
Klinični primer bolnice z *BRAF* V600 mutiranim kožnim melanomom z zasevki v malih možganih in pljučih.

Clinical case of a patient with *BRAF* V600 mutant cutaneous melanoma, with cerebelar and pulmonar metastasis

Karla Berlec^{1,2}, Nežka Hribernik^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, Ljubljana

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

Povzetek

Možganske metastaze pri bolnikih z malignim melanomom so pogoste in povezane s slabšo prognozo. Priporoča se multimodalno zdravljenje. V primeru možganskih metastaz prihaja v poštev poleg sistemskega zdravljenja z imunoterapijo ali tarčno terapijo, še kirurško in zdravljenje s stereotaktičnim obsevanjem. Med kombiniranim zdravljenjem lahko pride do številnih zapletov, na katere moramo biti pozorni. V prispevku je opisano multidisciplinarno zdravljenje bolnice z metastatskim kožnim melanomom, z zasevki v malih možganih in pljučih.

Ključne besede: melanom, *BRAF* mutacija, zaviralci imunskih kontrolnih točk, možganske metastaze, kirurško zdravljenje, stereotaktično obsevanje

Abstract

Brain metastases in patients with malignant melanoma are common and associated with a worse prognosis. Multimodal treatment is recommended. In the case of a present brain metastases, in addition to systemic treatment with immunotherapy or targeted therapy, surgery and treatment with stereotactic radiation can also be considered. Many complications can occur during the mentioned combined treatment, which we must pay close attention to.

The article describes the multidisciplinary treatment of a patient with metastatic skin melanoma, with metastases in the cerebellum and lungs.

Keywords: melanoma, *BRAF* mutation, immune checkpoint inhibitors, brain metastases, surgical treatment, stereotactic radiation

1. Uvod

Klinični primer prikazuje multidisciplinarno zdravljenje mlade bolnice z *BRAF* V600 mutiranim kožnim melanomom z zasevki v malih možganih in pljučih.

2. Prikaz primera

37. letna gospa je imela leta 2014 ugotovljen kožni melanom desne podlahti. Operirana je bila na Hrvaškem, napravljena je bila kirurška resekcija, ugotovljen je bil kožni melanom, stadija II. Adjuvantnega zdravljenja ni prejela.

Poleti 2020 je zaradi pojava glavobolov in bruhanja opravila CT glave ter nato še MRI glave, ki sta pokazala 25 mm veliko, za metastazo suspektno spremembo v desni cerebelarni hemisferi z okolnim vazogenim edemom ter zmernim učinkom mase na 4. možganski ventrikel. Opravila je še CT prsnih in CT trebušnih organov, vidnih je bilo več metastaz v pljučih.

Gospa je bila junija 2020 operirana na Nevrokirurškem oddelku UKC Ljubljana, napravljena je bila subokcipitalna osteoplastična trepanacija desno, tumor naj bi bil odstranjen v celoti, poslan na patohistološke preiskave. Operacija je potekla brez zapletov, pooperativni CT glave je bil ugoden. Patohistološko je bil potrjen zasevek malignega melanoma v malih možganih, z aktivirajočo mutacijo *BRAF* V600E.

Po operaciji je bila dokumentacija gospe predstavljena na konziliju za maligne melanome in kožne tumorje na OI Ljubljana. Konzilij je indiciral sistemsko zdravljenje ter pooperativno obsevanje ležišča zasevka melanoma v malih možganih.

Julija 2020 je pričela zdravljenje s kombinirano imunoterapijo po shemi nivolumab in ipilimumab, katero je prejela 4-krat, v 3 tedenskih razmakih. Od zapletov ob zdravljenju z imunoterapijo je razvila poliozo las in obrvi, hipertirozo stopnje II, ter srbež stopnje I. Že po prvi infuziji kombinirane imunoterapije sta vrednosti serumskega markerja LDH in S-100 pomembno upadli. V vmesnem času je bila avgusta 2020 obsevana s tehniko SRS na področje ležišča tumorske formacije v mali možganovini z dozo 30 Gy (dnevni odmerek 6 Gy). Nato je do septembra 2021 sledilo 12 vzdrževalnih aplikacij z nivolumabom. Že na prvem evaluacijskem PET/CT je bil viden dosežen kompletni metabolni odgovor.

