

A gerincvelő primer intramedulláris melanómája. Esetismertetés

Primary intramedullary melanoma of the spinal cord. Case report

BALÓ-BANGA J. MÁTYÁS DR., VAJDA ADRIENNE DR.
Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Honvédkórház,
Bőrgyógyászati Osztály és Szakambulanciák, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők 79 éves férfi esetét ismertetik. Hetek alatt kifejlődő alsó végtag gyengeség, majd paraesthesia és járási bizonytalanság miatt került Neurológiai Szakambulanciánkra. Az elvégzett koponya CT negativitása mellett a gerinc MRI a X-XI. Th. csigolya magasságában térszűkítő folyamatot igazolt, melyet műtétieltávolítottak. A szövettani vizsgálat kiegészítve az immunhisztokémiával melanoma malignumot igazolt. Az Országos Onkológiai Intézetben a műtéti anyagból elvégzett genetikai vizsgálat BRAF-V600 E negativitást igazolt. A kültakaró többszöri tüzetes vizsgálata, valamint a szemészeti lelet negativitása felvetette a gerincvelőből kiinduló primer tumor lehetőségét. A nyirokrégiókban áttét nem volt igazolható.

A műtét után célzott sugárterápiát végeztek, majd pembrolizumab monoterápia bekapcsolása történt, melyet azonban a gyorsan kialakuló mellékhatások miatt idő előtt abbahagytak. Carboplatin terápiára tértek át, melyet 5 ciklus után a mellékhatások miatt elhagytak. A beteg átmeneti remissziója 7 hónapig tartott, majd tünetei erős fájdalom kíséretében visszatértek. Ekkortól kezdve főként húgyúti infekciók és a bél-passzage zavarai uralták a klinikai képet. Decubitusok és sepsis kialakulása után a tünetek első észlelése után 21 hónappal exitált. Esetünk extrém ritka; hatásos, az öt évet elérő túlélést eddig nem közöltek.

Kulcsszavak:

Intramedulláris melanóma – gerincvelő – pembrolizumab

SUMMARY

Authors report the case of a 79 year old man. After weakness, paraesthesia and walking disturbances developing within weeks he was admitted to the Neurology Department of our institution. Upon negativity of Computed Tomography the Magnetic Resonance Investigation of the spinal cord revealed space constrictor process corresponding to thoracic vertebrae X- XI. This mass was removed surgically. Histology supplemented by immuno-histochemistry had proved malignant melanoma. Genetic test out of the removed neoplastic tissue was negative to BRAF-V600 E. The repeated thoroughly performed checks on the entire integument as well as negativity of the ophthalmic status has raised the possibility of primary melanoma originated from the spinal cord. No lymph node metastasis was detected. After surgery targeted X-ray irradiation was performed, followed by Pembrolizumab administration in monotherapy. This treatment was, however suspended due to rapidly developing side effects. As next Carboplatin therapy was started which was stopped after the 5th cycle due to side effects. The temporary remission has lasted for 7 months but the initial symptoms had returned with increasing pain. From this time urinary infection and disturbance of intestinal passage have dominated the clinical picture. Decubital ulceration and sepsis developed and the patient died 21 months after first appearance of clinical symptoms. Extreme rarity and poor survival not exceeding 5 years are characteristics of the of reported cases.

Key words:

