

## Melanom v perinatalnem obdobju – prikaz primera

### Melanoma in perinatal period – case report

Ana Erman, Marija Ignjatović

#### Povzetek

Incidenca malignega melanoma globalno narašča, pogosto je diagnosticiran v perinatalnem obdobju. Mehanizmi kancerogeneze melanoma med nosečnostjo so še neraziskani in vključujejo pospešeno limfangiogenezo, višje ravni rastnih faktorjev, hormonskih dejavnikov in pojav imunske tolerance. Zdravljenje nosečnic z metastatskim melanomom zahteva multidisciplinarni pristop. V nadaljevanju je opisan klinični primer bolnice z metastatskim melanomom v petem mesecu nosečnosti, ki je po porodu z urgentnim carskim rezom v 32. tednu nosečnosti prejela tarčno terapijo z BRAF/MEK inhibitorji.

**Ključne besede:** melanom, nosečnost, perinatalno obdobje, sistemsko zdravljenje

#### Uvod

Maligni melanom je eden izmed najpogostejših vrst raka, ki so diagnosticirani med nosečnostjo ali v poporodnem obdobju (1). Podatki kažejo, da je ena tretjina žensk z diagnozo melanoma v rodni dobi. Mehanizmi, ki bi lahko vplivali na pojav melanoma v nosečnosti so še neraziskani, pojavlja se vprašanje vpliva pospešene limfangiogeneze, višje ravni rastnih faktorjev, hormonskih dejavnikov in imunske tolerance na kancerogenezo melanoma v nosečnosti (2).

Obravnavanje nosečih bolnic z verificiranim metastatskim malignim melanomom zahteva multidisciplinarni pristop. Sistemsko zdravljenje vključuje BRAF/MEK zaviralce in imunoterapijo z zaviralci kontrolnih točk. Dabrafenib je teratogen in kontraindiciran v nosečnosti. Ipilimumab je povezan z višjim tveganjem za splav, mrtvorojenost in prezgodnji porod. Prav tako so med nosečnostjo kontraindicirani Dakarbazin, Ciklofosfamid in Interferon alfa. (2).

#### Prikaz primera

25-letna bolnica v petem mesecu nosečnosti, ki je imela pred enim letom opravljeno ekscizijo melanoma na hrbtu (stadij T1, Breslow 0,45, Clark II, brez ulceracije, mitoz in satelitske mikroinfiltracije) je marca leta 2018 zatipala povečano bezgavko levo ingvinalno. Ultrazvočno vodena citološka punkcija je potrdila zasevek melanoma. Po opravljeni slikovni diagnostiki s PET CT, kjer je bil izključen razsoj bolezni, je bila v aprilu opravljena leva ingvinalna disekcija z limfadenektomijo. Po uspešnem okrevanju in postoperativnem obdobju je bila junija zaradi hude lumbalgije hospitalizirana v porodnišnici, opravljena je bila citološka punkcija spremembe v desni dojki, ki je potrdila metastazo melanoma. Dokumentacija je bila predstavljena na multidisciplinarnem melanomskem konziliju. Po sklepu konzilija je bila opravljena dodatna diagnostika. MR hrbtenice je pokazal številne metastaze premera do 2,5 cm, brez patoloških zlomov. Na MR glave ni bilo znakov za oddaljene zasevke. Ultrazvok trebuha je pokazal povečana jetra s številnimi delno nekrotičnimi zasevki z največjim premerom do 13 cm. Opravljena molekularna diagnostika je potrdila prisotno BRAF V600 mutacijo. V 32. tednu nosečnosti je bil umetno sprožen porod s carskim rezom.

V začetku julija 2018, devet dni po porodu, je bila pregledana na Onkološkem Inštitutu Ljubljana za pričetek specifičnega onkološkega zdravljenja. Postoperativno obdobje je prenašala brez večjih komplikacij, stanje zmogljivosti ob takratnem pregledu je bilo ocenjeno na 1, v laboratorijskih izvidih so bili pristoni levkocitoza, patološki hepatogram, povišani dušični retenti in povišan LDH. Pričela je s sistemskim zdravljenjem z BRAF/MEK inhibitorji Vemurafenib 240 mg., 4 tbl/12 ur vsak dan in Cobimetinib 20 mg, 3 tbl/24 ur tri tedne.

