
Aleksandra Paunović¹, Igor Lazić², Filip Milisavljević¹,
Aleksandar Miljković¹, Žarko Nedeljković¹, Ivan Bogdanović¹,
Marija Rakonjac², Rosanda Ilić¹

PRIMARNI INTRACEREBRALNI MELANOM: IZVEŠTAJ SLUČAJA

Apstrakt: Primarni intrakranijalni maligni melanom je izuzetno redak entitet. Ovi agresivni tumori nastaju iz melanocita leptomeninge ili njihovih prekursorskih ćelija i mogu dati metastaze na drugim organima. Uglavnom pogađa muškarce srednjih godina i ima veoma lošu prognozu sa srednjim preživljavanjem manjim od 1 godine. Za pravilnu dijagnozu, melanom druge lokalizacije mora biti isključen.

S obzirom na retkost ovog tumora, tretman izbora nije jasan. Prijavljujemo slučaj 43-godišnjeg pacijenta sa primarnim intrakranijalnim melanomom lečenim supramarginalnom resekcijom praćenom RT celog mozga, sa periodom bez bolesti od tri godine nakon lečenja. Snažno se zalažemo za agresivan pristup lečenju, supramarginalnu resekciju kad god je bezbedna, pomoćnu terapiju i česte preglede. Takođe se nadamo da ćemo inspirisati buduće studije na većem uzorku kako bi se uspostavili adekvatni terapijski protokoli.

Uvod

Primarni intracerebralni melanom (PIM) je izuzetno redak entitet, koji predstavlja 0,07% svih tumora CNS-a i 1% svih melanoma (1). Ovi agresivni tumori potiču od melanocita leptomeninge ili njihovih prekursorskih ćelija – melanoblasta i mogu metastazirati na druge organe. Uglavnom pogađa muškarce srednjih godina i ima veoma lošu prognozu sa srednjim preživljavanjem manjim od 1 godine. Kada dođe do leptomeningealne diseminacije, medijan preživljavanja je oko 10 nedelja (2). Da bi se dijagnostikovao PIM, primarni melanom druge češće lokalizacije treba isklju-

¹ Viši autor i autor korespondent dr spec. neurohirurgije Rosanda Ilić, Neurohirurška klinika, Univerzitetski Klinički centar Srbije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija, e-mail: rosandailic@gmail.com

² Centar za anesteziologiju, Univerzitetski Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija.

čiti. Treba obaviti MRI mozga, fundoskopiju, PET skeniranje, citopatologiju CSF i temeljni pregled kože.

S obzirom na retkost ovog tumora, tretman izbora nije jasan. Studije pokazuju da je visoko agresivan tretman, uključujući maksimalno bezbednu resekciju, adjuvantni HT i RT, povezan sa boljom prognozom. Prikazujemo slučaj 43-godišnjeg pacijenta sa primarnim intracerebralnim melanomom.

Izveštaj slučaja

Muškarac star 43 godine upućen je na našu kliniku sa žalbama na pojačane glavobolje. Prilikom prijema nije primećen neurološki deficit. Magnetna rezonanca mozga sa MR spektroskopijom otkrila je multilobularne lezije u desnom frontalnom režnju sa perilezijskim edemom i znacima subfalksne hernijacije, bez znakova leptomeningealne diseminacije. Lezija je pojačana kontrastnim medijumom i imala je heterogeni signal na T2 FLAIR ponderisanoj sekvenci, sa hiperintenzitetom na T1 ponderisanim i hipointenzitetom na T2 ponderisanim MRI sekvencama. Metabolički indeks je bio $Cho/Cr=2,00$. Slike su podstakle razmatranje intraneoplastičnog krvarenja. Nijedan od tumorskih markera nije pokazao pozitivne rezultate (slike 1. i 2).

Pacijentu je urađena desna frontalna kraniotomija i supramarginalna resekcija transsulkusnim pristupom. Intraoperativni nalazi uključivali su pigmentirani, dobro definisan, dobro vaskularizovan tumor. Postoperativni tok je protekao bez komplikacija.

