CHONDROSARKOMOS JAUTRUMAS SPINDULINEI TERAPIJAI: METASTAZAVUSIOS SPINALINĖS CHONDROSARKOMOS KLINIKINIS ATVEJIS

Aista Plieskienė

Klaipėdos universitetinė ligoninė

Raktažodžiai: chondrosarkoma, spindulinė terapija.

Santrauka

Chondrosarkoma – mezenchiminės kilmės minkštųjų audinių piktybinis navikas. Šio naviko ląstelės gamina hialininę kremzlę. Mitotiškai aktyvios, blogai diferencijuojamos chondrosarkomos (G3) dažnai metastazuoja. Radiobiologijos mokslo duomenimis – chondrogeniniai navikai priskiriami radiorezistentiškiems. Tokiais atvejais spindulinė terapija mažai efektyvi. Straipsnyje aprašomas į nugaros smegenų kanalą ir minkštuosius bei parenchiminiuosius organus išplitusios pirminės spinalinės chondrosarkomos atvejis, kurio gydymui skirta paliatyvi spindulinė terapija davė gerus naviko ir jo metastazių lokalsios kontrolės rezultatus, kai chemoterapija jau nebuvo efektyvi. Straipsnyje aptariama ligos eiga, chondrosarkomos metastazavimo keliai, gydymo išorinės spindulinės terapijos metodu rezultatai ir ypatumai.

Išvadas

Chondrosarkomos sudaro heterogenišką navikų grupę, kurių ląstelės produkuoja hialininę kremzlę. Tai trečias pagal dažnį diagnozuojamas kaulų piktybinis navikas po mielomos ir osteosarkomos (1). Pagrindinis chondrosarkomų gydymo metodas – operacinis. Dėl išryškėjusios šio naviko tarpląstelinės terpės, mažo besidalijančių ląstelių skaičiaus ir blogos vaskuliarizacijos, chondrosarkomos yra rezistentiškos chemoterapijai ir spindulinei terapijai. Tačiau tais atvejais, kai pirminis navikas neoperabilus, arba diagnozuojamos metastazės, spindulinė terapija yra pasirinkimo metodas siekiant kontroliuoti ligos simptomus, sustabdyti navikinio proceso progresavimą. Dažniausia siekiama realizuoti >60 Gy suminę dozę į naviką. Tačiau dažnai dozės paskyrimą riboja greta esantys kritiniai organai, ypač neurologinės anatominės struktūros (1,2). Pasitelkiant šiuolaikinės spindulinės terapijos metodus, klinikinėje praktikoje

gydant kaulų piktybinius navikus atsivėrė naujos galimybės ne tik didinti paskirtąją suminę spindulinės terapijos dozę, bet ir pakartotinai švitinti recidyvuojančius, nerezektabilius skeleto navikus.

Klinikinis atvejis

Ligonis (22 m.) atvyko radioterapeuto konsultacijos į Klaipėdos universitetinę ligoninę 2011 m. lapkričio mėnesį dėl progresuojančios krūtininės (VTh 4/5) stuburo dalies chondrosarkomos paliatyvaus spindulinio gydymo. Išplitęs navikinis procesas buvo diagnozuotas 2008 m. Histologinė naviko struktūra atitiko blogai diferencijuotos (G3) mezenchiminės chondrosarkomos vaizdą. Pacientas gydytas sistetine chemoterapija, vėliau operuota pirminė chondrosarkoma ir plaučių metastazės. Alternatyvių sisteminės chemoterapijos galimybių šiam pacientui daugiau nebuvo. 2011 m. liga progresavo metastaze tarpuplaučiuje, kurios maksimalus diametras siekė 4,5 cm. Pirmuoju etapu pacientui buvo skirta paliatyvi spindulinė terapija (ST) į tarpuplautį, realizuota SD 50 Gy, 25 fr per 5 savaites. Toliau stebint pacientą, 2012 m. vasarą kompiuterinės tomografijos vaizdinime buvo diagnozuotos operabilios dešinės juos-

1 pav. Chondrosarkomos metastazių plitimas nugaros smegenų kanale: MRT vaizdinimas