primary intramedullary melanoma – spinal cord tumours – Pembrolizumab

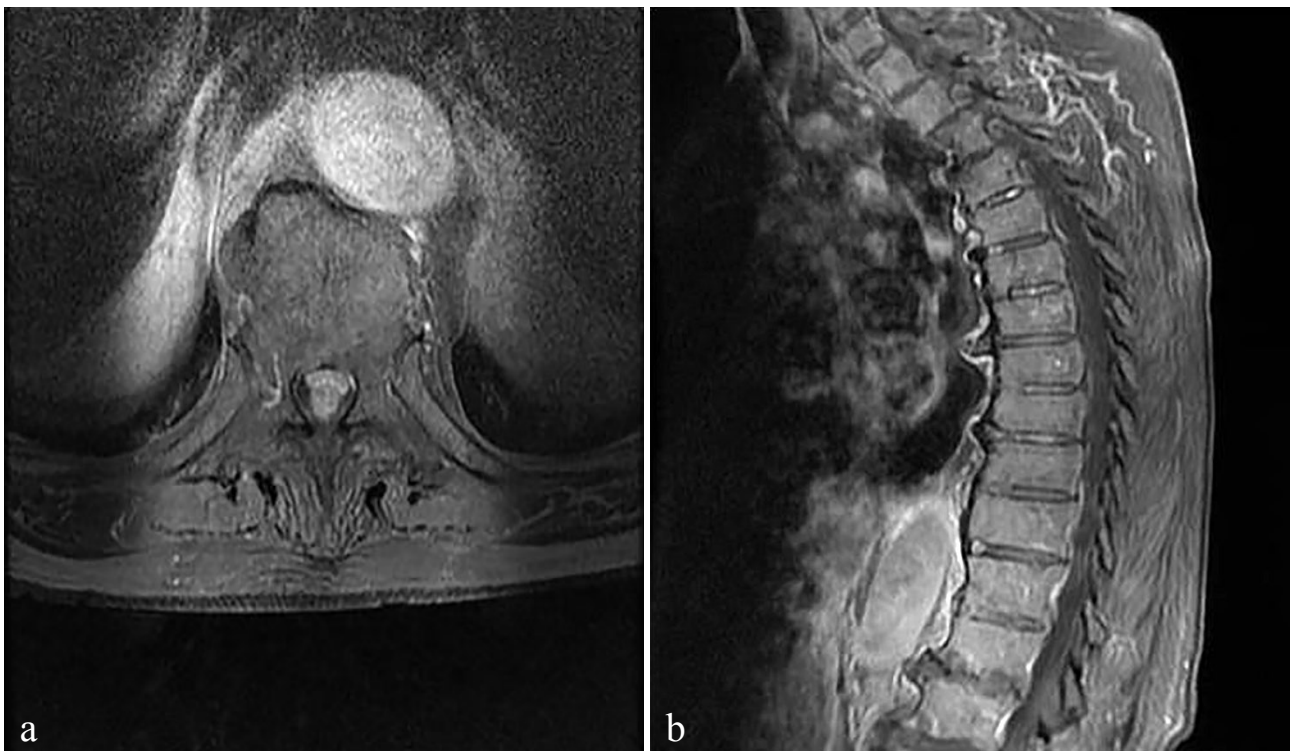
Az extrakután melanómák közé sorolhatók a szem (uvea) az egyéb nyálkahártyák, a központi idegrendszer (leptomeninxek) és az anorectális, benne a vulvovaginális régió melanómái. Ezek közös, a bőrfelületi régióktól eltérő tulajdonsága az agresszív növekedés és fokozott metasztázis hajlam (1). Többnyire rendkívüli ritkaságuk (4-5% az összes melanómán belül) és nehéz felismerhetőségük is problémát jelent. Korábban nagy közép-magyarországi

anyagot történt felmérésünk során $26/867 = 2,99\%$ volt az extrakután esetek aránya (3). Ezen belül további nagyságrendi csökkenés kalkulálható az agyban és a gerincvelőben primeren fellépő melanómák vonatkozásában. Ezek az összes tumorok 1%-át teszik ki. Esetünk ismertetése egy különlegesen ritka, a gerincvelőben fellépett melanoma felismerésétől a beteg haláláig terjedő történéseket foglalja össze.

