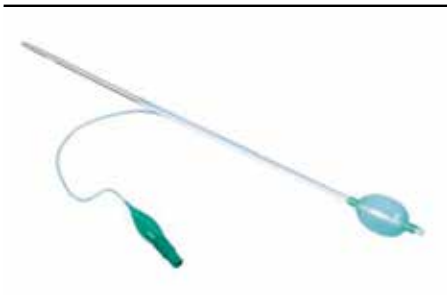
dutine vpravo pri iničálnom ORL vyšetrení, zrealizovalo sa CT (počítačová tomografia) vyšetrenie prinosových dutín (PND) natívne 31. 1. 2012, ktoré bolo opísané ako zhrubnutie mukoperiostu oboch maxilárnych dutín – vpravo difúzne; etmoidálnych, frontálnych dutín, výrazne vpravo, vľavo len v oblasti bázy, polypoidné zhrubnutie aj mukoperiostu oboch nosových priechodov – výrazne vpravo, kde bola ostiomeatálna jednotka (OMJ) úplne obturovaná, vľavo bola voľná. Sfenoidálne dutiny boli vzdušné, voľné (obrázok 1).

Vo februári 2012 bol prijatý na II. ORL kliniku LF UK a UNB v Bratislave za účelom funkčnej endonazálnej chirurgie nosa a PND (FESS) v celkovej anestéze (CA). Objektívne: nos - vpravo asi 1 cm od vchodu 4/5 priestoru nosovej dutiny vyplnený

Obrázok 1. CT obraz nádoru v nosovej dutine vpravo



Obrázok 3. Nosohltanový balónikový aplikátor

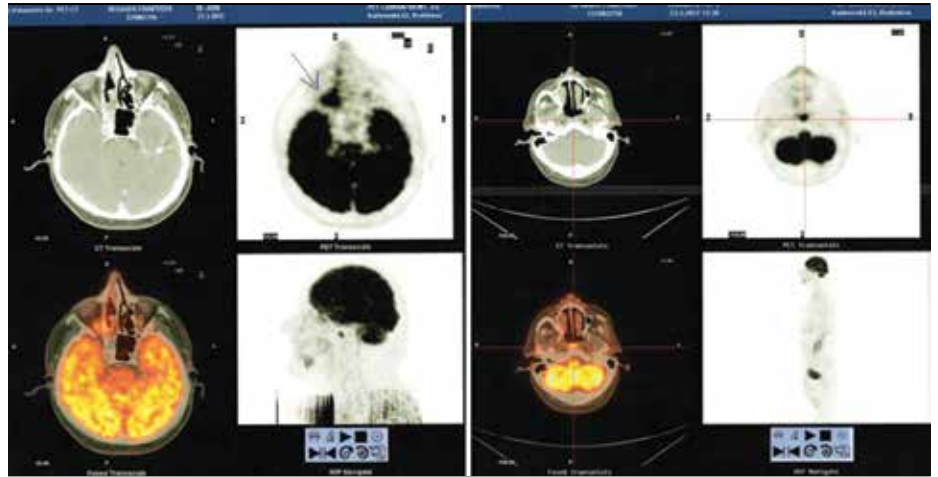


tumorum, ktorý bol na povrchu hrboľatý, bolo badať viaceré stopy po krvácaní. Veľkosť približne 1,7 x 1,4 cm. Nosohltan voľný. Dňa 28. 2. 2012 bola vykonaná endoskopická extirpácia tumoru nosovej dutiny v CA. Výsledok histológie: mukózný malígny melanóm nosovej dutiny (epiteloidný variant).

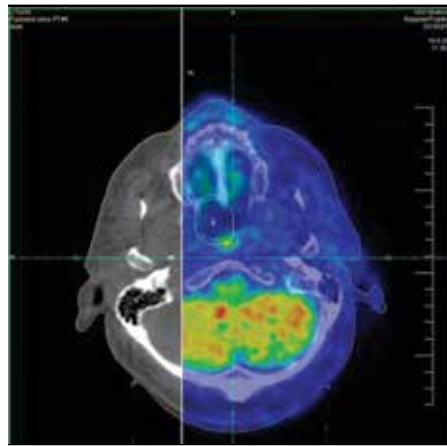
Dňa 3. 4. 2012 pacient absolvoval PET/CT vyšetrenie s 18FDG (fluorodeoxyglukóza) s nálezom: v oblasti nosovej dutiny vpravo sa pozorovalo zhrubnutie sliznice a ložisko zvýšenej metabolickej aktivity bolo v oblasti dorzálnej steny nosohltana, veľkosti 15 mm, SUVmax 8.24...11.05; bez ďalších jednoznačných patologických zmien v PET/CT obraze v súvislosti so základným ochorením, bez známkov lymfadenopatie alebo metastatického postihnutia iných orgánov (obrázok 2).