Histopatološkim pregledom (HPE) otkriveno je nervno tkivo infiltrirano čvrstim tumorskim tkivom sačinjenim od gusto zbijenih epiteloidnih ćelija sa nepravilnim hiperhromatskim jezgrima sa mitotičkom aktivnošću (preko 10 mitozna HPF). Tumorske ćelije su sadržale eozinofilnu citoplazmu sa smeđkastim pigmentom koji podseća na melanin. Tumorske ćelije su bile pozitivne na Vimentin, Pan CK (AE1/AE3), S100, HMB 45, Melan A i MITF i negativne na GFAP. Histopatološki nalaz je prijavljen kao melanom (slika 3).

Da bi se isključio primarni melanom kože, urađeni su CT toraksa i abdomena, kolonoskopija i ezofagogastroduodenoskopija, zatim 2 PET skeniranja celog tela, fundoskopija i detaljan pregled celog tela. Nisu nađene nikakve lezije izvan CNS-a. Analiza CSF nije pokazala maligne ćelije. (slika 4).

Pacijent je otpušten asimptomatski, ECOG PS 0. Što se tiče maligne histologije, pacijent je upućen na palijativnu radioterapiju celog mozga. Radioterapija sa 30 Gy / 10 frakcija / 18 dana (sa 3 Gy po frakciji) je isporučena u mozak. Prvi pregled je bio 6 meseci nakon operacije. Pacijent nije imao simptome ili neurološke deficite. (Slika 5.)

Tokom praćenja, 16 meseci nakon završene radioterapije, pacijent se žalio na parestezije u obe ruke i noge. MRI mozga je pokazao postoperativne promene, bez dokaza o reziduumu tumora ili recidivu (slika 6). Ukupan period praćenja traje 3 godine i redovnim pregledima do sada nije potvrđen rezidualni ili recidivantni tumor.

Diskusija

Prema sadašnjem shvatanju, prognoza zavisi od leptomeningealne diseminacije, lokalizacije tumora, obima hirurške ekscizije i broja mitoza (3). Izraženi simptomi zavise od lokalizacije tumora. Većina pacijenata se javlja sa neurološkim nalazima vezanim za mass efekat tumora. Najčešći simptomi uključuju simptome intrakranijalne hipertenzije – kao što su simptomi pogoršanja glavobolje kod našeg pacijenta (3). Takođe su zabeleženi i drugi simptomi kao što je zamagljen vid praćen fokalnim neurološkim deficitima. Prijavljeno je da su napadi ređi simptom. Primarni intrakranijalni melanomi u epifizi mogu biti praćeni simptomima uključujući epilepsiju, gubitak težine, tinitus i gubitak pamćenja.

Primarni intrakranijalni melanomi potiču od melanocita prisutnih u cerebralnom parenhimu, leptomeningama, ljudskoj uveji i koži. U lobanji, melanociti koji potiču iz nervnog grebena su raspoređeni po leptomeningama. Neki autori tvrde da se ćelije koje se nalaze u retikularnoj formaciji medule i arahnoidnim ćelijama koje se obično nalaze na bazalnoj površini mozga, optičkoj hijazmi i prednjoj površini moždanog stabla mogu transformisati u tumorske ćelije (4). Tokom embrionalnog razvoja melanoblasti mogu da migriraju izazivajući primarne intrakranijalne melanome (5). Pokazano je da se melanom u frontalnom režnju (36%) javlja dvostruko češće od onih u parijetalnom 26,4%, temporalnom 18,9% ili potiljačnom režnju 10,6% , što se može objasniti veličinom površine čeonog režnja.

SZO 2016. klasifikacija deli melanocitne tumore centralnog nervnog sistema na meningealni melanocitom, meningealnu melanocitozu, meningealni melanom i meningealnu melatomatozu (6).

Dijagnoza se zasniva na MRI mozga, detaljnom pregledu kože, PET skeniranju, fundoskopiji i citopatologiji likvora kako bi se postavila prava dijagnoza i isključio primarni proces na drugim mestima tela. CT skeniranje u slučaju PIM je nespecifično zbog često prisutnog krvarenja unutar tumora, stoga je MRI mozga imperativ. Tipična MRI prezentacija pokazuje leziju sa hiperintenzitetom na T1 ponderisanim i hipointenzitetom na T2 ponderisanim MRI sekvencama sa pojačavanjem kontrastnim medijumom. Ovakvi neuroradiološki nalazi su posledica slobodnih radikala sa nesparenim elektronima koje proizvodi melanin koji izazivaju paramagnetni fenomen, što dovodi do skraćenog vremena relaksacije T1 (7).