Esetismertetés

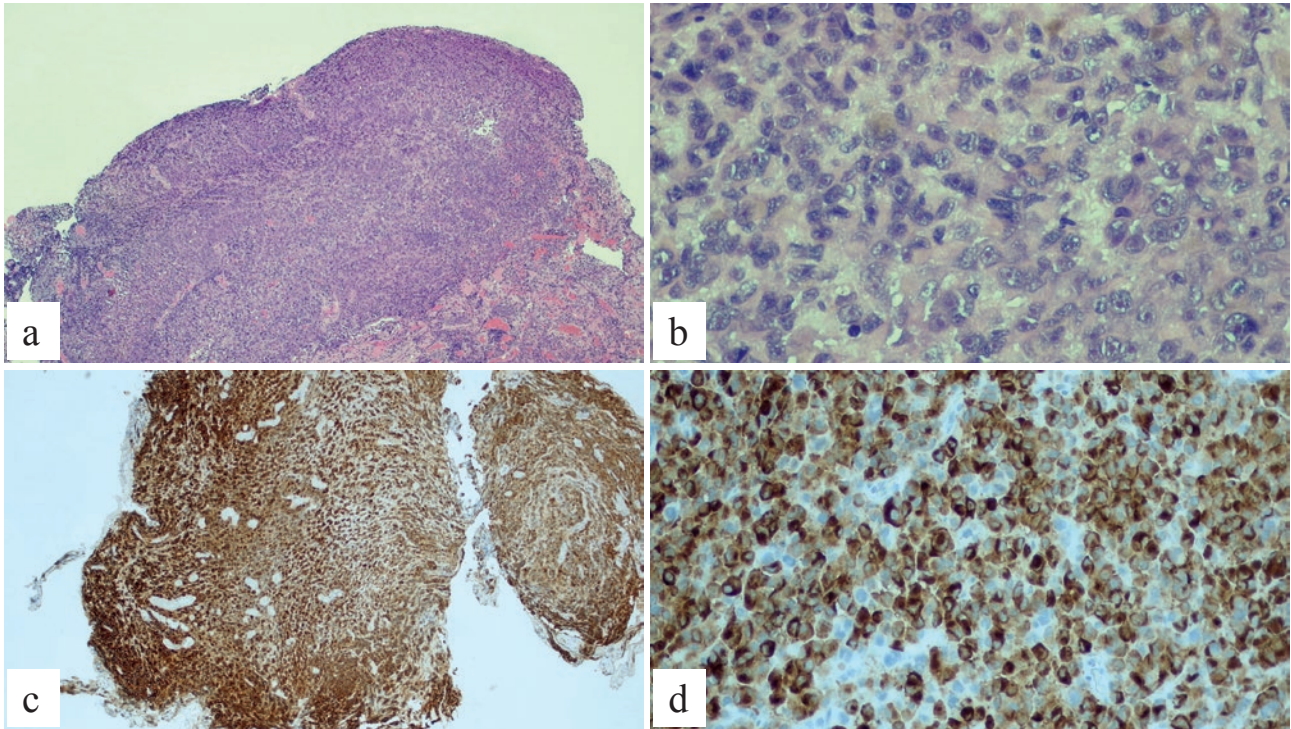
A szerzők 79 éves férfi esetét ismertetik. Régebbi anamnéziséből kezelt hypertonia, valamint 2002-ben Achilles-ín műtét említhető. Fiatal korában élsportoló volt. Rapidan (hetek alatt) kifejlődő alsó végtag gyengeség, paraesthesia és járási bizonytalanság miatt intézményünk Neurológiai Szakambulanciáján vizsgálták. Az elvégzett koponya CT negativitás után a gerinc MRI a XI. Th. csigolya magasságában térszűkítő folyamatot igazolt (2018. 11. 30. *1. a, b ábra*). Dec. 12-én az Országos Idegsebészeti Intézetben történt műtét (Prof. Banczerowski Péter) során intramedullárisan növekvő 21,6 mm hosszú a myelon csaknem teljes keresztmetszetét elfoglaló, környezetét infiltráló tumort távolítottak el. Ezt követően a járásképtelen beteg az Országos Orvosi Rehabilitációs Intézetbe került (2019 jan-febr). A műtéti anyag szövettani vizsgálata a SE I. sz. Patológiai Intézetében HE festéssel sejtdús szövetet mutatott, melyben a sejtek szolid mezőkbe rendeződtek. Néhány sejt citoplazmájában barna melanin pigment volt jelen. A tumor sejtek széles eosinophyl, és/vagy vacuolizált citoplazmát, megnagyobbodott, pleomorph magvakat és prominens nucleolust tartalmaztak. Immunhisztokémia: A tumor sejtek S100, melan A és HMB-45 pozitivitása egyértelműen igazolta a melanoma malignumot (*2. a, b, c, d ábra*). Az Országos Onkológiai Intézetben sürgős BRAF és NRAS gén mutációs vizsgálat történt (2019. 01. 10). Ez a fenti gének vizsgált exonjaiban funkciónyerő mutációt nem igazolt (BRAF-V600E negativitás). Bár a szövettani kódolt diagnózis kezdetben melanoma metastasis volt, azonban a primer folyamat lehetősége már ekkor felmerült, és ezt támasztotta alá a tumor kutatás eredménye is.

