

## Metastaze multiple de melanom. Prezentare de caz

### D. Adam

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București  
Spitalul Clinic de Urgență „Sf.Pantelimon”, București

#### Rezumat

*Obiectiv:* Melanomul malign are o incidență crescută. Metastazele de melanom malign pot afecta toate viscerele. Ele sunt encefalofile. În rare cazuri tumora primară nu este cunoscută. Tratatamentul acestor metastaze este complex.

*Prezentare clinică:* Un bărbat în vârstă de 50 de ani a fost diagnosticat cu metastaze multiple viscerale, deși era într-o stare clinică excelentă. Leziunile au fost diagnosticate prin metode imagistice moderne: IRM, PET-scan și au fost tratate prin metode clasice (chimioterapie, radioterapie) dar și prin metode noi (imunoterapie). În evoluția bolii a apărut o metastază cerebrală.

*Rezultate:* Chimioterapia, radioterapia, imunoterapia nu au stopat evoluția leziunilor viscerale care au crescut în dimensiune și număr. Ele nu au produs însă efecte toxice, starea generală a pacientului menținându-se bună, cu indice KPS=100. Metastaza cerebrală nu a răspuns la radiochirurgia stereotaxică. Rezecția ei chirurgicală a ameliorat simptomatologia neurologică dar, ulterior, starea generală s-a agravat și a condus la deces la 3 luni de la operație. Biopsii din nodulii subcutanați și din leziunea cerebrală au stabilit diagnosticul de melanom malign.

*Concluzii:* În cazuri rare se pune diagnosticul de metastaze de melanom malign, fără a se cunoaște tumora primară. Deși tratamentele aplicate nu au dus la regresia sau stabilizarea bolii, pacientul s-a menținut într-o stare clinică excelentă până în ultima lună de viață. Rezultatele terapiei metastazelor de melanom sunt nesatisfăcătoare.

**Cuvinte cheie:** metastază, melanom malign

---

#### Abstract

##### *Multiple melanoma metastasis. Case report*

*Objective:* Malignant melanoma has a high incidence. Malignant melanoma metastasis can develop in all viscera, including brain. They are encephalophiles. Rarely, the primary tumor remains unknown. Treatment of this metastasis is complex.

*Clinical presentation:* A 50 year-old man in an excellent clinical condition was diagnosed with multiple metastasis. Lesions were diagnosed using modern imaging methods: MRI, PET-scan. They were treated by chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy. In the evolution of the disease, appeared brain metastases.

*Results:* The chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy have not stopped the evolution of visceral lesions which increased in number and size. They had not toxic effects. The general condition of the patient was very good, with KPS=100. The brain metastases had no response to RCS. His surgical excision improved the neurological condition but, thereafter, general condition get worse and the patient died 3 months after surgical intervention. Biopsies from subcutaneous nodes and brain lesion sustained the malignant melanoma diagnosis.

*Conclusions:* In rare instances there are malignant melanoma metastases without a primary tumor. The patient was in a very good condition, although the treatment methods have not produced a regression or stabilization of the disease. The results of melanoma metastasis treatment are not satisfactory.

**Key words:** metastasis, malignant melanoma.

---

---

*Correspondență:* Conf. Dr. Danil Adam,  
Spitalul Clinic de Urgență “Sf. Pantelimon”,  
Șos. Pantelimon nr. 240, Sect.2, București  
Tel.: 021.255.40.90,  
E-mail: adam\_danil@yahoo.com

## Introducere

Melanomul se dezvoltă la nivelul pielii, ochiului, dar și pe suprafața mucoasei canalului anal, rectului, vaginului, având o malignitate ridicată.

Melanomul malign reprezintă 1-3% din toate neoplasmale, incidența lui fiind în creștere în toată lumea (1). Aproximativ 30-40% dintre tumori metastazează în ganglionii limfatici regionali, plămân, ficat, intestine, măduva osoasă și creier (2).

Metastazele cerebrale apar târziu în evoluția bolii. Celulele melanomului malign sunt encefalofile din cauza originii embriologice comune a melanocitelor și a neuronilor.

În aproximativ 10% din cazuri o metastază de melanom apare în absența unei tumori primare identificabile (3). Noi prezentăm un caz cu metastaze viscerale multiple, "în pom de crăciun" la care nu se cunoaște tumora primară.

## Prezentare de caz

### Istoric

Un bărbat în vârstă de 50 de ani, fără antecedente patologice, a acuzat inițial dureri inghinale, apoi dureri abdominale nespecifice. Starea generală s-a menținut bună, fără alte simptome, febră sau scădere în greutate. Cu 2 ani înaintea apariției acestor simptome a prezentat o tumefacție în regiunea cervicală care a dispărut complet.