mens srities minkštųjų audinių metastazės, kurios operuotos bei realizuotas antrasis spindulinės terapijos etapas. Per tolimesnį paciento stebėsenos laikotarpį šiose anatomicinėse srityse ligos progresavimo požymių nebuvo nustatyta. 2013 metų pavasarį vizualizuotos chondrosarkomos metastazės stuburo kanale, trečiojo liemens slankstelio (VL3) srityje. Pacientas operuotas, atlikta metastazės šalinimo operacija. Po ilgos pertraukos vėl skirta chemoterapija. Po 6 mėnesių, kliniškai progresuojant skausminiam sindromui lumbalinėje srityje, magnetinio rezonanso tomogramoje (MRT) vėl vizualizuotas metastazės augimas stuburo kanale ekstraduraliai 2 ir 3 liemens slankstelio (VL2-VL3) lygmenyje, daugiau iš kairės, spaudžiančios nugaros smegenų maišą, dislokuojančios L2, L3 šakneles. Pacientas buvo pakartotinai operuotas skubos tvarka ir 2013 gruodžio mėnesį pradėta paliatyvi pooperacinė ST. Realizuota SD 45 Gy, 25 fr. Lokalias kontrolės rezultatų buvo pasiekta iki 2015 m. sausio, kai MRT vaizdinime diagnozuotas tolimesnis VL2-4 srities metastazių progresavimas. Klaipėdos universitetinėje ligoninėje ryžtasi pacientą pakartotinai operuoti, atlikta subtotali chondrosarkomos metastazės šalinimo operacija pašalinant epiduraliai bei į intervertebrines angas augančias chondrosarkomos metastazes. Siekiant maksimalios klinikinių simptomų ir lokalias kontrolės, toliau nusprę-

2 pav. Paliatyvi ST į tarpuplaučio limfmazgių metastazes: realizuota SD 50Gy/25 fr/5 sav.

3 pav. Paliatyvi ST į minkštųjų juosmens srities audinių metastazių ložę (R1) realizuota SD 56Gy/28 fr/5,5 sav.

4 pav. Paliatyvi ST į VL2-VL4 metastazes – į metastazių ložę (R1) realizuota SD 45Gy/25 fr/5 sav.

5 pav. Pakartotinė ST į VL2-VL4 metastazes: realizuota SD 30,6 Gy/17 fr/3,5 sav.

ta skirti pakartotiną paliatyvią ST į metastazes. Realizuota SD 30,6 Gy, 17 fr, blokuojant nugaros smegenis. Po šio gydymo gautas nuskausminamasis efektas, dalinė mielopatijos simptomų regresija. Pacientas toliau gydomas palia-

1 lentelė. Spindulinio gydymo etapai, realizuota dozė ir rezultatai
ST-spindulinė terapija

Chondrosarkomos metastazių lokalizacija (anatominė ligos progresavimo sritis)	Progresavimo (metastazių) diagnozės data	Operacinis gydymas	Realizuota paskirti spindulinės terapijos dozė (Gy)	Gydymo rezultatas
Tarpuplaučio limfmazgių metastazės	2011 m. lapkritis	-	50 Gy, 25 fr	Metastazių redukcija; stabili liga
Juosmens srities minkštųjų audinių metastazės (m. obliquis abdominalis major et minor)	2012 m. rugpjūtis	+	Pooperacinė ST (R1) 56 Gy, 28 fr	Pilnas atsakas
Nugaros smegenų kanalo metastazės (VL2-VL3)	2013 m. lapkritis	+	Pooperacinė ST (R1) 45 Gy, 25 fr	Stabili liga (14 mėn.)
Nugaros smegenų kanalo metastazės su stuburo slankstelių pažeidimu (VL2-VL4)	2015 m. kovas	+	Pooperacinė (R1) pakartotina ST 30,6 Gy, 17 fr	Mielopatijos simptomų dalinė regresija, skausminio sindromo kontrolė iki 2015 m. rugpjūčio mėn.

tyvia chemoterapija. Spindulinio gydymo etapai aprašyti 1 lentelėje. Bendra paciento aktyvaus stebėjimo ir gydymo laikotarpio trukmė nuo kreipimosi į mūsų centrą – 43 mėn.

Aptarimas

Svarbiausias chondrosarkomų kombinuoto gydymo vaidmuo tenka operaciniam gydymo metodui. Operuojant sarkomas siekiama maksimalaus radikalumo, nes rezidualinis navikas sąlygoja sarkomos recidyvavimą. Rekomenduojama chirurgiškai šalinti ir naviko metastazes. Chemoterapijos efektyvumas gydant šiuos navikus nėra didelis, geresnis atsakas nustatomas mezenchiminės blogai diferencijuotos chondrosarkomos atveju. Nors radiobiologiškai chondrosarcoma dėl lėtos proliferacijos ir mažo besidalijančių navikinių ląstelių skaičiaus priskiriama prie radiorezistentiškų navikų, spindulinės terapijos vaidmuo svarbus, kai pirminė chondrosarkoma ar jos metastazės yra neoperabilios arba naviko rezekcija neradikali. Taip pat tais atvejais, kai išsenka sisteminės chemoterapijos rezervai. Siekiama realizuoti >60 Gy spindulinės terapijos dozę. Tačiau spinalinių ar kaukolės pamato chondrosarkomų atveju, kai šalia yra neurologinės anatominės struktūros – nugaros smegenys, dozę tenka redukuoti atsižvelgiant į aplinkinių audinių tolerancijos ribas. Jei navikas nerezektabilus, rekomenduojamas savarankiškas radikalus arba paliatyvus spindulinis gydymas (1). Siekiant eskaluoti spindulinės terapijos dozę, chondrogeniniams navikams gydyti pasitelkiama protonų