MRI mozga našeg pacijenta je pokazao leziju u desnom frontalnom režnju koja je pojačana kontrastnim sredstvom i ima heterogeni signal na T2W FLAIR, sa hiperintenzitetom na T1W i hipointenzitetom na T2W MRI sekvencama. Metabolički indeks je bio $Cho/Cr=2,00$. U našem slučaju nije bilo verifikovanog melanoma kože ili oka. Dijagnostika je dopunjena PET skeniranjem praćenom

CT grudnog koša i abdomena, međutim primarne maligne lezije nisu otkrivene na drugim mestima na telu.

Zbog retkosti PIM-a, ne postoji standardni tretman za ove izuzetno maligne tumore. Tačna dijagnoza je imperativ za razvoj odgovarajućeg plana lečenja koji može uključivati hirurško lečenje, stereotaktičku radioterapiju, totalnu radioterapiju mozga, hemoterapiju, imunoterapiju i gensku terapiju.

Pokazalo se da su pacijenti sa resekcijom uvećane margine tumora imali značajno duže vreme preživljavanja od pacijenata koji su bili podvrgnuti subtotalnom uklanjanju, delimičnom uklanjanju ili biopsiji (8).

Iako u našem slučaju nije bilo znakova leptomeningealne diseminacije, broj mitozata je bio preko 10 HPF što nije bio povoljan prognostički faktor. U pogledu lokalizacije tumora u neelokventnoj zoni, izvršili smo agresivnu supramarginalnu resekciju.

Uloga hemoterapije je još uvek kontroverzna. Zbog svoje sposobnosti da pređe krvno-moždanu barijeru, čini se da Temozolomid pokazuje obećavajuće rezultate, iako značajna razlika u stopama preživljavanja između tretmana Temozolomidom i drugim kombinacijama hemoterapije nije primećena (2).

Pošto se melanom smatra radiorezistentnim tumorom, dovodi se u pitanje efikasnost radioterapije kao pomoćne terapije primarnih intrakranijalnih melanoma. Međutim, prijavljeno je da je kvalitet života nakon stereotaktičke radioterapije viši nego kod radioterapije celog mozga (9).

Iako je prognoza PIM-a veoma loša, prijavljeno je da je bolja nego kod pacijenata sa metastatskim CNS melanomom (5). Izveštava se da je srednje vreme recidiva tumora 6,5 meseci nakon inicijalne operacije sa srednjim vremenom smrti od 11 meseci (10). Međutim, pacijent kojeg smo prijavili je bio bez bolesti 3 godine nakon tretmana.

Smatramo da agresivni pristup izvođenjem hirurške supramarginalne resekcije kad god je bezbedna i adjuvantna terapija treba da bude obavezan i formulisan kao zvanična preporuka.

Zaključak

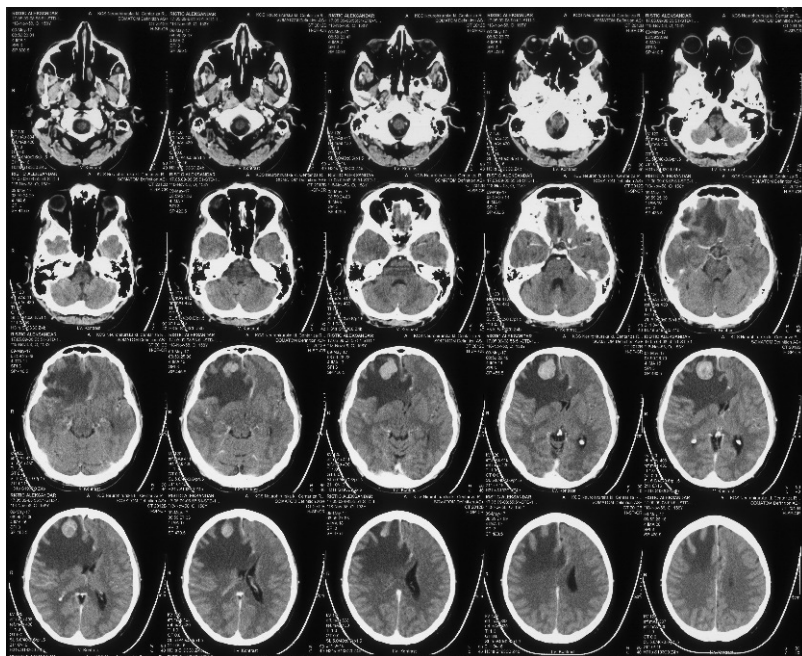
Za postavljanje dijagnoze i plana lečenja neophodan je temeljan klinički i neuroradiološki pregled. Iako se ne može izneti valjan zaključak u vezi sa zvaničnom preporukom, s obzirom na usamljeni slučaj, verujemo da agresivno hirurško lečenje – totalna resekcija sa resekcijom okolnog moždanog tkiva, praćeno radioterapijom i hemoterapijom, nudi bolje stope preživljavanja, i nadamo se da će inspirisati dalje studije u većem obimu da bi se potvrdila efikasnost radioterapije i hemoterapije kao pomoćnog tretmana primarnih intracerebralnih melanoma i uspostavila adekvatna smernica za lečenje.

