

Prezentare de caz

MELANOMUL MALIGN. NOI STRATEGII TERAPEUTICE

Adela Calancea¹, Teodora Alexa-Stratulat², Alexandru Hordilă³, Lucian Miron⁴

1 - Spitalul Municipal Sfinții Doctori Cosma și Damian Rădăuți

1, 2, 3, 4 - Clinica de Oncologie Medicală

Institutul Regional de Oncologie Iași,

2, 4 - Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”-Iași

Rezumat

Melanomul malign cutanat (MMC) este neoplazia cea mai severă a pielii; apare prin transformarea malignă a melanocitelor, celule de origine neuroectodermică ce sintetizează pigmentul melanină. Frecvența MMC este în creștere, mai ales la rasa albă. Incidența crescută în ultimele decade se datorează expunerii mai intense la radiații ultraviolete tip B (RUV-B). Arsenalul terapeutic al MMC este relativ redus, cuprinzând chimioterapice de tipul agenților alkilanți (Dacarbazina), nitrozuree, alcaloizi de vinca și, relativ recent, imunoterapie sau terapie moleculară țintită. **Prezentare de caz:** Pacienta FN, 38 ani, diagnosticată cu melanom malign cutanat regiune abdominală operată în decembrie 2014, se adresează în august 2015 Clinicii de Oncologie IRO pentru decizie terapeutică în contextul progresiei clinice și imagistice (leziuni secundare pulmonare, hepatice, subcutanate) a bolii. S-a inițiat chimioterapie cu Dacarbazină 1000mg/mp. După 6 cure de chimioterapie, se înregistrează progresia clinică a afecțiunii oncologice prin creșterea dimensională a nodulilor subcutanați și a leziunilor secundare viscerale. În februarie 2016, ulterior aprobării acestei molecule în România, se inițiază tratament cu Dabrafenib 300mg/zi. După 2 luni de tratament se constată o scădere semnificativă a leziunilor secundare viscerale și subcutanate, dar evoluția este grevată de apariția metastazelor osoase simptomatice. **Rezultate:** Pacienta a avut un răspuns rapid și semnificativ la tratamentul molecular, dar a decedat la scurt timp după efectuarea radioterapiei în scop antalgic. **Discuții:** Deși melanomul malign cutanat metastatic este în continuare o patologie incurabilă, cu o rată de supraviețuire redusă, este posibil ca prognosticul pacientei să fi fost împietat de inițierea tardivă a terapiei moleculare țintite. **Concluzii:** Melanomul malign cutanat rămâne una din marile provocări ale oncologiei, noile terapii urmând încă să-și dovedească eficiența pe termen lung. **Cuvinte cheie:** Melanom malign, Chimioterapie, Dabrafenib, Mutații BRAF.

Introducere

Melanomul malign cutanat (MMC) este neoplazia cea mai severă a pielii; apare prin transformarea malignă a melanocitelor, celule de origine neuroectodermică ce sintetizează pigmentul melanină (1). Frecvența MMC este în creștere, mai ales la rasa albă.

Incidența brută a MMC este relativ redusă, dar în continuă creștere. În Uniunea Europeană survin 10 cazuri/100.000 locuitori/an, iar în S.U.A. sunt

diagnosticate anual 55.100 cazuri noi (10/100.000 locuitori/an – al 6-lea cancer ca frecvență). Australia prezintă rata cea mai crescută a incidenței MMC pe glob (17 cazuri/100.000 locuitori/an). Incidența crescută în ultimele decade se datorează expunerii mai intense la radiații ultraviolete tip B (RUV-B) (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Arsenalul terapeutic al MMC este relativ redus, cuprinzând chimioterapice de tipul agenților alkilanți (Dacarbazina), nitrozuree, alcaloizi de vinca și, relativ recent și pentru melanomul malign metastatic, imunoterapie sau terapie moleculară țintită (7, 8, 9, 10).

* Adresă corespondență autor: Dr. Adela Calancea, MD, Spitalul Municipal Sfinții Doctori Cosma și Damian Rădăuți,
E-mail: ada_med88@yahoo.com

Ipilimumab este un anticorp care activează sistemul imun pentru a luptă împotriva celulelor melanice prin inhibarea antigenului 4 asociat limfocitelor T citotoxice (CTLA-4) care joacă un rol critic în reglarea răspunsului imun natural. Blocarea CTLA-4 stimulează sistemul imun să distrugă melanocitul malign (8, 9).

Dabrafenib țintește mutația V600E a genei BRAF la pacienții cu melanom malign metastatic care prezintă acest tip de mutație (40-60%) care nu apare în celulele normale. Pacienții cu melanom malign metastatic cu mutația identificată la acest nivel prezintă o supraviețuire generală de 84% la cei tratați cu dabrafenib față de 64% la cei tratați cu dacarbazină (8, 9, 10).