În evoluția bolii au apărut noduli tumorali subcutanați, cărora nu le-a acordat importanță.

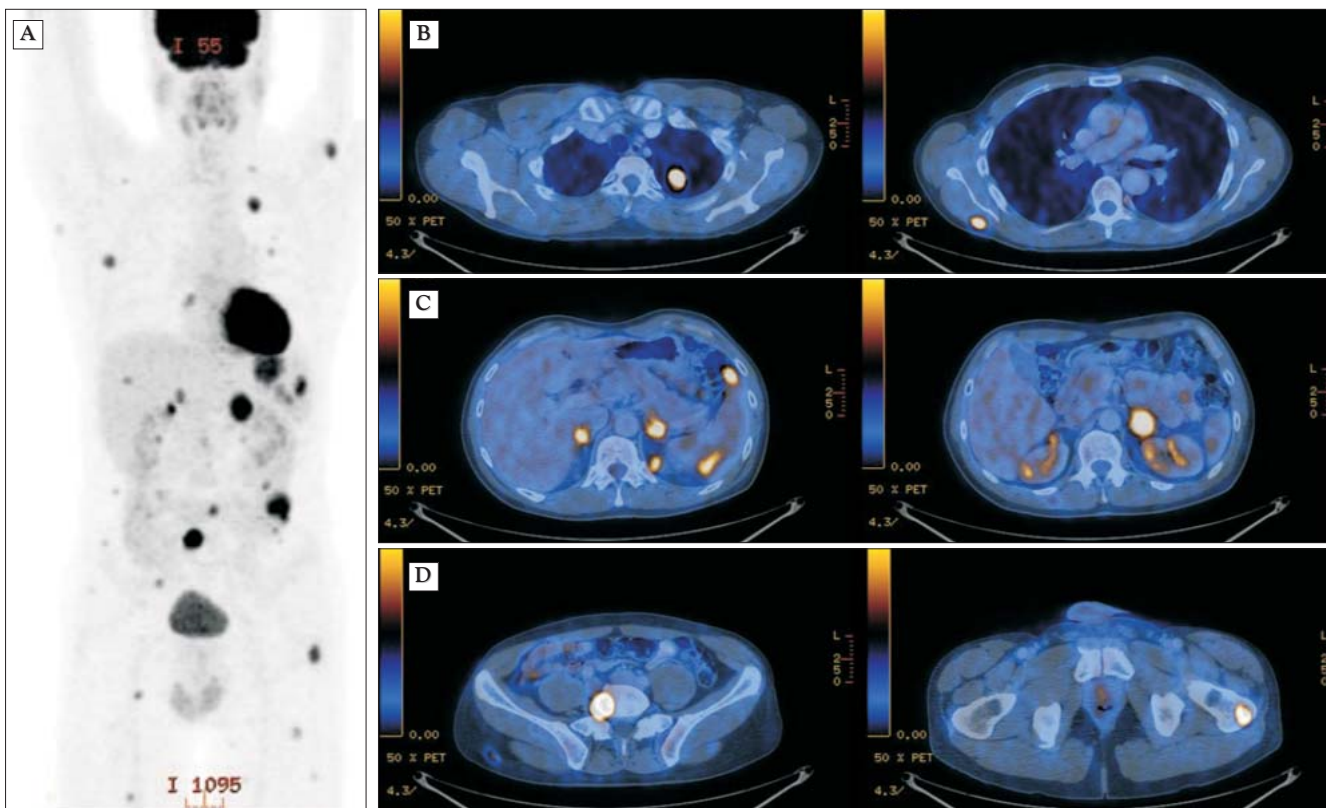
Pacientul a fost investigat în clinici din România și Germania prin IRM și PET-scan, de repetate ori și a făcut tratamente citostatice și radioterapie. După fiecare cură terapeutică și-a reluat activitatea profesională, având o stare generală și neurologică bună.

La 1 an și jumătate de la debutul bolii a apărut prima criză convulsivă, care s-a repetat deși se instituiseră tratamente anti-convulsivante, urmată de hemipareză dreaptă. Crizele au fost cupate după extirparea unei metastaze cerebrale frontale stânga. Ulterior starea generală s-a agravat și la 3 luni post-operator, la 2 ani de la debutul simptomatologiei, a survenit decesul.