Izjava o interesu

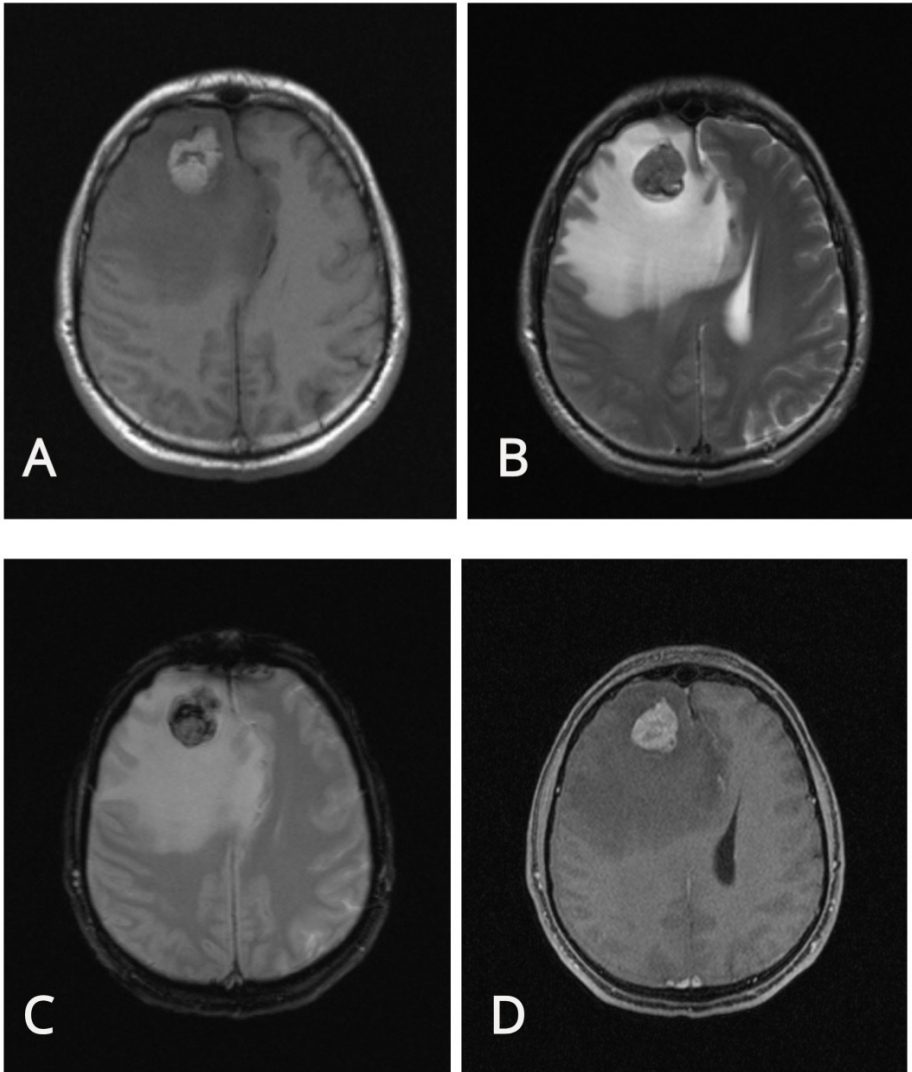
Autori izjavljaju da nema sukoba interesa.