Kontrolné pooperačné ORL vyšetrenie zo dňa 24. 4. 2012 opisovalo: nos – sliznica vpravo hrubšia, červená, nosový priechod voľný, bez výtoky, nález v pravej časti nosovej dutiny bez reziduálneho tumoru. V máji 2012 na odporúčenie melanómovej komisie bol pacient prevedený na oddelenie radiačnej onkológie Národného onkologického ústavu v súvislosti s indikáciou brachyterapie (BT) na oblasť dorzálnej steny nosohltana. Použili sme high dose rate (HDR) Microselectron s Ir-192 na brachyterapiu nosohltana pomocou nafukovacieho balónikového aplikátora. Je to jednoduchá, pohodlná, bezpečná metóda a nevyžaduje CA. Balónik zaisťuje

Obrázok 2. PET/CT obraz nádoru v oblasti dorzálnej steny nosohltana



Obrázok 4. Fúzia PET/CT s cone beam CT



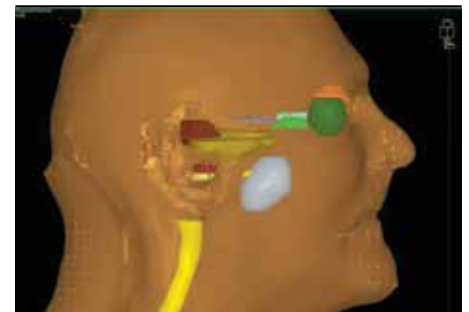
fixáciu aplikátora s dobrým vzťahom medzi aplikátorom a klenbou nosohltana a zároveň znižuje povrchovú dávku žiarenia. Do nosohltana sa najprv zavedie vodič (vonkajší priemer 4 mm) s balónikom (maximálny priemer 3 cm), ktorý sa nafukuje až v dutine nosohltana (obrázok 3).

Lokálne znečistlivenie sme dosiahli lidokainovým sprejom a adrenalinovou gázou v oblasti nosovej dutiny.

Obrázok 6. BT plán



Obrázok 5. 3D kontúry radiačných objemov a okolitých orgánov

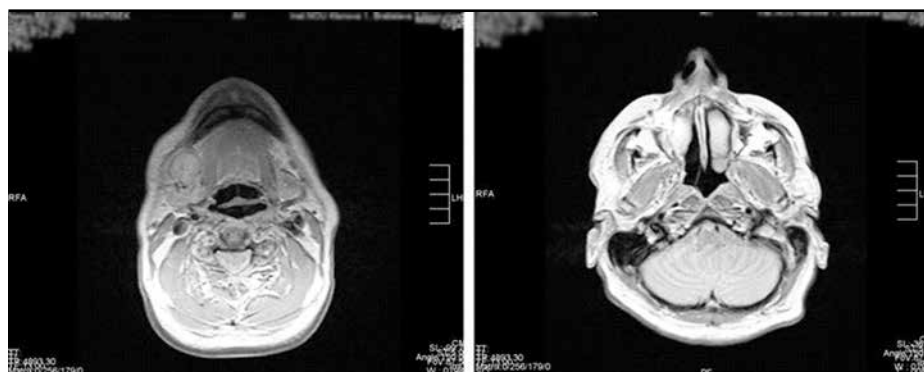
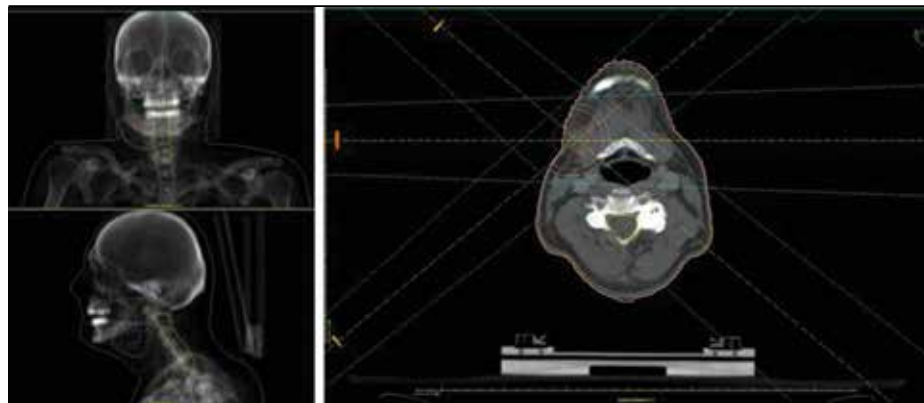