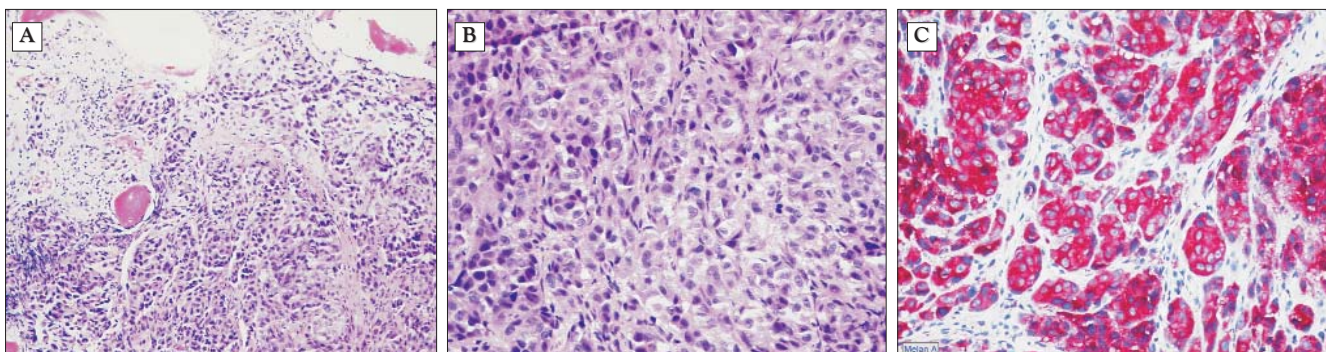
### Probleme diagnostice

Primele investigații biologice, efectuate la 3 luni de la debutul simptomelor, ca și o colonoscopie au fost nerelevante. Un examen IRM a pus în evidență noduli hepatosplenici hiper-captanți.

După alte 3 luni un examen PET-scan a detectat 31 leziuni răspândite la nivelul capului (la baza cavității bucale), torace (atât în parenchim cât și în peretele toracic), abdomen (intestin subțire, mezenter, splină, rinichi și glande suprarenale, mușchii iliopsoas), membre (musculatura coapsei) și la nivelul scheletului (trohanter mare, acromion, corpul vertebral L5) (Fig. 1).

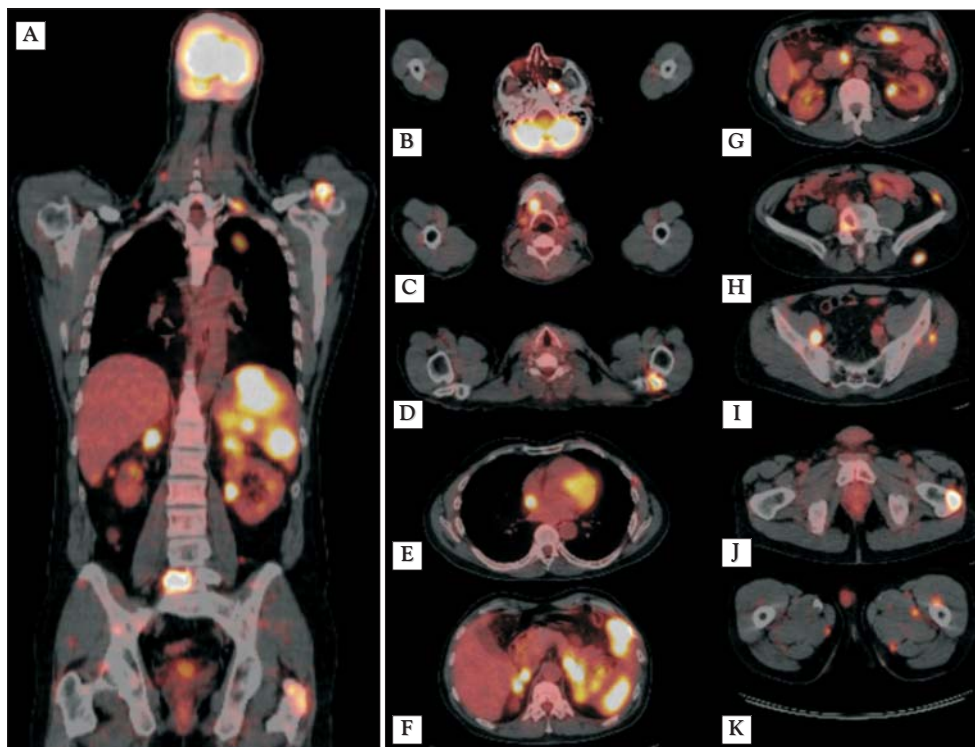


**Figura 1.** PET-scan al întregului corp (A) și secțiuni sagitale la nivelul toracelui (B), abdomenului (C) și bazinului (D) care evidențiază multiple metastaze viscerale: procesul pterigoidian stâng, baza cavității bucale, acromion și în peretele toracic, lobii pulmonari superiori, multiple leziuni intrasplenice, leziuni în glandele suprarenale, țesutul adipos pararenal stâng și drept, țesutul adipos mezenteric și miezocolon, peretele intestinului subțire, mușchii iliopsoas, corpul vertebrei L5, trohanterul mare, musculatura coapsei