Literatura

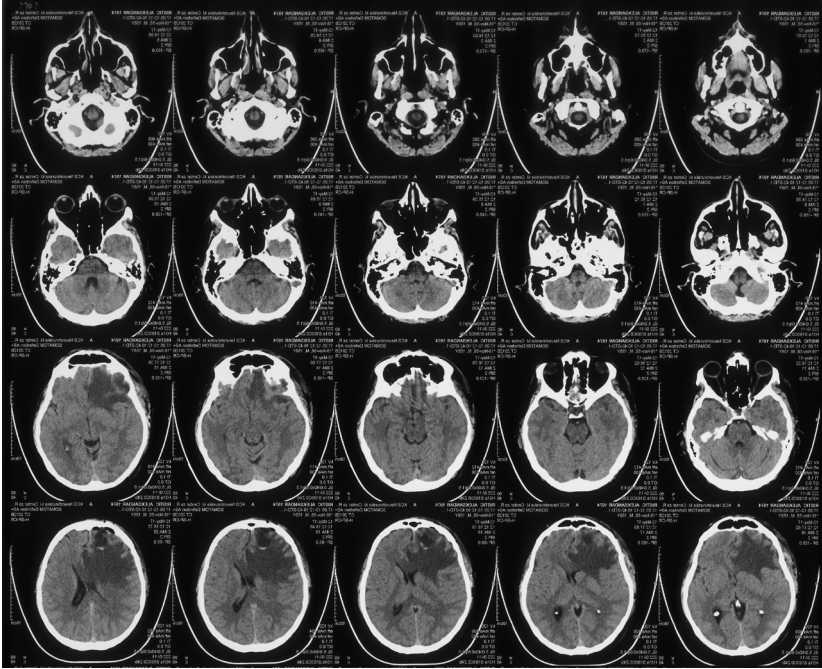
1. Ma Y, Gui Q, Lang S. Intracranial malignant melanoma: A report of 7 cases. *Oncol Lett.* 2015;10(4):2171-5.
2. Balakrishnan R, Porag R, Asif DS, Satter AM, Taufiq M, Gaddam SS. Primary Intracranial Melanoma with Early Leptomeningeal Spread: A Case Report and Treatment Options Available. *Case Rep Oncol Med.* 2015;2015:293802.
3. Sarmast AH, Mujtaba B, Bhat AR, Kirmani AR, Tanki HN. A Unique Case of Primary Intracranial Melanoma. *Asian J Neurosurg.* 2018;13(1):168-71.
4. Ma M, Ding ZL, Cheng ZQ, Wu G, Tang XY, Deng P, et al. Neurocutaneous Melanosis in an Adult Patient with Intracranial Primary Malignant Melanoma: Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2018;114:76-83.
5. Saha S, Meyer M, Kremenz ET, Hoda S, Carter RD, Muchmore J, et al. Prognostic evaluation of intracranial metastasis in malignant melanoma. *Ann Surg Oncol.* 1994;1(1):38-44.
6. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20.
7. Saranya A, Rangasami R, Chandrasekharan A, Krishnamurthy G, Swaminathan R. Advanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of primary intracranial malignant melanoma. *Neurol India.* 2017;65(6):1427-8.
8. Arai N, Kagami H, Mine Y, Ishii T, Inaba M. Primary Solitary Intracranial Malignant Melanoma: A Systematic Review of Literature. *World Neurosurg.* 2018;117:386-93.
9. Lee P-H. Primary intracranial melanoma. In: Liang-Chao Wang E-JL, editor.: *Journal of Cancer Research and Practice*; 2017. p. 23-6.
10. Byun J, Park ES, Hong SH, Cho YH, Kim YH, Kim CJ, et al. Clinical outcomes of primary intracranial malignant melanoma and metastatic intracranial malignant melanoma. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018;164:32-8.

SLIKE

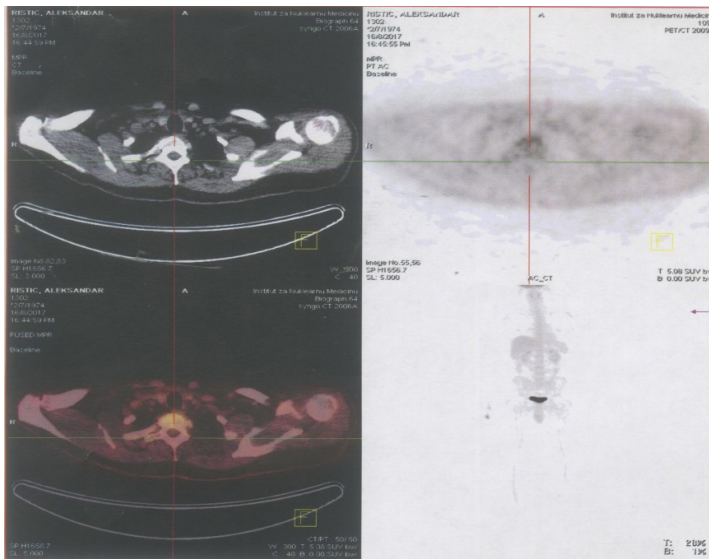
Slika 1. Preoperativne CT slike mozga, Aksijalni pogled