Následne sme vykonali röntgenové predozadné a bočné snímky s vloženým drôtikom do uzatvoreného konca balónika, pacient bol v polohe na chrbte.

Urobili sme aj cone beam CT na simulátore, potom fúziu s PET/CT vyšetrením, do ktorej sme zakreslili balónik, klinický cieľový objem (Clinical Target Volume – CTV), ktorý bol identický s plánovacím cieľovým objemom (Planning Target Volume – PTV). Ten zahŕňal balónik + 3 mm lem a okolité orgány (mozgový kmeň, chiazmu, miechu, temporálne laloky, vizuálny aparát, obe kochley). Pacientovi

Tabuľka 1. Dose volume histogram (DVH) – dávkovo objemový histogram

ROI	Dose [%]	Dose [Gy]	Volume [%]	Volume [ccm]
OR/oko l.dx	13,78	0,5511	0,13	0,01
OR/sosovka l.dx	7,30	0,2921	8,65	0,01
OR/chiazma	16,15	0,6459	6,60	0,01
OR/tempor. lalok.	31,81	1,2724	0,04	0,01
OR/n.opticus l.dx	16,05	0,6420	2,40	0,01
OR/cochlea l.dx	14,57	0,5828	1,73	0,01
OR/cochlea l.sin	10,99	0,4397	1,61	0,01
OR/oko l.sin	12,95	0,5181	0,12	0,01
OR/sosovka l.sin	6,01	0,2406	6,22	0,01
OR/n.opticus l.sin	11,56	0,4625	4,00	0,01
OR/kmen	18,18	0,7273	0,12	0,01
OR/miecha	15,28	0,6111	0,10	0,01
gtvPET/CT	84,81	3,3923	90,00	0,09
balonik	157,61	6,3045	90,00	5,52
PTV	101,96	4,0785	90,00	11,73

Obrázok 7. MR tváre**Obrázok 8.** Externá rádioterapia

sme aplikovali BT v dávke 10 x 4 Gy, vždy v utorok a štvrtok, 100 % dávka bola 3 mm od povrchu aplikátora, priemer aplikátora bol 20 mm, ožarovaná dĺžka bola 30 mm, D90 na GTV (Gross Tumor Volume) podľa PET/CT bola 85 % (obrázok 4, 5).

Okolité orgány dostali minimálne dávky žiarenia (obrázok 6, tabuľka 1).

ORL nález z 19. 6. 2012 (po BT) bol: nos – vpravo v zadných 2/3 sliznica pokrytá belavým povlakom, tieto zmeny boli aj na zadnej stene nosohltana, na krku vpravo hmatná tuhá glandula submandibularis a pri nej drobná lymfatická uzlina.

Sonografickým vyšetrením krku (28. 6. 2012) sa zistila v submandibularnej oblasti vpravo (oblasť IIa) patologická hypoechogénna formácia

veľkosti 23 x 18 x 19 mm, vaskularizovaná, v.s. LAP (lymfadenopatia) pri základnom ochorení, v ostatných častiach krku len parciálne tukovo degenerované lymfatické uzliny.

Cytologický nález z podozrivej lymfatickej uzliny (16. 7. 2012) bol pozitívny – na náteroch boli početné štruktúry melanómu.