Štiri dni po pričetku zdravljenja z BRAF/MEK inhibitorji je bila premeščena iz porodnišnice na intenzivni oddelek Onkološkega inštituta zaradi nepojasnjene anemije s Hb 78 g/L in neobvladljivih bolečin v abdomnu kljub intravenski in subkutani analgeziji preko elastomerske črpalke. Z opravljeno slikovno diagnostiko je bil potrjen razsoj boleznih v jetrih, bazalnih delih pljuč, kosteh, karcinoma peritoneja in plevre. Opravljene preiskave so pokazale intraabdominalno krvavitev iz nekrotične metastaze v jetrih in patološko frakturo vretenca Th10, zaradi česar je bila paliativno obsevana. Zaradi aktivne krvavitve je bilo prehodno prekinjeno zdravljenje z MEK inhibitorjem, ki je bil ponovno uveden po umiritvi krvavitve v trebušno steno. Ob porastu vnetnih parametrov in sumu na okužbo v predelu mehkih levo ingvinalno je prejela širokospektralni intravenski antibiotik.

Po štirih tednih od uvedbe tarčnega zdravljenja in pred odpustom iz bolnice je bila opravljena slikovna diagnostika, ki je potrdila stagnacijo boleznih v pljučih, kosteh in dojki ter progres v abdomnu. Ker je šlo za klinično izboljšanje in ker je od začetka specifičnega zdravljenja minil zgolj mesec dni, je nadaljevala s tarčno terapijo z BRAF/MEK inhibitorji.

V sredini meseca avgusta, po dveh tednih od odpusta, je bila ponovno hospitalizirana zaradi poslabšanja stanja. Šlo je za neobvladljivo bolečino v trebuhu, slabost in bruhanje, anoreksijo, hudo otekanje v spodnje okončine in sum na vnetje v področju brazgotine po carskem rezu. Stanje zmogljivosti je bilo ocenjeno na 3-4. Specifično onkološko zdravljenje je bilo zaključeno. Po izključitvi ileusa smo pričeli z intenzivnim urejanjem podporne terapije, vendar je v koncu meseca avgusta pričakovano umrla.

2017	Pomlad 2018	Junij 2018	Julij 2018	Avgust 2018
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ekscizija melanoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leva ingvinalna limfadenektomija</li> <li>• PET CT: 0</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Razsoj: pljuča, dojka, skelet, peritonej in plevra</li> <li>• Uvedba BRAF/MEK</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Th10 patološki zlom</li> <li>• Hematom trebušne stene</li> <li>• Prehodno STOP BRAF/MEK</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exitus</li> </ul>

Slika 1: Časovnica

## Zaključek

Maligni melanom je pogosta vrsta raka, katere incidenca globalno narašča in je pogosto diagnosticirana med nosečnostjo. Mehanizmi kancerogeneze melanoma med nosečnostjo so še neraziskani. Zdravljenje nosečnic z metastatskim melanomom zahteva multidisciplinarni pristop. Opisan je klinični primer bolnice z metastatskim melanomom v petem mesecu nosečnosti, ki je po porodu z urgentnim carskim rezom pričela s tarčnim zdravljenjem z BRAF/MEK inhibitorji.

## Literatura

1. Martínez-Campayo N, Parabela de la Morena S, Pérttega-Díaz S, Iglesias Pena L, Vihinen P, Mattila K, Lens MB, Tejera-Vaquerizo A, Fonseca E. Survival of Women Previously Diagnosed of Melanoma with Subsequent Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis and a Single-Center Experience. *J Clin Med.* 2021 Dec 24;11(1):83. doi: 10.3390/jcm11010083. PMID: 35011822; PMCID: PMC8745217.
2. Still R, Brennecke S. Melanoma in pregnancy. *Obstet Med.* 2017 Sep;10(3):107-112. doi: 10.1177/1753495X17695001. Epub 2017 Mar 20. PMID: 29051777; PMCID: PMC5637994.