

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΣΤΟ ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΜΕΛΑΝΩΜΑ

I. Μούντζιος

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

- Το κακόηθες μελάνωμα είναι ο τρίτος σε συχνότητα συμπαγής όγκος που εμφανίζει εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά τη διάρκεια της φυσικής του εξέλιξης (10-15% των περιπτώσεων), μετά τον καρκίνο του πνεύμονα και του μαστού. Το ποσοστό ανέρχεται στο 50-60% σε νεκροτομικά ευρήματα.
- Η μέση επιβίωση των ασθενών με κακόηθες μελάνωμα και μεταστάσεις στο Κ.Ν.Σ χωρίς θεραπευτική αντιμετώπιση είναι της τάξεως των 3-6 μηνών.

2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

- Όλοι οι ασθενείς με διάγνωση διηθητικού κακοήθους μελανώματος και μεγάλο πάχος διήθησης (Breslow>4 mm) καθώς και όλοι οι ασθενείς με ύποπτη κλινική εικόνα ή συμπτωματολογία ανεξαρτήτως πάχους διήθησης θα πρέπει να υποβάλλονται σε αρχικό απεικονιστικό έλεγχο σταδιοποίησης που θα περιλαμβάνει αξονική τομογραφία εγκεφάλου και , επί ενδείξεων, μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου.
- Όλοι οι ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα που εμφανίζουν ύποπτη κλινική εικόνα ή συμπτωματολογία θα πρέπει να υποβάλλονται σε απεικονιστικό έλεγχο σταδιοποίησης που θα περιλαμβάνει αξονική τομογραφία εγκεφάλου και , επί ενδείξεων, μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου.
- Η παρουσία εγκεφαλικών μεταστάσεων σε ασθενή με κακόηθες μελάνωμα κατηγοριοποιεί τον ασθενή στην κατηγορία M1b κι επί παρουσίας αυξημένης LDH, στην κατηγορία M1c.

3. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ-ΑΡΧΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- Όλοι οι ασθενείς με διάγνωση εγκεφαλικών μεταστάσεων από κακώθες μελάνωμα κατηγοριοποιούνται ως συμπτωματικοί ή ασυμπτωματικοί με κριτήριο την παρουσία ή όχι αντικειμενικών σημείων ή συμπτωμάτων σχετιζόμενων με τη νόσο.
- Η αρχική αξιολόγηση περιλαμβάνει και τον έλεγχο επινέμησης/επέκτασης της νόσου στο Ε.Ν.Υ με έλεγχο που μπορεί να περιλαμβάνει οσφουονωτιαία παρακέντηση.
- Οι συμπτωματικοί ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται αρχικά με άμεση αποιδηματική αγωγή που περιλαμβάνει την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοειδών (κατά προτίμηση δεξαμεθαζόνης), μαννιτόλης και χορήγηση, κατά περίπτωση αντιεπιληπτικών σκευασμάτων μετά από ενδελεχή νευρολογική εκτίμηση.
- Όλοι οι ασθενείς με διάγνωση εγκεφαλικών μεταστάσεων από κακώθες μελάνωμα θα πρέπει να υποβάλλονται σε ενδελεχή νευροχειρουργική αξιολόγηση για το ενδεχόμενο εξαιρεσιμότητας των βλαβών, είτε σε πρώτο χρόνο, είτε μετά την εφαρμογή συστημικής ή τοπικοπεριοχικής θεραπείας.

4. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ-ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΞΑΙΡΕΣΗ

- Σε περίπτωση χειρουργικά εξαιρέσιμων εγκεφαλικών μεταστάσεων και απουσία άλλης μεταστατικής βλάβης σε χειρουργήσιμους ασθενείς, η χειρουργική εξαίρεση (μεταστασεκτομή) αποτελεί θεραπεία εκλογής σε επιλεγμένες περιπτώσεις (1-3 εγκεφαλικές εστίες), είτε σε πρώτο χρόνο, είτε μετά την εφαρμογή συστημικής θεραπείας για υποσταδιοποίηση των βλαβών.