Záver vyšetrenia MR (magnetická rezonancia) tváre (31. 7. 2012) potvrdil klinický nález: vpravo stredná koncha chýbala, pravá maxilárna dutina bola hypoplastická, difúzne bolo pozorované zhrubnutie mukoperiostu v nosovej dutine viac vpravo, v pravej maxilárnej dutine, v etmoidálnych dutinách a v pravej frontálnej dutine, pričom pravá frontálna dutina bola vyplnená ob-

sahom. Zmeny v bielej hmote supratentoriálne bilaterálne boli nešpecifického charakteru – v.s. gliové jazvy (obrázok 7).

V júli 2012 bol pacient opakovane hospitalizovaný na II. ORL klinike LF UK a UNB v Bratislave. Rinoskopický nález bol: sliznica nosových dutín ružová, priechody voľné, ventilácia voľná, v nosohltane dva valy ružovej sliznice, sliznica mierne presiaknutá. Dňa 1. 8. 2012 bola urobená extirpácia zväčšenej lymfatickej uzliny submandibulárne vpravo in toto, následný histologický výsledok potvrdil naše podozrenie, išlo o takmer kompletne nekrotizovanú metastázu malígneho melanómu s ojedinelými vitálnymi bunkami.

Kontrolné ORL vyšetrenie (28. 8. 2012) nález hodnotilo: nos – priehradka v strede, vpravo nosová dutina zmenená (laterálna stena bez strednej konchy), sliznica hladká, strop nosovej dutiny zjazvený, hladká sliznica bez prítomného tumoru, nosohltan – voľný, klenutý, bez prítomného tumoru. Na krku nález palpačne bez hmatných lymfatických uzlín, jazva zahojená. U tohto pacienta sme využili aj externú rádioterapiu pri regionálnej progresii ochorenia – na metastatické postihnutie LU v submandibulárnej oblasti (oblasť IIa) – v paliatívnom zámysle. Externú rádioterapiu pacient absolvoval v celkovej dávke 40 Gy, denne 2,5 Gy, trojpoľovou technikou 6MV X lúčmi (obrázok 8). Osem mesiacov po ukončení externej rádioterapie bol lokoregionálny nález bez známkov recidívy. V súčasnosti má pacient vzdialenú progresiu choroby a dostáva systémovú liečbu.

Diskusia

Malígne melanómy sa najčastejšie vyskytujú v koži. Ale v mimoriadnych situáciách môžu vzniknúť aj v sliznici. V nose sa najčastejšie objavujú na septe a na bočnej stene, menej v oblasti dolnej a strednej konchy a predstavujú 80 % zo všetkých SNMMs. Ďalších 20 % lézií je lokalizovaných v oblastiach paranazálnych dutín, najčastejšie v maxilárnej dutine, potom v poradí nasledujú etmoidálna, frontálna a sfenoidálna dutina (6, 7). Väčšina pacientov má nešpecifické príznaky pred stanovením diagnózy. Medzi najčastejšie príznaky patrí obštrukcia a krvácanie z nosa. Bolesť, diplopia a protrúzia sú veľmi zriedkavé. Vzhľadom na nešpecifickosť včasných príznakov je väčšina lézií v čase stanovenia diagnózy už v lokálne pokročilom stave, lebo trvá asi 6 až 12 mesiacov, kým pacienti vyhľadajú lekára (5).

Najväčšie zlyhanie pri liečbe SNMMs je dané častým včasným výskytom lokálnej recidívy. Dôvodom vysokého výskytu lokálnej recidívy je multifokalita alebo difúzne subslizničné lymfatic-

ké šírenie melanómových buniek (8). Vzdialené metastázy boli pozorované u 51,5 % pacientov s SNMMs v oblasti hlavy a krku (6). Operácia je liečba voľby SNMMs, ideálna je kompletná resekcia nádoru s dostatočne voľnými okrajmi.

