

**Klinični primer bolnika z *BRAF* V600 mutiranim, mejno resektabilnim kožnim melanomom in KLL****Clinical case of a patient with *BRAF* V600 mutant borderline resectable cutaneous melanoma and CLL**

Karla Berlec, Nežka Hribernik

**Povzetek**

Na področju radikalnega zdravljenja kožnega melanoma, je poleg kirurškega zdravljenja, indicirano adjuvantno sistemsko zdravljenje s tarčno terapijo ali imunoterapijo z zaviralci imunskih kontrolnih točk. V primeru mejno resektabilne bolezni, se pogosto odločamo za predoperativno sistemsko zdravljenje. V prispevku je opisano multidisciplinarno zdravljenje bolnika s kronično limfocitno levkemijo in obsežnim mejno resektabilnim zasevkom melanoma aksilarnih bezgavk.

**Ključne besede:** melanom, *BRAF* mutacija, kronična limfocitna levkemija, predoperativno sistemsko zdravljenje, zaviralci imunskih kontrolnih točk

**Uvod**

Sistemsko zdravljenje bolnikov s kožnim melanomom se je v zadnjih letih močno spremenilo. V sklopu radikalnega zdravljenja je sedaj za bolnike s kožnim melanomom stadija III, po kirurški resekciji, indicirano enoletno pooperativno zdravljenje s tarčno terapijo ali imunoterapijo z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT). V Sloveniji je to že del standardnega zdravljenja. Točna vloga predoperativne sistemske terapije je še vedno stvar kliničnih raziskav. Zaenkrat je svetovana pri mejno resektabilnih oblikah melanoma, ko vemo, da z resekcijo ne bomo dosegli radikalnosti. Klinični primer prikazuje multidisciplinarno zdravljenje takega bolnika.

**Prikaz primera**

58. letni bivši igralec hokeja, je imel v regionalni zdravstveni ustanovi, v aprilu 2019 napravljeno ekscizijo kožne spremembe na hrbtu. Patohistološko je bil potrjen kožni melanom, stadija pT3a (Breslow 3.5 mm, Clark IV, brez ulceracije). Dokumentacija na melanomski konzilij Onkološkega inštituta Ljubljana (OI LJ) ni bila poslana, reekscizija in biopsija varovalne bezgavke nista bili napravljeni. Kasnejših kontrol pri dermatologu ni opravljal. Bolnik je imel več pridruženih obolenj, arterijsko hipertenzijo, sladkorno bolezen na peroralni terapiji, kronično ledvično popuščanje, putiko, zvišan holesterol, stanje po operaciji anevrizme arterije femoralis superior in arterije popliteae. Od leta 2006 je imel znano kronično limfocitno levkemijo (KLL), zaradi katere specifičnega zdravljenja še ni potreboval.

V avgustu 2020 je začel opazovati postopno rast bezgavk v levi aksili. Novembra 2020 na redni kontroli zaradi KLL je hematolog ugotavljal dve povečani bezgavki: 2 cm veliko submandibularno bezgavko in 5 cm veliko bezgavko v levi aksili. Laboratorijsko je bila prisotno zvišana vrednost levkocitov  $57 \times 10^9/L$  na račun zvišanih limfocitov  $42 \times 10^9/L$ , B simptomi niso bili prisotni. Glede na stabilno krvno sliko in samo dve prizadeti regiji bezgavk specifično zdravljenje KLL ni bilo indicirano. Na ponovni kontroli pri hematologu v decembru 2020 pa je specialist posumil na možnost druge etiologije povečane bezgavke v aksili, ob ponovnem pregledu dokumentacije je namreč naletel na podatek o eksciziji kožnega melanoma v preteklosti. Napravljena je bila tankoigelnna biopsija povečane bezgavke, ki je potrdila zasevek melanoma.

Bolnik je bil za nadaljnjo obravnavo napoten na OI LJ. Kirurg je ob pregledu ugotavljal mejno resektabilen konglomerat patoloških bezgavk, še premakljiv od podlage. Napravljen je bil PET/CT za zamejitev bolezni, ki je pokazal nekrotične mase v levi aksili, brez znakov za oddaljene metastaze. Molekularna diagnostika z RT PCR iz zasevka aksilarne bezgavke je potrdila prisotnost *BRAF* V600E mutacije.

