

## Zdravljenje malignega melanoma z imunoterapijo – prikaz primera

### Treatment of malignant melanoma with immunotherapy – case report

Alja Drobnič, Marko Boc

#### Povzetek

Zdravljenje malignega melanoma z imunoterapijo je pomembno izboljšalo preživetje bolnikov. Pri tem se srečujemo z atipičnimi odzivi na zdravljenje, ki ob zdravljenju s kemoterapijo in tarčnimi zdravili niso bili opisani. Za psevdoprogres gre, ko pri zdravljenju pride sprva do videza napredovanja bolezni, ki mu nato sledi dober odgovor na zdravljenje. V nadaljevanju je opisan primer bolnika, pri katerem je prišlo do psevdoprograsa ob kombinirani imunoterapiji z ipilimumabom in nivolumabom.

**Ključne besede:** melanom, imunoterapija, psevdoprogres

#### Uvod

Zdravljenje z imunoterapijo je močno spremenilo potek zdravljenja in pomembno izboljšalo preživetje bolnikov z malignim melanomom. Zaradi drugačnega delovanja imunoterapije v primerjavi s kemoterapijo in tarčnimi zdravili, opazamo tudi drugačne odzive na zdravljenje, ki jih prej nismo videli, kot je na primer psevdoprogres. Za psevdoprogres gre, ko pri zdravljenju pride sprva do napredovanja bolezni s povečanjem lezij ali izgledom nastanka novih lezij, ki mu nato sledi dober odgovor na zdravljenje. Med možnimi razlagami tega vzorca sta nadaljnja rast tumorja dokler ne pride do zadostnega protitumorskega imunskega odziva in prehodna infiltracija tumorskega tkiva z imunskoceličnimi infiltrati, kar daje lažen videz povečanja tumorske mase. Pri večini bolnikov, pri katerih pride do prograsa bolezni po uvedbi zdravljenja, gre za dejanski progres, saj do psevdoprograsa pride v do 10%. Izziv ostaja opredelitev kazalcev, s katerimi bi lahko ločili psevdoprogres od dejanskega prograsa (1, 2).

#### Prikaz primera

52-letni bolnik je imel decembra 2019 narejeno ekscizijo melanoma skalpa okcipitalno (stadij T3a, Breslow 3,1 mm, Clark V, brez ulceracije ali satelitskih mikroinfiltratov). Januarja 2020 je imel narejeno reekscizijo ležišča primarnega tumorja in biopsijo varovalne bezgavke. V patohistološkem izvidu so opisali mikrosatelit v reeksciziji in zasevka v varovalnih bezgavkah okcipitalno in za desnim ušesom (2,5 in 3 mm), zato je bolnik opravil PET CT, kjer so opisali močno aktivno bezgavko med mišicami vratu v globini pooperativnih sprememb, znakov za oddaljeni razsoj bolezni pa ni bilo videti. Marca 2020 je imel narejeno posterolateralno vratno disekcijo, pozitivnih je bilo 5/47 odstranjenih bezgavk, skupno torej 7/49. Molekularna diagnostika je pokazala, da je prisotna BRAF V600E mutacija. Po sklepu konzilija je aprila začel z obsevanjem in dopolnilnim sistemskim zdravljenjem z imunoterapijo z nivolumabom.

Dermatolog je na kontrolnem pregledu ob brazgotini opazil dve vijolični papuli, s citološki punkcijo smo potrdili, da gre za in-transit zasevka. Le-ta sta se postopno povečevala, zato je kirurginja predpisala še dodatek kreme z imikimodom (Aldara). Kljub temu so se pojavili novi in-transit zasevki v predelu skalpa in vratu desno. Kontrolni PET CT septembra 2020 je pokazal omenjene spremembe, ki so bile vidne že s prostim očesom ter 1,3 cm veliko fokalno patološko kopičenje v 8. rebro desno, močno sumljivo za zasevek. Zaradi napredovanja bolezni ob imunoterapiji, smo se odločili za zdravljenje z BRAF in MEK inhibitorji, dabrafenibom (150 mg na 12 ur) in trametinibom (2 mg na dan) ter elektrokemoterapijo za lokalno kontrolo bolezni. Ob uvedbi tarčnega zdravljenja je imel bolnik povišano telesno temperaturo, v laboratorijskih izvidih smo beležili porast LDH in transaminaz do 3x nad normalo. Zdravljenje smo začasno prekinili in prilagodili preostalo terapijo zaradi možnosti interakcij med zdravili. Izključili smo virusni hepatitis in razsoj bolezni v trebuhu z UZ. Transaminaze in LDH so postopno upadli, tako da smo ponovno uvedli dabrafenib, sprva v prilagojenem odmerku, ter nato še trametinib. Odgovor na elektrokemoterapijo je bil zelo dober, vendar so