- Η διεγχειρητική χρήση συστήματος πλοήγησης για ελαχιστοποίηση μετεγχειρητικών νευρολογικών συμβαμάτων, καθώς επίσης και η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία ή στερεοτακτική ακτινοχειρουργική έχουν ένδειξη σε επιλεγμένες περιπτώσεις και η χρήση τους θα πρέπει να εξατομικεύεται.
- Σε περίπτωση έντονα συμπτωματικών εγκεφαλικών μεταστάσεων και παρουσία άλλων μεταστατικών εστιών, η μεταστασεκτομή της εγκεφαλικής βλάβης για παρηγορικούς λόγους έχει ένδειξη σε επιλεγμένες περιπτώσεις.

5. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ-ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Η ολοκρανική ακτινοθεραπεία έχει ένδειξη στην αντιμετώπιση των εγκεφαλικών μεταστάσεων από κακόηθες μελάνωμα, είτε ως επικουρική θεραπεία μετά από πλήρη χειρουργική εξαίρεση, είτε ως ριζική θεραπεία σε περίπτωση ανεγχείρητης νόσου στον εγκέφαλο.
- Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική στην ολοκρανική ακτινοβολήση σε επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών (πχ 1-3 εγκεφαλικές εστίες μεγέθους κάτω των 3 εκατοστών εκάστη) με στόχο την προφύλαξη των ανώτερων νοητικών λειτουργιών από την ολοκρανική ακτινοβολήση
- Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί ως εναλλακτική θεραπεία σε επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών που δεν δύνανται να χειρουργηθούν (πχ 1-3 βλάβες κάτω των 3 εκατοστών εκάστη σε ασθενή που δεν δύνανται να χειρουργηθεί).

6. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Οι κλασσικοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες του κακοήθους μελανώματος εμφανίζουν χαμηλό βαθμό διεισδυτικότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και η χορήγησή τους σε περίπτωση εγκεφαλικών μεταστάσεων είναι γενικά αναποτελεσματική. Η Δακαρβαζίνη, η Τεμοζολαμίδη και η Φωτεμουστίνη διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό αλλά οι ανταποκρίσεις τους είναι γενικά σπάνιες και σύντομες σε διάρκεια.
- Όλοι οι εγκεκριμένοι παράγοντες στην θεραπεία πρώτης γραμμής του μεταστατικού μελανώματος έχουν δραστηριότητα έναντι των εγκεφαλικών μεταστάσεων, συμπεριλαμβανομένων των anti-CTLA4 (Ipilimumab) και anti-PD1/PDL1 μονοκλωνικών αντισωμάτων (π.χ Nivolumab), καθώς και των BRAF αναστολέων σε περίπτωση BFRAF θετικής νόσου, μόνων (Dabrafenib, Vemurafenib) ή σε συνδυασμό με MEK αναστολέα (πχ Dabrafenib + Trametinib, Vemurafenib + Cobimetinib).
- Σε BRAF θετική νόσο με εγκεφαλικές μεταστάσεις που προκαλούν χωροκατακτητικά φαινόμενα και συμπτωματολογία ενδοκράνιας υπέρτασης, ενδείκνυται η έναρξη θεραπείας με BRAF αναστολέα ή με το συνδυασμό BRAF και MEK αναστολέα ώστε να επιτευχθεί άμεση μείωση του ενδοκράνιου φορτίου της νόσου
- Σε BRAF θετική νόσο, ο συνδυασμός BRAF αναστολέα με MEK αναστολέα αυξάνει τα ποσοστά ανταπόκρισης, τη διάρκεια ανταπόκρισης και τη διάρκεια μέχρι την πρόοδο

νόσου σε σχέση με τη μονοθεραπεία με BRAF αναστολέα.