

KLINIČNI PRIMER: KOŽNI MELANOM

Ana Erman, dr. med., in prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Predstavljen je klinični primer bolnika z metastatskim kožnim melanomom, pri katerem smo s kombinacijo sistemskega zdravljenja z imunoterapijo in lokalnimi metodami zdravljenja dosegli večletni nadzor nad boleznijo.

Uvod

Bolniki z metastatskim melanomom so imeli pred dobo tarčnega zdravljenja in imunoterapije slabo prognozo s srednjim preživetjem med 6 do 9 mesecev. Z novjšimi metodami zdravljenja dosegamo tudi večletna preživetja, pri nekaterih bolnikih pride do kompletne remisije bolezni. S priključitvijo lokalnih metod zdravljenja s sinergističnim delovanjem, kot sta radioterapija in elektrokemoterapija, dosegamo še boljše rezultate.

Klinični primer

V januarju 2020 je bila na konziliju za maligne melanome predstavljena dokumentacija 55-letnega gospoda s prvim razsojem kožnega melanoma. V oktobru 2015 je opravil ekscizijo spremembe na hrbtu, histološko je šlo za melanom, Clark II, Breslow 0,9 mm, število mitoz 1–2 na mm², brez natančne ocene ulceracije zaradi poškodovanih robov, izrezan v zdravo. Indicirana je bila reekscizija in biopsija sentinel bezgavke, kar je bolnik zavrnil. Po prostem intervalu petih let je bolnik zatipal spremembo na vratu, napravljena je bila aspiracijska biopsija, citološko pa potrjen zasevek melanoma. Molekularno testiranje je potrdilo, da tumor nima mutacij v genih *BRAF*, *KIT* in *NRAS*, zamejitvene preiskave s CT vratu, prsnega koša in trebušne votline so pokazale konglomerat patoloških bezgavk na vratu desno, patološke bezgavke na vratu levo in v levi aksili, infiltrat ob zgornjem robu aortnega loka, patološko bezgavko subkarinalno, infiltrat v mehkih tkivih prsne stene spredaj

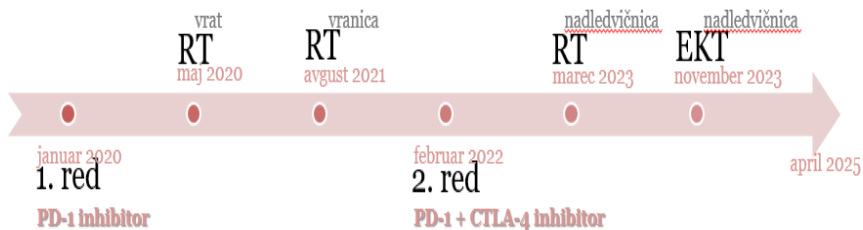
ter suspekten infiltrat v maščevju mezorektalno. Poleg opisanega sta bili na CT vidni difuzna parenhimska jetrna okvara in splenomegalija.

Ob prvem pregledu v ambulantni internisti onkologa konec januarja 2020 bolnik ni imel težav s počutjem, klinično je bila tipna masa na vratu levo premera 12 cm, v laboratorijskih izvidih pomembnejših odstopanj, razen povišanega označevalca S-100, ni bilo. Bil je zdrav, brez pridruženih bolezni in redne terapije, z negativno družinsko anamnezo za rakava obolenja. Pričeli smo s prvim redom sistemskega zdravljenja, PD-1 inhibitorjem. Prva CT evaluacija v aprilu 2020 je prikazala večje breme bolezni, progres konglomerata bezgavk na vratu levo, na novo povečane bezgavke v hilusu, drobne suspektne spremembe v pljučih in hipodenzno lezijo v jetrih. Zaradi možnosti psevdoprograsa smo evaluacijo ponovili junija 2020, dosežena je bila stagnacija bolezni. V vmesnem času je imel paliativno obsevanje paketa bezgavk na vratu levo (6 x 6 Gy) ter v avgustu 2021 ob izoliranem progresu zasevka v spodnjem polu vranice paliativno obsevanje vranice (6 x 6 Gy). V obeh primerih je prišlo tako do kliničnega kot tudi slikovnega regresa lezij v obsevanih področjih.

Februarja 2022 je prišlo do kliničnega poslabšanja z eksulceracijo lezije na vratu levo, ob tem je porastel tumorski označevalec S-100, slikovne preiskave so potrdile stagnacijo bolezni. Zaradi kliničnega suma na napredovanje bolezni smo pričeli z drugim redom zdravljenja, kombinirano imunoterapijo (4 aplikacije PD-1 inhibitor + CLTA-4 inhibitor, nato vzdrževalno zdravljenje s PD-1 inhibitorjem v monoterapiji). Dosegli smo najboljši odziv, delni regres bolezni, predvsem zmanjšanje tumorske formacije levo na vratu. CT evaluacija marca 2023 je pokazala mešan odgovor, s povečanjem zasevka v levi nadledvičnici, ki je bil ponovno paliativno obsevan (5 x 4 Gy), vendar je kontrolno slikanje avgusta 2023 potrdilo nadaljnjo rast omenjenega zasevka.

Pri bolniku smo septembra 2023 ponovili citološko punkcijo patološke bezgavke v levi aksili za namen ponovnega določanja molekularnih tarč. Tumor je bil še vedno brez mutacije genov *BRAF*, *NRAS* in *c-KIT*. Po sklepu multidisciplinarnega konzilija je bila glede na dobro stanje zmogljivosti in motiviranost bolnika predlagana možnost lokalnega zdravljenja zasevka v levi nadledvičnici z elektrokemoterapijo (EKT), ki je bila izvedena novembra 2023.

Kontrolne slikovne preiskave do marca 2025 kažejo na stagnacijo bolezni; bolnik pa ostaja polno zmogljiv. Med avtoimunskimi neželenimi učinki beležimo vitiligo.



Slika 1 Časovnica zdravljenja

Zaključek

Pri bolnikih z metastatskim kožnim melanomom brez mutacije gena BRAF so možnosti sistemskega zdravljenja omejene. V klinični praksi lahko v primeru oligoprograsa bolezni sistemsko zdravljenje dopolnimo z lokalnimi metodami zdravljenja, ki sinergistično ojačajo delovanje imunoterapije na rezistentnih mestih. Cilj takšnega pristopa je podaljšanje časa do napredovanja bolezni ter s tem možnosti za uvedbo morebitnih novih oblik zdravljenja ali ponovno uvedbo že uporabljenih zdravljenj.

Literatura

1. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, et. al.; CheckMate 067 Investigators. Final, 10-Year Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2025 Jan 2;392(1):11-22.
2. Hadzialjevic B, Omerzel M, Trotosek B, Cemazar M, Jesenko T, Sersa G, Djokic M. Electrochemotherapy combined with immunotherapy - a promising potential in the treatment of cancer.
3. Kalbasi A, June CH, Haas N, Vapiwala N. Radiation and immunotherapy: a synergistic combination. J Clin Invest. 2013 Jul;123(7):2756-63.