nato nastopile težave s celjenjem ran, razvila se je nekroza kože desno okcipitalno in retroavrikularno. Z rednimi prevezami so uspeli retroavrikularno vzgojiti sveže granulacije in dosegli celjenje rane, okcipitalno pa je nastal krater nekrotične kože z eksponiranim periostom. Kirurgi so se marca 2021 odločili za kritje kostnega defekta z režnjem periosta in galea aponevrotike ter kritje obeh defektov s kožnim presadkom delne debeline, vendar poseg ni bil uspešen, reženj je odmrl. Kljub rednim nekrektozijam in zdravljenju z VAC (Vacuum Assisted Closure) se rana ni zacelila, zato so julija 2021 defekt ponovno krili s kožnim presadkom. Po drugem posegu se je rana primerno zacelila, reženj je v celoti viabilen. Kontrolni PET CT so bili brez znakov za napredovanje bolezni.

Novembra 2021 je bolnik v predelu desne parotide in submandibularno zatipal zatrdlini, citopatološki izvid punkcije je potrdil, da gre za zasevka malignega melanoma. PET CT je pokazal številne nove zasevke desno na vratu, desno aksilarno in v jetrih, sumljivo za zasevke tudi levo aksilarno in paratrahealno. Ob tem smo v laboratorijskih izvidih beležili porast tumorskega markerja S-100 in LDH ter klinično poslabšanje z oteklino vratu obojestransko. Uvedli smo deksametazon 8 mg dnevno in začeli zdravljenje s kombinirano imunoterapijo z ipilimumabom in nivolumabom. Ob tem je sprva prišlo do poslabšanja stanja s povečanjem oteklina vratu in obraza ter upadom splošne zmogljivosti, v ambulanto so ga pripeljali na sedečem vozičku. Tudi laboratorijski izvidi so kazali na napredovanje bolezni, močno so porasli LDH, S-100 in CRP, poslabšali sta se ledvična in jetrna funkcija. Po drugi aplikaciji se je nato stanje močno izboljšalo, oteklina vratu in obraza se je zmanjšala, znova je bil samostojno pokreten, laboratorijski izvidi so se skoraj normalizirali. Postopoma je opustil deksametazon, ob tem ni imel težav. Skupno je prejel 4 aplikacije kombinirane imunoterapije, nato pa je nadaljeval zdravljenje z imunoterapijo z nivolumabom.

## Zaključek

Pri zdravljenju malignega melanoma z imunoterapijo opazamo atipične odzive na zdravljenje, ki jih prej nismo srečali. Pri psevdoprogresu gre za prehodno poslabšanje stanja s povečanjem obstoječih lezij ali izgledom nastanka novih lezij, ki mu nato sledi dober odgovor na zdravljenje. Opisan je klinični primer bolnika z malignim melanomom, pri katerem je prišlo do psevdoprogresa ob zdravljenju s kombinirano imunoterapijo.

## Literatura

1. Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, Kato S, Servois V, Kurzrock R, Goel S, Bedard P, Le Tourneau C. Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol.* 2019 Mar 1;30(3):385-396. doi: 10.1093/annonc/mdz003. PMID: 30657859.
2. Jia W, Gao Q, Han A, Zhu H, Yu J. The potential mechanism, recognition and clinical significance of tumor pseudoprogression after immunotherapy. *Cancer Biol Med.* 2019 Nov;16(4):655-670. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0144. PMID: 31908886; PMCID: PMC6936240.