terapija, moduluoto intensyvumo ar volumetriškai moduluojamo intensyvumo spindulinė terapija. Eskaluojant dozę iki biologiškai ekvivalentinės 70 Gy, lokalių kontrolės rezultatai siekia 85-100% švitinant kombinuota fotonų-protonų terapija arba vien tik protonų terapija su minimalia <10% vėlyvųjų komplikacijų rizika (III ° pagal RTOG) (2,3). Mažiau naudos pasiekama skiriant konvencinę spindulinę terapiją paliatyviu tikslu, tačiau mokslo tyrimų rezultatai parodė, kad mezenchiminės chondrosarkomos yra jautresnės spinduliniam gydymui. Pristatytas klinikinis atvejis pademonstravo, kad, išnaudojus visas sisteminės chemoterapijos galimybes, paliatyvi spindulinė terapija kombinuojama su operaciniu gydymo metodu gali sustabdyti ligos progresavimą ar sėkmingai kontroliuoti ligos simptomus. Pacientas mūsų centre buvo švitintas keturis kartus. Tarpuplaučio ir juosmens srities metastazės po operacinio ir spindulinio gydymo neprogresavo, lumbalinės srities stuburo kanalo metastazės po dviejų operacijų ir spindulinio gydymo recidyvavo, buvo nuspręsta skirti pakartotinę spindulinę gydymą į stuburo liemens srities (VL2-4) metastazes panaudojant naują volumetriškai moduluojamo intensyvumo spindulinės terapijos metodą. Šio metodo pagalba, saugiai blokavus kritines nugaros smegenų struktūras, pakartotinai realizuota paliatyvi spindulinės terapijos dozė, gautas geras nuskausminamasis efektas, dalinė neurologinių simptomų regresija. Toliau vykdant aktyvią stebėseną vėlyvųjų sunkaus laipsnio spindulinių reakcijų nepasireiškė. Paciento gydymo ir aktyvaus stebėjimo mūsų centre laikotarpis tęsiasi 43 mėn. Išplitusi IV stadijos mezenchiminė chondrosarkoma buvo diagnozuota prieš 79 mėn.

Išvados

1. Klinikinė patirtis parodė, kad spindulinė terapija efektyvi gydant mezenchiminės chondrosarkomas.
2. Paliatyvi spindulinė terapija gali duoti gerų lokalių kontrolės rezultatų kombinuojant chondrosarkomos metastazių chirurginį gydymą su spinduline terapija.

Literatūra

1. Gelderbrom H, Hogendoorn PCV, Dijkstra SD, Rijswijk CS, Krol AD. et al. The Clinical Approach Towards Chondrosarcoma. The Oncologist 2008.13:320-329.

2. Noel G, Habrand JL, Jaufré E. et al. Radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and the cervical spine. Prognostic factors and patterns of failure. *Strahlenther Oncol* 2003; 179:241-248.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00066-003-1065-5>
3. Weber DC, Rutz HP, Pedroni ES. et al. Res proton radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base: The Paul Scherrer Institut experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:401-409.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.02.023>
4. Kawaguchi S, Weiss I, Lin PP, Huh WW, Lewis VO. Radiation therapy is associated with fewer recurrences in mesenchymal chondrosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2014 Mar;472(3):856-64.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11999-013-3064-x>

RADIOSENSITIVITY OF CHONDROSARCOMAS: A CASE OF SPINAL CHONDROSARCOMA

A. Plieskienė

Key words: chondrosarcoma, radiosensitivity, radiotherapy.

Summary

Chondrosarcomas are slow-growing, malignant mesenchymal tumours characterized by the formation of cartilage by the tumour cells, high-grade malignant lesions with aggressive local behavior and metastatic potential.

As chondrosarcomas grow slowly, with a relatively low

fraction of dividing cells, and radiotherapy acts at dividing cells, chondrogenic tumors are considered relatively radiotherapy resistant.

Radiotherapy can be considered in two situations: after incomplete resection, aiming at maximal local control (curative), and in situations where resection is not feasible or would cause unacceptable morbidity (palliative). For curative intentions, doses >60 Gy are required to achieve local control. However, application of this dose with conventional high-energy photon RT is often impossible in the vicinity of critical (neurological) structures, especially in chondrosarcomas arising in the skeleton. In this situation, postoperative RT is often indicated because these tumors or metastases are less accessible for radical resection.

The clinical case of spinal chondrosarcoma demonstrates that disseminated not resectable chondrosarcomas, especially mesenchymal, which do not respond to the chemotherapy, may be considered for palliative radiotherapy with good local control results.

Correspondence to: aista.plieskiene@gmail.com

Gauta 2015-09-07