**Figura 2.** Biopsie dintr-o leziune osoasă paravertebrală. Colorațiile imunohistochimice evidențiază celule tumorale intens pozitive la Vimentină (A), S100 (B) și Melanin (C). Diagnostic: metastază de melanom malign

**Figura 3.** PET-scan al întregului corp, secțiune coronală (A), și secțiuni axiale la nivelul capului (B) și (C), partea inferioară a gâtului (D), torace (E), abdomen (F) și (G), bazin (H) și (I), coapse (J) și (K), care pun în evidență multiple leziuni metastatice viscerale



Investigația PET-scan care a revelat multiple focare cu acumulare crescută a FDG, a detectat un fenomen metastatic extins fără a putea face precizări referitoare la natura tumorilor și la originea lor.

Investigația cu ultrasunete a confirmat existența acestor leziuni în organele interne din cavitatea abdominală, fără a putea preciza un diagnostic patologic.

În scopul precizării diagnosticului patologic s-a făcut puncție biopsie a unei leziuni paravertebrale stângi. La examenul imunohistochimic s-a constatat pozitivitate intensă la Vimentină, S100 și Melanin ceea ce a permis diagnosticarea leziunii ca fiind o metastază de melanom malign (Fig. 2).

Alte puncții biopsice din nodulii tumorali situați în țesutul adipos subcutanat susțin diagnosticul de metastaze de melanom cu limfangioză melanomatoasă.

Nu a putut fi identificată tumora primară omniprezentă în situația unor metastaze.

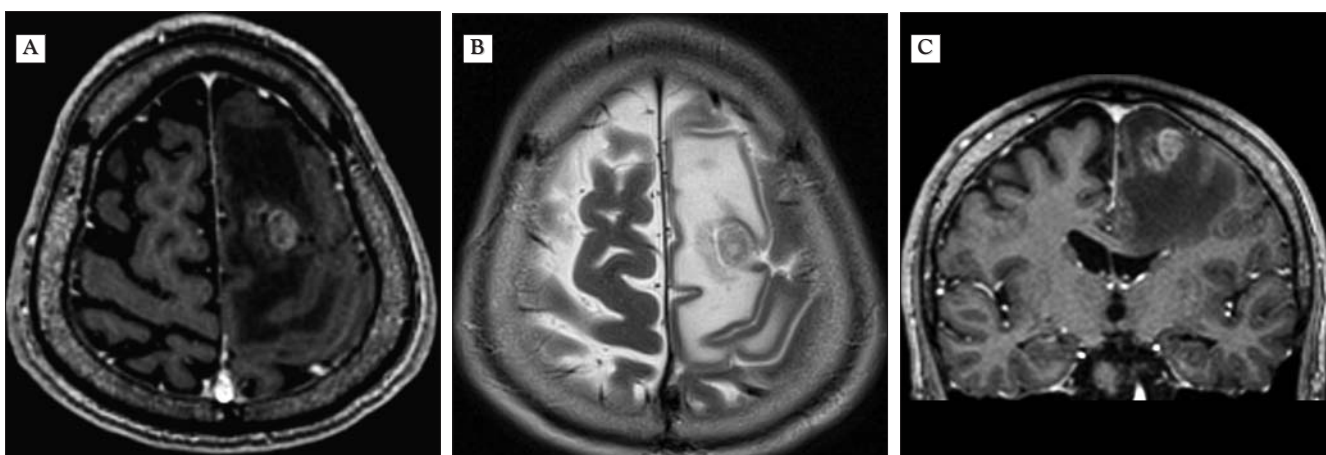
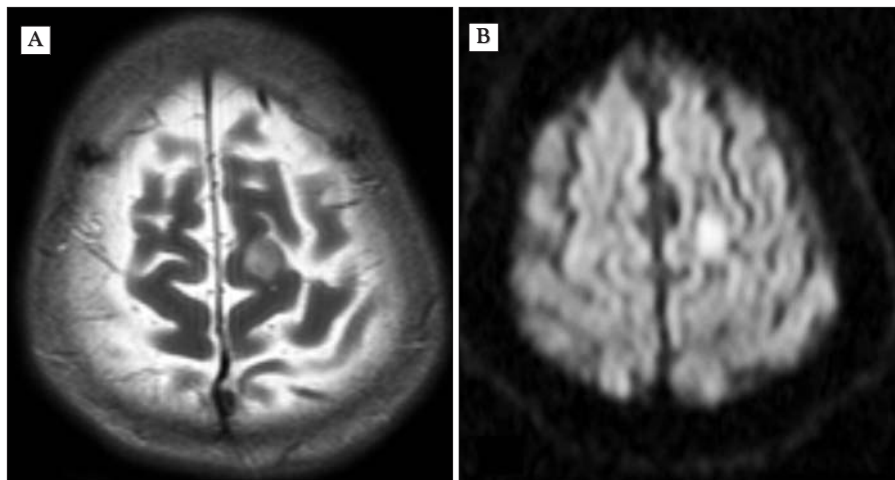
O nouă examinare PET-scan, efectuată la un interval de 6 luni de la prima examinare, a revelat creșterea numărului și a dimensiunilor leziunilor răspândite în tot corpul. Este de remarcat evoluția semnificativă a leziunilor la un pacient cu stare generală bună (Fig. 3).