Prezentare de caz

Pacienta FN, 38 ani, diagnosticată cu melanom malign cutanat regiune abdominală operată în decembrie 2014, se adresează în august 2015 Clinicii de Oncologie IRO pentru decizie terapeutică în contextul progresiei clinice și imagistice (leziuni secundare pulmonare, hepatice, subcutanate) a bolii.

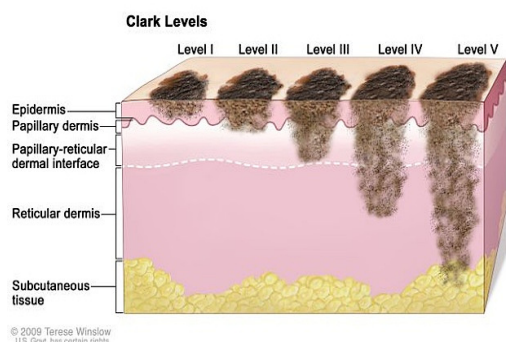


Figura 1. Nivelul Clark de profunzime a melanomului malign.

Decembrie 2014: diagnostic: Melanom malign perete abdominal operat, cu rezultat anatomo-patologic- melanom malign nodular, pigmentat, ulcerat, infiltrativ până la nivelul hipodermului, pT4bNxL0V0Pn0, Nivel Clark V, indice Breslow-19mm. S-a efectuat evaluarea statusului BRAF, cu detectarea mutației activatoare pV600E.

Iulie 2015: Pacienta efectuează examen CT, decelându-se:

- metastaze pulmonare bilaterale, cu diametrul de 1-2cm;
- metastaze hepatice bilobare, cea mai mare de 2/3cm in segmentul VIII;

În august 2015, la momentul adresării în IRO Iași, pacienta prezenta clinic numeroase metastaze subcutanate la nivel toracic și abdominal anterior,

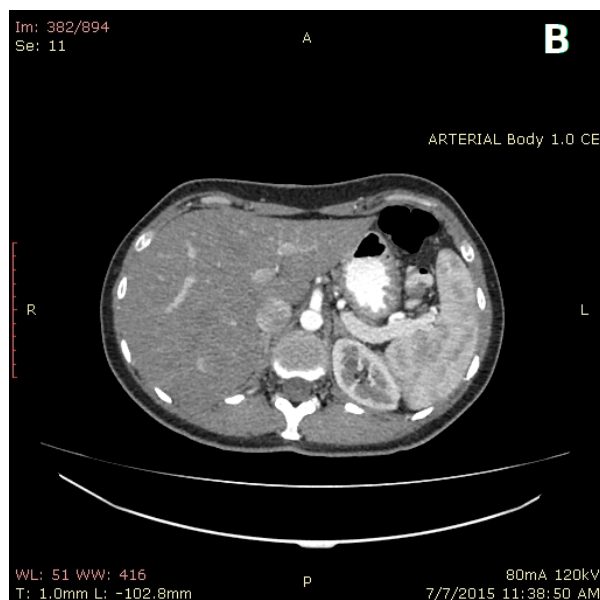
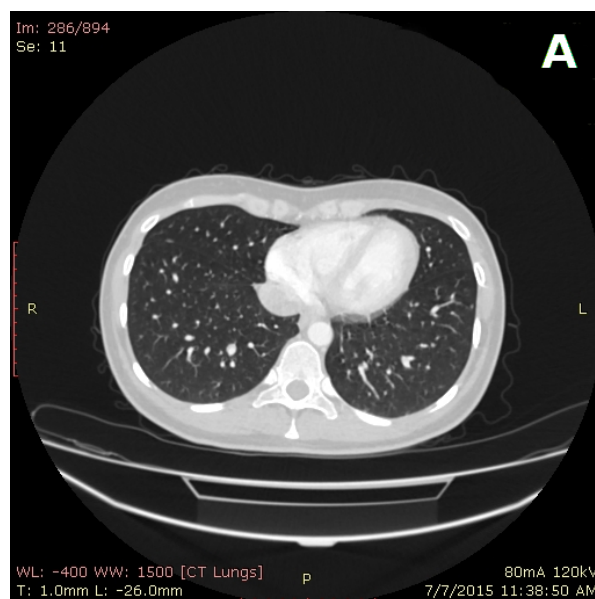


Figura 2. Aspectul imagistic în iulie 2015. A – metastaze pulmonare bilaterale; B – mestaze hepatice bilobare

cu diametrul de 1-2 cm și noduli subcutanați, de consistență dură, immobili pe planurile profunde, cu diametrul de 1-2 cm la nivel abdominal și toracic anterior (figura 3).