Dokumentacija je bila prvič obravnavana na multidisciplinarnem konziliju OI. Po pregledu dokumentacije in bolnika, je konzilij indiciral predoperativno zdravljenje z imunoterapijo ZIKT, čemur bi sledila resekcija. Predoperativno zdravljenje bi bolnik prejel z namenom zmanjšanja konglomerata patoloških bezgavk in posledično izboljšanja možnosti radikalne resekcije. Imunoterapija z ZIKT je bila indicirana ob znani KLL. V literaturi so namreč opisani primeri progressa KLL ob zdravljenju z BRAF zaviralci, istočasno pa je že znano, da so ZIKT lahko uspešno zdravljenje za KLL.

Na podlagi klinične raziskave OpACIN-neo je bolnik prejel dve aplikaciji kombinirane imunoterapije s CTLA-4 zaviralcem ipilimumabom 1mg/kg v kombinaciji s PD-1 zaviralcem nivolumabom 3mg/kg. Po prvi aplikaciji je poročal o bolečini v področju patoloških bezgavk, velikost je bila nespremenjena. Od zapletov sistemske terapije je bil prisoten pruritus stopnje 1 in zvišane jetrne transaminaze stopnje 1. Po drugi aplikaciji pa je prišlo do akutnega poslabšanja ledvičnega delovanja s porastom kreatinina na 450  $\mu\text{mol/L}$  z metabolično acidozo, hospitaliziran je bil v regionalni bolnišnici. Sprva je zaradi suma na poslabšanje ledvičnega delovanja ob okužbi prejemal širokospektralno antibiotično terapijo, vendar se ledvična funkcija in bolnikovo stanje ni izboljševalo. Po predhodni konzultaciji z OI LJ, je bolnik zaradi suma na imunsko pogojeno etiologijo, pričel z sistemskim glukokortikoidom v odmerku 1mg/kg prednizona, biopsija ledvic sicer ni bila napravljena. Ob tej terapiji se je stanje hitro izboljševalo, hemodialize bolnik ni potreboval.

V marcu 2021, mesec dni po drugi aplikaciji ZIKT, je bila napravljena aksilarna limfadenektomija levo. Patohistološko je bil potrjen paket bezgavk, preraščen z zasevki melanoma, velikosti 14 cm, 20 % je bilo vitalnih celic, ostalo nekroza. Prisotna je bila fokalna infiltracija skeletne miškulature v globino. Od 23 dodatno odvzetih bezgavk jih je bilo še 5 patoloških z infiltracijo melanomskih celic, opisana je bila tudi infiltracija bezgavk z drobnoceličnim B-celičnim limfomom tipa KLL.

Ponovno je bila dokumentacija obravnavana na multidisciplinarnem konziliju. Sklep je bil, da je indicirano pooperativno obsevanje ležišča bezgavk, dodatno sistemsko zdravljenje ni indicirano. Bolnik je bil obsevan na področje aksile z TD 56 Gy v 28 frakcijah. Od zapletov je bil prisoten radiodermatitis stopnje 1. Sočasno je bil ugotovljen še imunsko pogojen tiroiditis, kot posledica terapije z ZIKT, napoten je bil k tirologu za dodatno obravnavo.

Dalje je bil bolnik redno sleden pri svojem operaterju. Na zadnji kontroli v oktobru 2021 ni bilo znakov za ponovitev bolezni, tumorski marker S100 je bil v mejah normale. Bolnik je poročal o zmernem limfedemu leve roke. Že v marcu 2022 pa je bilo v laboratorijskih izvidih vidno očino izboljšanje krvne slike z upadom vrednosti levkocitov na  $14 \times 10^9/\text{L}$  in limfocitov na  $9 \times 10^9/\text{L}$ .

## Zaključek

Obravnava melanomskih bolnikov mora nujno potekati multidisciplinarno in v specializirani ustanovi kot je Onkološki inštitut, če želimo bolnikom omogočiti daljša preživetja in boljšo kvaliteto življenja.

## Literatura

1. Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ, Adhikari C, Bierman C, van de Wiel BA, et al. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019 Jul;20(7):948-960. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30151-2.
2. Yaktapour N, Meiss F, Mastroianni J, Zenz T, Andrlova H, Mathew NR, et al. BRAF inhibitor-associated ERK activation drives development of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Invest.* 2014 Nov;124(11):5074-84. doi: 10.1172/JCI76539.

3. Ding W, LaPlant BR, Call TG, Parikh SA, Leis JF, He R, et al. Pembrolizumab in patients with CLL and Richter transformation or with relapsed CLL. *Blood*. 2017 Jun 29;129(26):3419-3427. doi: 10.1182/blood-2017-02-765685.