Rádioterapia má ešte stále kontroverznú úlohu v ich liečbe (9, 10). Tradične sú melanómové bunky považované za rádiorezistentné, lebo majú vysokú kapacitu na opravu subletálneho poškodenia, najmä pri konvenčnej frakcionácii. Preto je hypofrakcionácia (vyššia jednotlivá dávka na frakciu) považovaná za akceptovateľný liečebný režim pri tejto chorobe (11, 12). Rozhodli sme sa použiť lokálnu excíziu nádoru nosovej dutiny na žiadosť pacienta, ktorý odmietol radikálnu chirurgickú liečbu. Na základe výsledkov z PET/CT sme sa rozhodli ožarovať nález v nosohltane, lebo senzitivita a špecificita tohto vyšetrenia je veľmi vysoká (98 % a 94 %) (13). Zvolili sme brachyterapeutický prístup, lebo nález v nosohltane bol malý a práve brachyterapia umožňuje použitie vysokých dávok žiarenia s minimálnym ožarovaním okolitých normálnych štruktúr. U pacienta sa objavila regionálna progresia ochorenia 6 mesiacov po ukončení brachyterapie, ale následnou pooperačnou externou rádioterapiou sme dosiahli lokoregionálnu kontrolu choroby. Zvolili sme paliatívny

prístup – ožiarili sme len postihnutú oblasť IIa – submandibulárne vpravo, lebo len táto oblasť bola explorovaná a histologicky potvrdená metastatická uzlina, inak bol krk klinicky aj sonograficky bez nálezu lymfadenopatie. Takmer rok po stanovení diagnózy sa objavila vzdialená progresia ochorenia. Pacient žije a jeho liečba pokračuje chemoterapiou.

Záver

Rozhodli sme sa publikovať túto kazuistiku pre zriedkavosť tohto ochorenia a chceli sme zdôrazniť aj možnosti využitia rádioterapie v liečbe týchto pacientov. U nášho pacienta mala rádioterapia v kombinácii s chirurgickou liečbou dôležitú úlohu v lokálnej kontrole choroby.

Literatúra

1. Grewal DS, Mallya SV, Baser B, et al. Malignant melanoma of nasopharynx extending to the nose with metastasis in the neck (a case report). *J Postgrad Med* 1994; 40: 31.
2. Bhave CG, Ogale SB, Sane SY. Malignant melanoma of the nasal cavity (a case report). *J Postgrad Med* 1990; 36: 173.
3. Chin-Yew Lin, Shih-Wei Yang, Chien-Hong Lai. Primary Malignant Melanoma of the Nasal Cavity (a case report). *Chang Gung Med J* 2003; 26: 857–862.
4. Thompson LDR, Wieneke JA, Miettinen M. Sinonasal Tract and Nasopharyngeal Melanomas - A Clinicopathologic Study of 115 Cases With a Proposed Staging System. *The American Journal of Surgical Pathology* 2003; 27(5): 594–611.

5. Bhagat S, Varshney S, Singh R, et al. Malignant Melanoma of Nose and Paranasal Sinuses: 2 Case Reports. [Online]. *J Health Allied Scs*. 2009; 8(4):13.

6. Yen-Fu Cheng, Chien-Chung Lai, Wing-Yin Li, et al. Primary Sinonasal Mucosal Melanoma with Unusual Long-Term Survival (a case report). *Tzu Chi Med J* 2005; 17: 177–180.

7. Manolidis S, Donald PJ. Malignant melanoma of the head and neck. Review of the literature and report of 14 patients. *Cancer* 1997; 80: 1373–1386.

8. Patel SG, Prasad ML, Escrig M, et al. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck* 2002; 24: 247–257.

9. Harwood AR, Cummings BL. Radiotherapy for mucosal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1121–1126.

10. Trotti A, Peters LJ. Role of radiotherapy in the primary management of mucosal melanoma of the head and neck. *Semin Surg Oncol* 1993; 9: 246–250.

11. Bentzen SM, Overgaard J, Thames HD, et al. Clinical radiobiology of malignant melanoma. *Radiother Oncol* 1989; 16: 169–182.

12. Ang KK, Peters LJ, Weber RS, et al. Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 795–798.

13. Strobel K, Dummer R, Husarik D, et al. High-Risk Melanoma: Accuracy of FDG PET/CT with Added CT Morphologic Information for Detection of Metastases. *Radiology* 2007; 244: 566–574.

MUDr. Danijela Šćepanović, PhD.

Oddelenie radiačnej onkológie NOÚ

Klenová 1, 833 10 Bratislava

danijela.scepanovic@nou.sk