Aprila 2022 je opravila kontrolni MRI glave, kjer je bil ugotovljen, po prostem intervalu 6 mesecev, progres bolezni s cerebrealnim zasevkom velikosti 15 mm. Ob tem je bil prisoten tudi edem, sumljivo je bilo za melanozo mening. Bolnici je bila, po kratkem obdobju antiedematozne terapije, napravljena lumbalna punkcija za potrditev melanoze mening. Izvid je bil negativen. Multidisciplinaren konzilij je indiciral stereotaktično radiokirurgijo novega cerebelarnega zasevka.

Junija 2020 je bila obsevana s hipofrakcionirano stereotaktično radio-kirurgijo na področje zasevka v cerebelumu desno (tumorska doza 30 Gy v petih frakcijah). Za čas obsevanja možganskih zasevkov je prekinila s tarčno terapijo z dabrafenibom in trametinibom, s katero je pričela pred mesecem dni v sklopu sistemske terapije drugega reda za metastatsko bolezen.

V začetku julija 2022 je bolnica prišla na kontrolni pregled v poslabšanem stanju. Tri dni je bila vrtoglava, večkrat je bruhala. Bila je močno utrujena. Navajala je nestabilnost pri hoji. Zaradi suma na progres bolezni v možganovini je bil opravljen nujni CT glave. Izvid je govoril za robno barvano žariščno spremembo desno cerebelarno, ki je bila večja, z izraženim vazogenim edemom. Opisovali so možnost progressa ali pa psevdoprogressa oziroma postradiacijsko nekrozo. Bila je možnost nastajajočega hidrocefalusa.

Za uvedbo antiedematozne terapije z manitolom ter visokimi odmerki Dexametasona je bila bolnica hospitalizirana, po kateri je že drugi dan bolnišničnega zdravljenja prišlo do kliničnega izboljšanja, slabost in bruhanje sta izzvenela. Še vedno je bilo prisotno blago zanašanje pri hoji. Po dodatnem izboljšanju stanja je bila odpuščena v domačo oskrbo, kjer je nadaljevala s tarčno terapijo ter Dexamethasonom.

Za dodatno opredelitev sprememb desnega cerebeluma je opravila tudi MRI s perfuzijo, na katerem so opisovali morfološko progres lezije desno cerebelarno, obsežnejši je bil tudi edem priležne možganovine z izrazitejšim učinkom mase in blagim pomikom preko mediane linije, brez znakov za herniacijo možganovine ali hidrocefalusa. Prepričljivih novih lezij intrakranialno ni bilo videti.

Dokumentacija je bila predstavljena na konziliju za možganske tumorje, kjer so bile ponovno pregledne slikovne preiskave. Glede na to, da je bila MR preiskava narejena znotraj enega meseca od obsevanja, je bilo mnenje konzilija, da lahko gre tudi za psevdoprogress. Indicirana je bila terapija z Dexamethasonom, s katero je že začela in po kateri se je klinično izboljšala. Konzilij je bil mnenja, da kirurški poseg še ni indiciran ter da se bo stanje umirilo z odmikom časa od obsevanja.

Julija 2022 je opravila kontrolni PET/CT, kjer so opisovali le postobsevalne spremembe cerebelarno, druge pa vztrajanje remisije.

Septembra 2022 je ponovno prišlo do poslabšanja nevrološke slike s cerebelarno simptomatiko desno, z nistagmusom v desno, z oslabljenim sluhom desno, na novo se je pojavila disfagija. Ponovno je potrebovala prehodno višje odmerke sistemskega glukokortikoida in manitol.

Opravila je MR glave s KS. Viden je bil obsežen edem v področju operirane in obsevane metastaze desno cerebelarno, edem se je širil tudi proti možganskemu deblu, nekrotična tumorska formacija je preraščala v hrbtnenjačo in zajemala 9 in 10 možganski živec. Pod mestom kraniotomije so bile vidne zadebeljene meninge.

Sklican je bil družinski sestanek, kjer je bil prisoten mož, nevrolog in lečeča internistka onkologinja. Opravljen je bil odkrit pogovor o izvidih MR preiskave, ob sumu na napredovanje bolezni. Uvedena je bila podporna paliativna terapija ob psihološki podpori s strani psihoonkologov. Ob terapiji se je stanje izboljšalo, bolnica je bila odpuščena v domačo oskrbo, z željo, da preživi čim več časa v domačem okolju. Nadaljevala je ojačano antiedematozno ter tarčno terapijo.