După primele crize convulsive se fac examene IRM care pun în evidență, la nivelul encefalului, o leziune frontală stânga corticosubcorticală hiperintensă în T2, hipointensă în T1, intens gadolinofilă, fără edem perilezional, cu diametrul de 8 mm (Fig. 4).

După 4 luni leziunea ajunge la un diametru de 21 mm și apare edemul perilezional (Fig. 5).

La ulteriorul examen IRM se evidențiază 90 de leziuni, cu

**Figura 4.** IRM cerebral, secțiuni axiale, în care se pune în evidență o leziune de 8 mm diametru situată în partea posterioară a girusului frontal superior stâng, care este hipointensă în T1 (A) și hiperintensă în T2 (B), fără edem perilezional



**Figura 5.** IRM cerebral: secțiuni axiale (A) și (B), coronale (C) și (D), sagitală (E), pe care se evidențiază o leziune de 21 mm diametru situată în girusul frontal superior stâng, care este hipointensă în T1, captează substanța de contrast (C,D,E) și se însoțește de edem perilezional masiv

dimensiuni cuprinse între 1 și 3 cm, răspândite în tot corpul, sugerând aspectul de “pom de crăciun” (Fig. 6).

Examene histopatologice ale biopsiilor repetate, din nodulii subcutanați, trohanter mare cât și al leziunii extirpate din creier pledează pentru diagnosticul de metastază de melanom malign, cu celule intens pozitive pentru Vimentină, S100 și Melan A.

#### Probleme terapeutice

Pacientul a suferit un tratament complex pentru multiplele leziuni viscerale, care cuprinde tratament citostatic, radioterapie și tratament chirurgical al leziunii cerebrale.

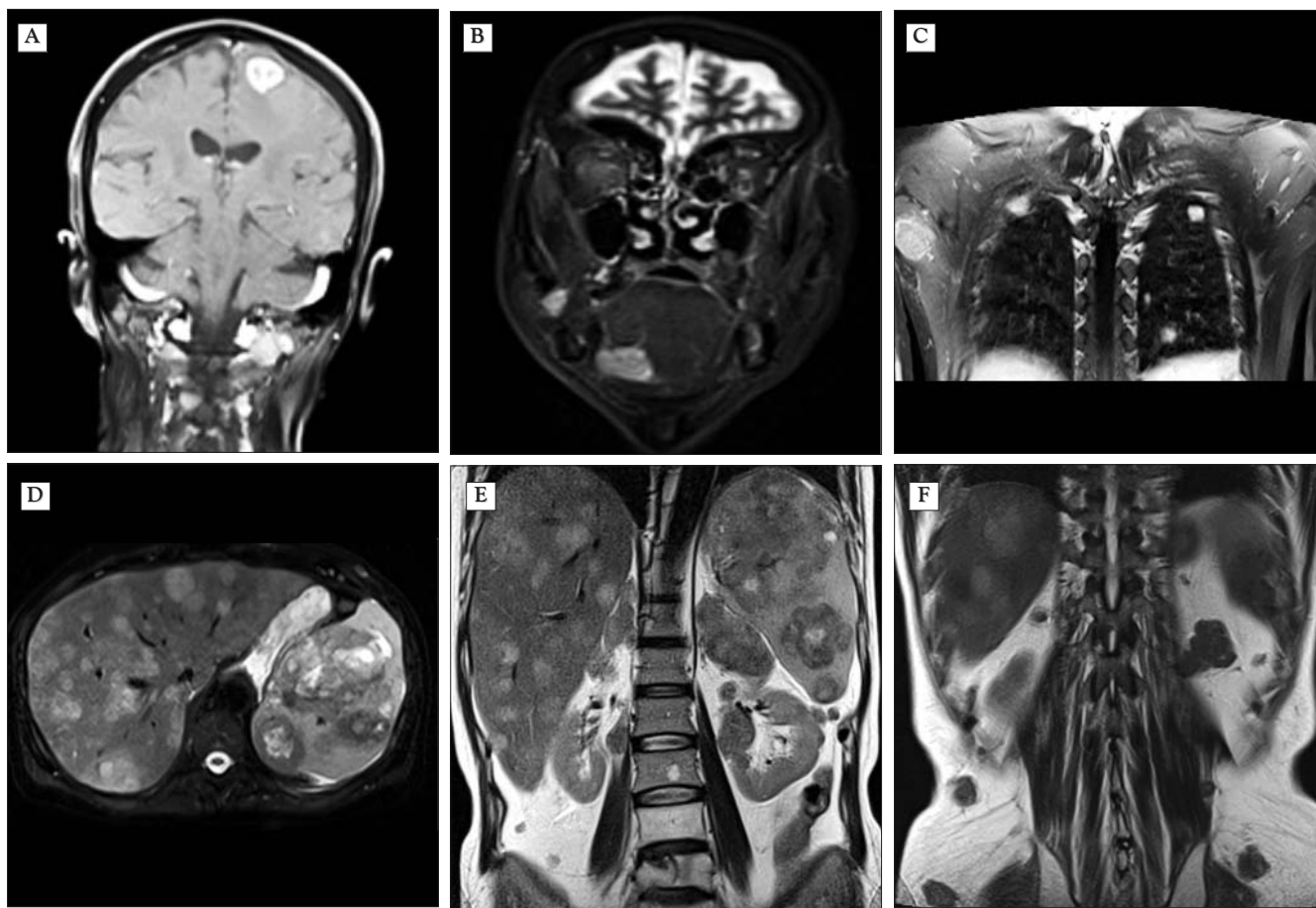
Tratamentul inițial cu carboplatină și Paclitaxel, 225 mg/m<sup>2</sup>, administrat în 4 serii, a rămas fără răspuns.