A betegnél 2019. 02. 07-én sugárterápiás kezelést kezdtek. Ennek során 2019. 03. 01-én PET CT történt. Itt a műtéti területben megfigyelhető halmozódásokat írtak le. Más területen FDG-avid malignitásra gyanús halmozódás nem volt. 2019. 3. 21-én Pembrolizumab PD-L1 gátló immunterápiát kezdtek. A szer egyszeri 160 mg-os dózisa után az 5. napra viszketó erythemato-papulozus kiütések jelentkeztek. Egyidejűleg a beteg testszerte kínzó viszketésről panaszkodott. Ezek miatt a terápiát felfüggesztették (*3. ábra*). 2019. 05. 02-án az Onco-Team Carboplatin kemoterápiát javasolt, 2019. 05. 09-08. 29 között 5 ciklust kapott, majd a szív- keringési status romlására való tekintettel ezt a kezelést is abbahagyták. 2019. 09. 13-án pancytopenia miatt hospitalizáció történt az Országos Onkológiai Intézetben. A közben elvégzett CT és MR vizsgálatok sem metasztazist sem lokális progressziót nem mutattak. A műtét utáni 14 hónap során a beteg állapota folyamatosan javult, lábra tudott állni és járókerettel, majd később a nélkül is járóképesse vált, ürítési funkciói rendeződtek. 2020. januárban a koponyanyak-mellkas-has-kismedencei CT vizsgálat disszeminációt nem észlelt. A kontroll gerinc MR helyi recidivát nem mutatott. 2020. 05. 07-én a páciens állapota rosszabbodott, hátfájdalom, hányinger mellett ismét járásbizonytalanság alakult ki. Propagáció kizárására PET-CT és teljes gerinc MR vizsgálat készült, melyen ugyan csont eredetű disszemináció nem került leírásra, de jobb oldalon a vesében kehelytágulat, illetve a prosztata alsó részében inhomogenitás volt megfigyelhető. Ezek hátterében gyulladásos és esetleg malignus folyamat is felmerült. 2020. 06. 05-én labor vizsgálat készült, melyben magas CRP, csökkent vese GFR mellett vizeletében bacteriuria, pyuria, hae-



1. a, b ábra

2018 novemberi MR lelet. *a*: Axiális sík: A Th.10 magasságában a dura mater egyenetlen (15 mm) itt 11x3 mm-es intenzív (világos) kontrasztanyag halmozás a csigolyatest j. szélén; *b*: Sagittális sík: A Th.10/11-ben kb. 20 mm hosszú, a myelont elfoglaló (világos) képlet, az alsó részen a gerinctől balra



2. a, b, c, d ábra

a, b: Szövetten haematoxylin-eosin festés; c, d: Immunhisztokémiai vizsgálatok (2c melan A), (2d HMB45)



3. a, b, c ábra

A Pembrolizumab egyszeri adására az 5. napra kialakuló bőrtünetek

maturia volt. A PSA emelkedett értékű (szürke zóna) volt. Ekortól a Fővárosi Szent János kórház Bel osztályán kezelték. Vizeletéből *Enterobacter kobei*, *Morganella morganii*, *Enterococcus faecalis*, tenyésztett ki. Ciprofloxacín® 2x500 mg terápiában részesült. A 2020.6.12-i ismételt vizelettenyésztésből *Candida albicans* volt kimutatható. Antimikotikumot nem kapott. Ciprofloxacín th-t napi 750 mg-ra emelték. Az ismételt laborokban CRP értéke emelkedett, vizeletében kismennyiségű haematuria volt. Hasi UH-on húgyhólyag retenció került leírásra. Állandó katéter felhelyezését követően macroscopos haematuria ürült. A bél passage akadózóvá vált. Vizeletéből *Enterococcus faecalis* tenyésztett ki. Parenterálisan folyadékpótlást kapott, hashajtásban és per os antibiotikus terápiában részesült. Tekintettel a fokozódó járásnehezítettségére neurológiai vizsgálat is történt, mely alapján egyértelmű olyan centrális neurológiai statusbeli eltérés nem volt észlelhető, mely a tumoros alapbetegség recidívjára vagy disszeminációjára utalt volna. Az urológiai konzílium a páciens ekkori állapotában akut urológiai beavatkozást nem tartott szükségesnek. Az állandó katéter fenntartását javasolták. Általános állapota a következő 1,5 hónapban tovább romlott. A 2020. júl. 17-én elvégzett mellkas rgt vizsgálaton kóros eltérés nem volt.