Konzilij za možganske tumorje je bil, po ponovnem pregledu slik, mnenja, da pa gre najverjetneje za obsežno radionekrozo. Dodatno obsevanje tako ni bilo indicirano.

Konec septembra 2022 je bila dokumentacija predstavljena še na konziliju za nevroonkologijo z vprašanjem resekcije. Morebitna operacija bi bila rizična, glede na lego tumorja, nevrokirurgi so svetovali nadaljevanje antiedematozne terapije, nato kontrolni MRI glave ter odločitev o morebitni resekciji tumorske formacije cerebelarno.

Na kontroli oktobra 2022 je bila gospa ob nadaljevanju tarčnega zdravljenja na polnem odmerku Dexametasona 8 mg na 8 ur. Ob tem se je nevrolška slika le začela izboljševati, manj je imela težav s požiranjem, lažje in hitreje je lahko govorila. Lahko je več hodila ob pomoči hojice. Klinično se je stanje začelo izboljševati.

Konec oktobra 2022 je opravila kontrolni MRI možganovine, ki je govoril za stagnacijo. Radiologinja je zaključila, da gre najverjetneje za možnost postobsevalne nekroze. Na kontrolnem CT toraksa in abdomna ni bilo znakov za razvoj bolezni druge po telesu.

Do kontrole novembra 2022 je bolnica zniževala odmerke Dexametasona, ob čemer se nevrolška simptomatika ni poslabšala. S požiranjem je imela manj težav, še vedno so bile prisotne težave s fino motoriko. Sposobna je bila samostojne hoje, a le krajše razdalje. Še vedno je bila prisotna cushingoidna simptomatika.

Decembra 2022 je bolnica opravila kontrolni MRI glave, kjer je bil prvič opisan regres ekspanzivne lezije v desni hemisferi malih možganov, ki je bila za 4 mm manjša tako po dolžini kot širini ter manj edema z manjšo utesnitvijo okolnih struktur. Bolnica je nadaljevala zdravljenje s tarčno terapijo v polnem odmerku ter pričela s postopnim zniževanjem odmerka glukokortikoida. Resekcija lezije v danem momentu ni bila indicirana.

Na kontrolnem pregledu januarja 2023 je bolnica poročala o izboljšanju nevrolške simptomatike, boljšem požiranju ter vračanju moči v desno zgornjo okončino. Tudi govor je bil izboljšan. Občasno bruhanje je povezovala z jemanjem tarčne terapije.

Naslednja kontrola je predvidena v mesecu marcu, takrat bo opravila tudi kontrolni MRI glave s KS.

3. Zaključek

Pri naši bolnici nismo dokazali progressa bolezni, nevrolško poslabšanje je bilo najverjetneje posledica radionekroze. Ob antiedematozni terapiji se je področje suspektno za radionekrozo postopoma zmanjšalo, s čimer se je zmanjšala tudi bolničina nevrolška simptomatika.

Obravnava melanomskih bolnikov z metastazami v ČŽS mora nujno potekati multidisciplinarno. Po multimodalnem zdravljenju metastaz ob povečanju mase, moramo diferencialno diagnostično pomisliti tudi na možnost psevdoprogressa v obliki radionekroze.

Varnost kombiniranja sistemske terapije (imunoterapije ali tarčne terapije) in radioterapije ni še dodobra raziskana. Pogostejši pojav radionekroze, ki se ga beleži v zadnjih letih, je lahko odraz daljših preživetij melanomskih bolnikov z možganskimi zasevki ali pa višji nagnjenostji k razvoju radionekroze pri bolnikih, ki so prejeli imunoterapijo ob ali pred obsevanjem. Nevrolški simptomi ob radionekrozi in potreba po dolgotrajni terapiji z glukokortikoidi so lahko indikacija za kirurško zdravljenje.

Viri

- Gutzmer R. et al. Melanoma brain metastases – interdisciplinary management recommendations 2020; Cancer treatment Reviews 89 (2020).
- Wilson T.G.; Winter H., Taylor H., Herbert C. Treating brain metastases in melanoma: What is the optimal CNS directed and systemic management? Journal of radiosurgery and SBRT, Vol 7, pp 279-285 (2021).