Au urmat 3 cicluri de 5 zile/lună de Decarbazină 250 mg/m<sup>2</sup>, 3 cicluri de vaccin cu celule dendritice (2,4 x 10<sup>7</sup> celule dendritice + interferon Gamma 1B 0,1 mg sc), odată pe lună și 2 cicluri de Temodal, 250 mg, la interval de 1 lună.

Pentru leziunile vertebrale pacientul a făcut câte o ședință de iradiere convențională la nivel L5 și C7.

Metastaza cerebrală a fost inițial tratată prin radioterapie stereotactică (Linac).

Constatarea evoluției ei, atât radiologic cât și clinic, manifestată prin creșterea în dimensiuni cu apariția efectului de masă, crize și hemipareză dreaptă, a determinat rezecția chirurgicală a leziunii situate în treimea posterioară a girusului frontal superior stâng.



**Figura.6.** IRM al întregului corp, cu secțiune coronală la nivelul capului (A) și (B), toracelui (C), abdomenului (E), coloanei vertebrale (F) și secțiune axială la nivelul splinei și ficatului (D). Imaginile evidențiază o parte din cele aproximativ 90 de leziuni existente

## Discuții

Melanomul malign a cunoscut în ultimele decade o creștere epidemică, datorită creșterii expunerii la lumina ultravioletă, intenționată sau prin modificarea stilului de viață și de îmbrăcăminte.

Metastazele de melanom se dezvoltă în ganglionii limfatici regionali, subcutanat, cât și în orice viscer, dar cu predilecție apar în sistemul nervos din cauza originii embriologice comune a melanocitelor și a neuronilor.

Metastazele cerebrale apar relativ târziu în evoluția melanomului, la 2,3-3,8 ani după diagnosticul tumorii primare (Salvati și col, 1996).

Tehnicile imagistice moderne (IRM, PET-scan) fac posibil diagnosticul precoce al tumorii primare și al metastazelor de melanom.

Diagnosticul de metastază de melanom se pune în 10% din cazuri în absența tumorii primare (3). Melanomul este o tumoră imunogenică. Dispariția tumorii primare poate fi explicată prin creșterea activității sistemului imun.

Metastazele de melanom sunt dificil de tratat. Comparativ cu alte metastaze, rezultatele terapiei metastazelor de melanom rămân nesatisfăcătoare.

În cazul pacientului prezentat de noi multitudinea metas-

tazelor viscerale a determinat ca tratamentul inițial să fie făcut cu citostatice (Carboplatin, Paclitaxel, Dacarbazină, Temodal) fără a se obține un răspuns clinic, deși aceste citostatice nu au întâmpinat obstacolul barierei hemato-encefalice existent în cazul metastazelor cerebrale. Totuși, după fiecare ciclu terapeutic starea generală a pacientului a fost excelentă. Citostaticele nu au produs regresia tumorilor dar probabil că au contribuit la menținerea calității vieții.