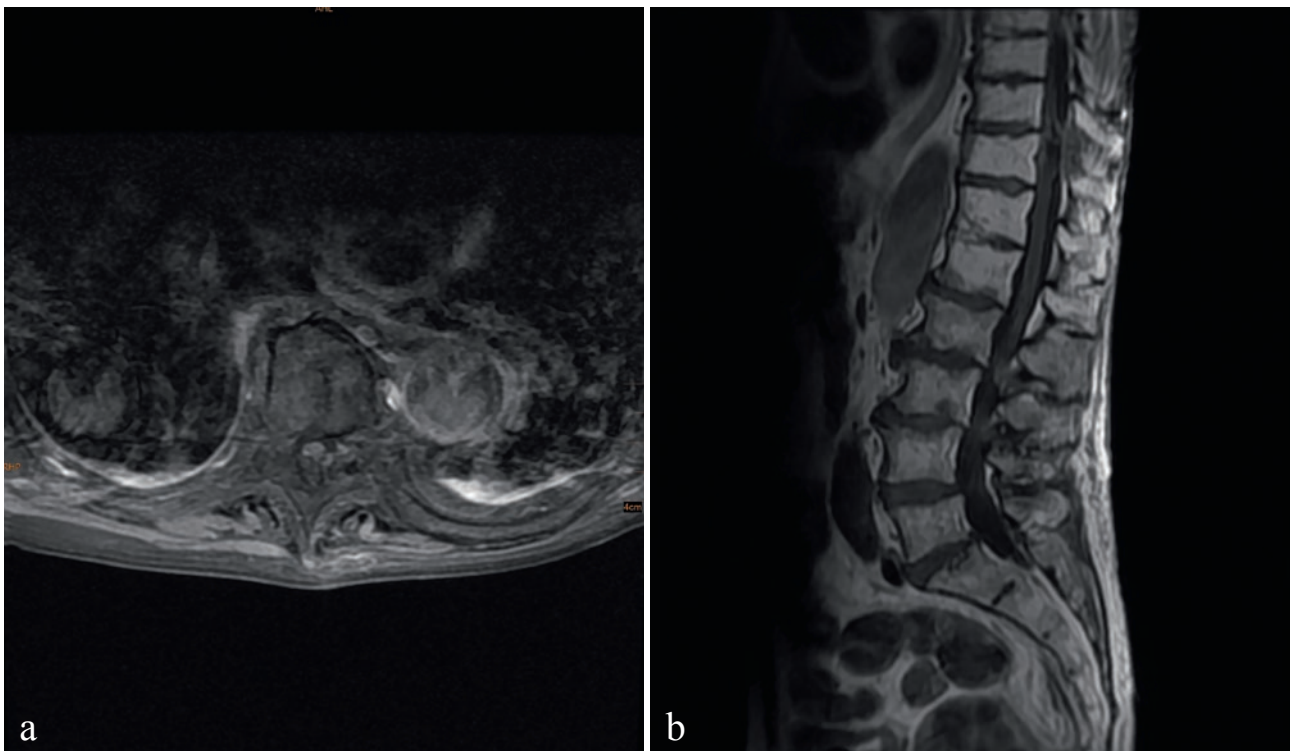
Infektológussal is konzultálva antibiotikus terápiáját módosították, emellett láztalan lett. Az elvégzett koponya és hasi CT negativitás mellett XI-es csigolya magasságában az elvégzett thoraco-lumbalis gerinc MR vizsgálaton myelon kompressziót okozó Th. XI. csigolyát érintő recidív tumor vizualizálódott (4. ábra).