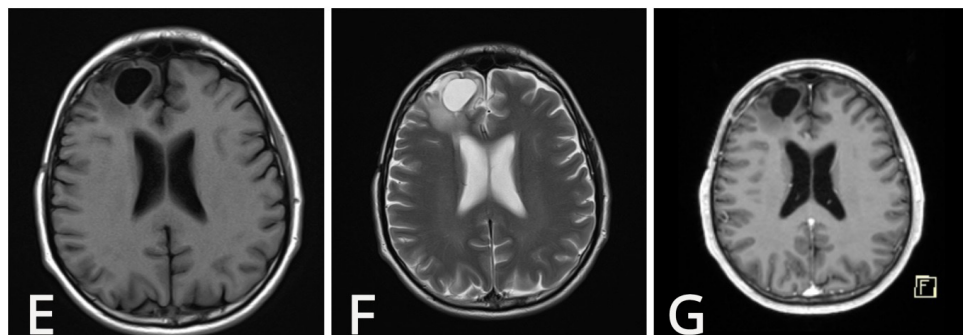
Slika 2. Preoperativne MRI slike mozga, aksijalni pogled T1-izmerena slika (T1WI). (A) Aksijalni pogled, T2WI. (B), Aksijalni prikaz, T2 FLAIR ponderisana sekvenca (C) Aksijalni prikaz, T1WI sa poboljšanim kontrastom (D). Lezija desnog frontalnog režnja je izgledala kao hiperdenza na kompjuterizovanoj tomografiji mozga (CT), kratki signal na T1-ponderisanim slikama magnetne rezonance (T1WI) i dug signal na T2-ponderisanim slikama magnetne rezonance (T2WI) sa heterogenim signalom na T2 FLAIR ponderisanoj sekvenci



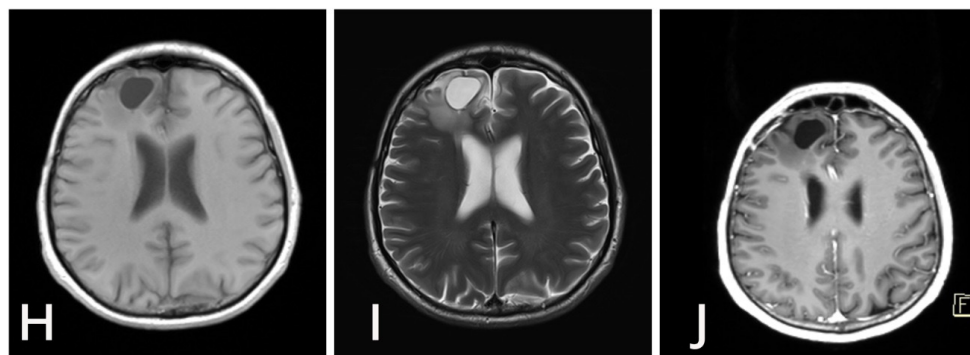
Slika 3. Postoperativni CT snimci mozga, aksijalni pogled, nisu pokazali rezidualni tumor mozga



Slika 4. PET skeniranje – primarni proces nije otkriven



Slika 5. Postoperativne MRI slike mozga na prvom pregledu, aksijalni pogled T1-izmerena slika (T1WI). (E) Aksijalni pogled, T2WI. (F) Aksijalni pogled, T1WI sa kontrastom (G). Cistična formacija u operativnoj oblasti, bez znakova tumorskog reziduuma



Slika 6. Postoperativni MRI snimci mozga na poslednjoj kontroli. Aksijalni pogled T1-izmerena slika (T1WI). (H) Aksijalni pogled, T2WI. (I) Aksijalni pogled, T1WI sa kontrastom (J). Perzistirajuća nepromenljiva cistična formacija u operativnoj oblasti, bez znakova tumorskog reziduuma