Din cauza naturii imunogenice a melanomului există un interes deosebit în dezvoltarea unor tratamente ale acestei afecțiuni prin țintirea sistemului imun. Melanomul este o tumoră imunogenică, care ar putea fi tratată prin mecanisme care provoacă o creștere a activității sistemului imun.

Sistemul imun este împărțit în două părți principale: sistemul imun înăscut și sistemul imun adaptativ. Sistemul imun are rol în apărarea corpului prin recunoașterea a ceea ce îi aparține corpului, de ceea ce nu-i aparține (self vs. non-self). Celulele canceroase sunt celule self modificate, care pot să se dividă și să metastazeze fără a fi recunoscute de sistemul imun. Imunoterapia folosește mecanisme care ajută sistemul imun să recunoască celulele canceroase ca fiind străine și să le distrugă.

Celulele dendritice sunt un tip de celule B, responsabile de activarea celulelor T. Ele pot fi obținute din celulele mononucleare din sângele periferic prin leukaferază.

Celulele dendritice procesează intracelular peptidele antigene, le exprimă pe suprafața celulei, și le prezintă celulelor T. Pentru activarea celulelor T și obținerea unui răspuns imun este necesară maturarea celulelor dendritice. Celulele dendritice imature se maturează prin fagocitarea de celule de melanom apoptotice/necrotice și vor exprima antigenii specifici melanomului: Melan A/MART-1, gp100, MAGE 3, Tirozinază, TRP-2, GD2, GD3, NY-ESO-1, apoi vor induce secreția de IFN- $\gamma$  de către leucocitele T citotoxice (4,5,6).

Prin incubarea celulelor tumorale cu celule dendritice, se obține un vaccin. El poate fi administrat subcutanat, săptămânal, timp de 3 săptămâni, apoi o dată pe lună în următoarele luni.

În cazul prezentat nici imunoterapia cu celule dendritice nu a reușit să stopeze evoluția bolii. Metastazele viscerale au crescut atât în dimensiuni cât și ca număr.

Melanomul a fost considerat relativ rezistent la radioterapie. Radioterapia a fost folosită pentru iradierea metastazelor vertebrale localizate la C7 și L5 fără a se remarca vreun efect benefic.

În lipsa altor modalități de tratament eficiente se poate recurge la radiochirurgia stereotaxică (RCS) (7).

RCS este un procedeu chirurgical care permite eliberarea într-o singură ședință, pe craniul închis, a radiației în mod conform cu leziunea intracraniană. Cele mai multe metastaze au formă sferică, sau o pseudocapsulă care le delimitează și predomină la joncțiunea dintre substanța cenușie și cea albă.

Leziunile care se pretează la iradiere prin RCS trebuie să nu fie mai mari de 3 cm în diametru.

În general o doză de 15-22 Gy pe linia izodozei de 50-80 procente, este administrată într-o singură ședință.

RCS necesită un echipament adecvat pentru poziționarea pacientului și eliberarea cu precizie a unei doze mari de radiații focusate pe tumoră, nu și pe țesutul cerebral normal.

În acest scop pot fi folosite acceleratoarele lineare modificate care folosesc multiple fascicule arcuate care se intersectează la nivelul țintei, sau aparate Gamma-Knife Leksell în care sunt folosite 201 surse fixe de cobalt, iar ținta se mișcă în intersecția fasciculelor. Capul este fixat într-un cadru stereotaxic. Aparate moderne ca Novalis sau Cyber-Knife System folosesc numai o mască, iar mișcarea pacientului este compensată prin folosirea imaginilor radiografice reconstruite digital, efectuate în diferite momente în timpul tratamentului. O ameliorare a supraviețuirii este mai evidentă la pacienții cu o singură metastază, cu boală sistemică aflată sub control și cu scorul KPS ridicat.

Din păcate cel de-al doilea criteriu nu a fost îndeplinit de pacientul prezentat. La acesta radiochirurgia stereotaxică a fost folosită pentru iradierea metastazei cerebrale care era de dimensiuni mici și fără efect de masă, dar nu a reușit să stopeze evoluția acesteia. După numai 4 luni ea și-a triplat volumul și s-a însoțit de edem perilezional masiv.

Tratamentul chirurgical se face în scopul obținerii unui diagnostic anatomopatologic când acesta este incert și pentru rezecția unei metastaze unice și simptomatice, când boala sistemică este controlată, iar tumora este abordabilă chirurgical.