Közben a régen ismert hypertóniája ellenére vérnyomása alacsony tartományban stabilizálódott. A „Decu team” 3 naponta mindkét sarkán levő 2. stadiumú, és a sacralisan 2-3.st. felfek-

véseit kezelte. Július 31-én az aktívról a krónikus Belosztályra helyezték át, ahol a beteg a nap végén exítált. A gerincvelői melanoma okozta tünetek megjelenése és a beteg halála között tehát 21 hónap telt el. Az aug. 5-én elvégzett boncolás a halál okaként kétoldali bronchopneumoniát, akut tüdőödemát, emphysemat, dilatatív cardiomyopathiát és krónikus purulens bronchitist állapított meg. A gerincvelői boncolása elmaradt!

Megbeszélés

A központi idegrendszer primer melanomáját először Hirschberg írta le 1906-ban (4). Extrém ritka előfordulása miatt a becsült incidencia 0,005 eset/100 000 fő, vagyis ~20 millió lakosra esik egy ilyen eset. A velőbázisból történő sejtkiáramlás az embryogenezis folyamatában elakad és a megrekedt sejtek differenciálódása zavart szenved. Ismeretlen közti lépések láncolatán át az élet későbbi bármely időszakában extra- vagy intramedulláris onkogenezis indulhat. A leírt esetek férfi-női aránya azonos. Az összes publikált eset az 1950-es évek végétől kezdetben évi 1-3 eset leírását követően 2008-tól után évi 6-13 esetre növekedett. Így az összes publikációk száma <100. A választandó terápia a lehetőség szerinti teljes tumor eltávolítás, mely azonban magában hordozza a gerinc harántlézió veszélyét. A sebészi beavatkozás kiegészítésére a lokális célzott irradációt, valamint az immunterápia bevezetését javasolják. Esetünkben az immunterápia során fellépő bőrtünetek annak (talán idő előtti) felfüggesztését és a jóval toxikusabb kemoterápia indítását eredményezték. Mindezek és az elért átmene-



4. a, b ábra

2020 júliusi MR lelet. a: Axiális sík: Myelon kompressziót okozó, a Th. 11. csigolyát érintő recidív tumor a csigolyatest j. szélén; b: Sagittális sík: 40 mm hosszan húzódnó sötét képlet a Th. 9–12. csigolyatestek előtt balra

ti remisszió ellenére a fatális végkifejlet az első tünetek után 21 hónappal bekövetkezett. A közelmúltban publikált esetleírásokban a gerincvelő primer melanomájának túlélését akár 7 évre is dokumentálták, a bőrből kiinduló, központi idegrendszeri metastasisokat adó kórfarmákkal szemben, melyek halálozása 1 éven belüli (5). Tekintettel arra, hogy a gerincvelő boncolása elmaradt, nem ismerhettük meg a tumor környező képletekhez való viszonyát, valamint azt sem, hogy makroszkóposan fekete színű volt-e az elváltozás (5)?

Köszönetnyilvánítás: A szerzők hálásan mondanak köszönetet a családnak az esetismertetés és a klinikai képek közzétételének engedélyezéséért. Köszönet illeti az Országos Onkológiai Intézet orvosait és munkatársait a beteg kezeléséért.

IRODALOM

1. *Carvajal R, Maniar R:* Extracutaneous melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* (2021) 35, 85-98. doi: 10.1016/j.hoc.2020.09.004.
2. *Hussein M:* Extracutaneous malignant melanomas. *Cancer Invest.* (2008 Jun) 26(5), 516-34. doi: 10.1080/07357900701781762.
3. *Vajda A, Zámolyi S, Baló-Banga JM:* Assessment of 35 Years Longitudinal Observations on Melanoma Patients in a Single Center of Hungary's Central Region: Effect of Interferon Immunotherapy. *J Clin Dermatol Ther* (2021) 7, 075. Page 6
4. *Hirschberg A:* Virchows Archiv für Pathol Anat Physiol klin. Medizin (1906) 186, 229-240
5. *Nakamae T., Kamei N, Tanaka N és mtsai.:* Primary Spinal Cord Melanoma: A Two-Case Report and Literature Review. *Spine Surg Relat Res* (2022) 6, 717-720

Érkezett: 2023.05.15.

Közlésre elfogadva: 2023.05.24.