De asemenea, se remarcă prezența unor blocuri adenoaplice axilare bilateral, cu diametrul de 3/3/3 cm în dreapta și 2/2/3 cm în stânga. S-a inițiat chimioterapie cu Dacarbazină 1.000mg/mp la 3 săptămâni. După 6 cure de chimioterapie, se înregistrează progresia clinică a bolii. În februarie 2016, imediat ce terapia moleculară țintită cu Dabrafenib a devenit disponibilă în România, s-a inițiat tratament cu aceasta în doză de 300mg/zi.

Rezultate

După 2 luni de tratament se constată o scădere semnificativă a leziunilor secundare viscerale



Figura 3. Aspectul clinic în februarie 2016: Metastaze cutanate.



Figura 4. Aspectul clinic în aprilie 2016: Metastaze cutanate în remisie sub tratament.

și subcutanate (figura 4).

În aprilie 2016, la momentul adresării pentru continuarea tratamentului, pacienta acuză dureri lombare de intensitate mare, 8/10 pe scala analog-vizuală. Radiografia de coloană obiectivează un aspect neomogen al corpurilor vertebrale lombari cu tasarea anterioară a corpului vertebral L2 aproximativ 30%. Observație: **MTS osoase cu structură mixtă**. S-a efectuat radioterapie în scop analgic, dar pacienta decedează în mai 2016 la domiciliu.

Discuții

Datele din literatură arată că supraviețuirea mediană globală în melanomul malign cutanat este în jur de 55% la 5 ani și de 45% la 10 ani. Supraviețuirea medie a pacienților cu metastaze

cutanate de MMC este de 7 luni, și numai 25% din acești pacienți supraviețuiesc 1 an; pacienții cu determinări cerebrale, hepatice și osoase supraviețuiesc în medie 2-6 luni (supraviețuire la 1 an 8-12%), iar supraviețuirea mediană a celor cu metastaze leptomeningiene este de 5-16 săptămâni (5,6,7). Supraviețuirea la 1 an este clar corelată cu numărul de sedii metastatice (36% pentru un singur sediu, 13% pentru două și practic nulă la pacienții cu trei sedii interesate).

În cazul prezentat, supraviețuirea de la momentul diagnosticului a fost de 17 luni și de 9 luni de la momentul decelării determinărilor secundare viscerale multiple. Supraviețuirea cu 3 luni în plus față de media de 2-6 luni a pacienților cu determinări hepatice și osoase se datorează, cel mai probabil, terapiei moleculare țintite.

Chiar dacă pacientei i s-a evaluat statusul BRAF, decelându-se mutația V600E încă din de-

cembrie 2014, de la momentul diagnosticului, indisponibilitatea terapiei moleculare țintite pentru melanomul malign în România a dus la temporizarea inițierii tratamentului și implicit la împietirea prognosticului.

Concluzii

Melanomul malign tinde să părăsească renumele de „cenușăreasă” a oncologiei odată cu apariția și introducerea în clinică de noi terapii moleculare și imunoterapii deși continuă să reprezinte o preocupare importantă pentru cercetarea biologică și clinică.

Bibliografie

1. De Vita, Hellman, and Rosenberg's- „Principles and Practice of Oncology, 10th edition”.
2. Albertini MR, Longley J, Harary PM, et al. Cutaneous melanoma. În: Chang AE, Ganz PA, Hayes DF, eds. *Oncology - an evidence based approach*. New York: Springer, 2006:1073-1092.
3. Burmeister BH, Smithers BM, Poulsen MG. *Skin and melanoma cancer*. În: Pollock RE, ed. *UICC Manual of oncology*. 7th ed. New York: Wiley & Sons, 1999:325-340.
4. Marchesi L, Sena P, Berti EF. *Carcinomi cutanei*. În: Bonadonna G, ed. *Oncologia medica*, 7ma ed. Milano: Masson, 2003:741-750.
5. Hegge PU, Gause B. *Skin cancers and melanoma*. În: Abraham J, Allegra CJ, Gulley J, eds. *Bethesda handbook of clinical oncology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005:2,83-307.
6. Wagner WR Jr, Casciato DA. *Skin cancers*. În: Casciato DA, ed. *Manual of clinical oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004:355-358.
7. Jost L. *Cutaneous malignant melanoma: ESMO Minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol* 2007; 18 (suppl. 2):ii71-ii73.
8. Payne A. *Skin cancers*. In: Cassidy J, Bissett D, Obe AJS, eds. *Oxford Handbook of oncology*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press 2010:460.
9. Jost LM, Jelic S, Purkalne G. *ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cutaneous malignant melanoma*. *Ann Oncol* 2005; 16(suppl 1):i66-i68.
10. Sabel SM, Sondak VK. *Malignant melanoma: current state of primary and adjuvant treatment*. *Cancer Future*, 2004;3:76-82.