În literatură se găsesc câteva serii de pacienți operați

**Tablul 1.** Supraviețuirea medie a pacienților cu metastază cerebrală unică de melanom, după chirurgie

Autorul	Anul	Nr. pacienți	Supraviețuirea medie (luni)
Wronski (8)	2000	91	6,7
Zacest (9)	2002	147	8
(84% cu meta mică)			
Sampson (10)	1998	118	8,2
Konstandoulakis (11)	2000	32	5

**Tablul 2.** Analiza repartiției recursive pentru metastazele cerebrale (12)

	Clasa I	Clasa II	Clasa III
Scor KPS	$\geq 70$	$\geq 70$	$< 70$
Boala primară	controlată	necontrolată	necontrolată
Vârsta (ani)	$< 65$	$> 65$	oricare
Boală extracranială	creier	creier + alte localizări	creier + alte localizări
Incidența %	15	65	20
Supraviețuirea mediană (luni)	7,1	4,2	2,3

pentru metastază cerebrală unică de melanom: *Tablul 1* redă supraviețuirea medie a acestora.

Au fost raportați și pacienți cu metastază cerebrală unică de melanom, operată, care au supraviețuit între 3 și 18 ani.

Pacienții cu metastaze de melanom pot fi clasificați în grupe prognostice pe baza analizei repartiției recursive (RPA).

Pe baza analizei repartiției recursive, pacienții au fost clasificați în trei grupe, cu prognostic diferit (*Tablul 2*).

Pacientul prezentat se încadrează în clasa a III-a RPA la care statistic supraviețuirea mediană este de 2,3 luni de la diagnosticul metastazei cerebrale.

Alături de toate metodele terapeutice, îngrijirea suportivă, asigurată de familie, a fost constantă și deosebit de importantă.

Rezultatele terapiei metastazelor de melanom rămân nesatisfăcătoare.

Recent au fost inițiate studii experimentale cu celule stem/celule progenitoare manipulate genetic. Aceste celule ar putea media eliberarea în metastazele cerebrale a unor agenți care promovează diferențierea celulară, modulatori ai ciclului celular, agenți care promovează apoptoza, factori antiangiogenici (13,14). Rezultatele acestora au constatat într-o reducere semnificativă a masei tumorale la animalele cu tumori metastatice intracraniene.

## Bibliografie

1. Rigel DS, Friedman RJ, Kope AW. The incidence of malignant melanoma in the United States: issues as we approach the 21st century. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:839-47.
2. De la Monte SM, Moore GW, Hutchins GM. Patterned

- distribution of metastases from malignant melanoma in humans. *Cancer Res.* 1983;43:3427-33.
3. Anbari KK, Schuchter LM, Bucky LP, et al. Melanoma of unknown primary site: presentation, treatment and prognosis – a single institution study. University of Pennsylvania Pigmented Lesion Study Group. *Cancer.* 1997;79:1816-21.
  4. Dillman R, Selvan S, Schiltz P, et al. Phase I-II trial of melanoma patient – specific vaccine of proliferating autologous tumor cells, dendritic cells, and GM-CSF: Planned interim analysis. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals.* 2004;5:658-65.
  5. Escudier B, Dorval T, Chaput N, et al. Vaccination of metastatic melanoma patients with autologous dendritic cell derived-exosomes: results of the first phase I clinical trial. *Journal of Translational Medicine.* 2005;3:10.
  6. Van Euw EM, Barrio MM, Furman D, et al. A phase I clinical study of vaccination of melanoma patients with dendritic cells loaded with allogeneic apoptotic/necrotic melanoma cells. *Journal of Translational Medicine.* 2008;6:6.
  7. Brown PD, Brown CA, Pollock BE, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with “radioresistant” brain metastases. *Neurosurgery.* 2002;51:656-65.
  8. Wronski M, Arbit E. Surgical treatment of brain metastases from melanoma: a retrospective study of 91 patients. *J Neurosurg.* 2000;93:9-18.
  9. Zacest AC, Besser M, Stevens G, et al. Surgical management of cerebral metastases from melanoma: outcome in 147 patients treated at a single institution over two decades. *J Neurosurg.* 2002;96:552-8.
  10. Sampson JH, Carter JH jr, Friedman AH, et al. Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg.* 1998;88:11-20.
  11. Konstandoulakis MM, Messaris E, Zografos G, et al. Prognostic factors in malignant melanoma patients with solitary or multiple brain metastases: is there a role for surgery? *J Neurosurg Sci.* 2000; 44:211-8.
  12. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analyses (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(4):745-51.
  13. Aboody KS, Najbauer J, Schmidt NO, et al. Targeting of melanoma brain metastases using engineered stem/progenitor cells. *Neuro-Oncology.* 2006;8:119-26.
  14. Dimitrov BD, Atanassova PA, Rachkova MI. Brain metastases of melanoma-mechanisms of attack on their defence system by engineered stem cells in the microenvironment. *J Zhejiang Univ SCI B.* 2007;8:609-11.