

## GLEIVINIŲ MELANOMOS IMUNOTERAPIJA: KLINIKINIS ATVEJIS IR LITERATŪROS APŽVALGA

Rugilė Pikturienė, Jolanta Česienė, Henrieta Janušonytė

*Klaipėdos universitetinė ligoninė*

**Raktažodžiai:** gleivinių melanoma, imunoterapija, nivolumab, ipilimumab.

### Santrauka

Gleivinių melanoma yra labai reta melanomos forma, kuri pasireiškia nespecifiniais simptomais, tokiais kaip skausmas ar kraujavimas iš židinių, dažniausiai randamų galvos ir kaklo regione, anorektaliniame regione ir lytinių organų gleivinėje. Gleivinių melanomos diagnostika neretai būna uždelsta, todėl liga diagnozuojama vėlyvesnėse stadijose, o ir jos eiga yra agresyvesnė. Straipsnyje pristatomas sėkmingas metastatinės melanomos burnos gleivinės gydymo atvejis ir pateikiama literatūros apžvalga apie gleivinių melanomos gydymo imunoterapijos metodu rezultatus.

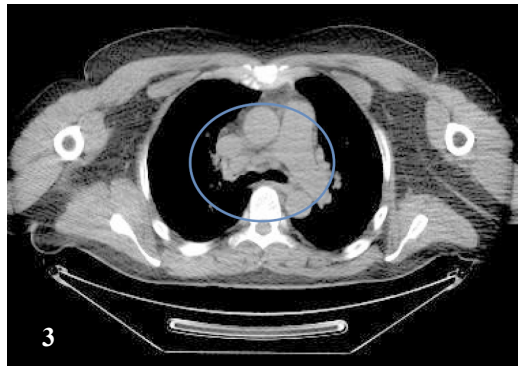
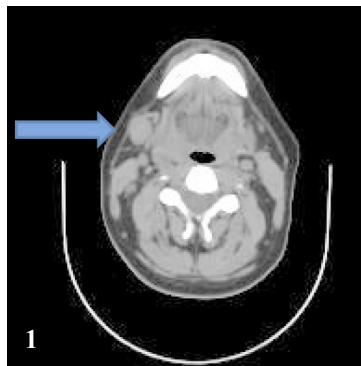
### Įvadas

Melanoma – heterogeninė, sudėtinga, pasižyminti įvairiomis mutacijomis ir formomis, greitai metastazuojanti piktybinė liga [1].

Burnos gleivinės melanoma yra itin reta melanomos forma, kuri atsiranda iš nekontroliuojamų melanocitų augimo, kurie randami gleivinės ląstelių bazaliniame sluoksnyje. Šis melanomos tipas sudaro apie 0,2-1 proc. visų me-

lanomos diagnozių [2]. Norint palyginti gleivinių ir odos melanomą, stebima labai agresyvi ligos eiga, dažni recidyvai ir tolimosios metastazės. 5 metų išgyvenamumas be ligos atsinaujinimo siekia nuo 0 iki 20 procentų [3]. Apie 50 proc. visų gleivinės melanomų randamos galvos ir kaklo regione, likusią dalį sudaro anorektalinės ar lytinių organų gleivinių melanomos. Neišplitusios, lokalizuotos gleivinių melanomos gydymas yra chirurginis, atliekant plačią eksciziją, tačiau neretai tai neįmanoma dėl anatomicinės padėties, o ir atlikus tinkamą darinio rezekciją, recidyvo dažnis labai didelis [4]. Melanomai būdingos genetinės mutacijos. Odos melanomos atveju labai dažna BRAF mutacija (apie 50 %), gleivinių melanomos atveju diagnozuojama kur kas rečiau (apie 10 %) [5], tačiau c-kit geno pakitimai dažnesni gleivinių (iki 25 %) nei odos melanomos atvejais (5-10 %) [6]. NRAS mutacijos randamos 25 proc. gleivinės melanomos atvejų [7]. Ilgus dešimtmečius iki imunoterapijos atsiradimo metastatinės melanomos gydymas buvo labai ribotas, o pacientų išgyvenamumas itin trumpas. Metastatinės melanomos gydymui buvo patvirtinti trys imunoterapiniai preparatai: nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, kurie pakeitė ne tik sergančiųjų išgyvenamumą, bet ir jų gyvenimo kokybę.

**Tikslas** – pristatyti sėkmingą metastatinės melanomos burnos gleivinės gydymo atvejį.



1,2,3 pav. Kaklo MRT, krūtinės KT ligos išplitimas

### Klinikinis atvejis

41 metų vyras pasiskundė dariniu dešiniojo skruosto gleivinėje. Konsultuotas odontologo, nukreiptas veido ir žandikaulių chirurgo konsultacijai, kuris nutarė darinį išoperuoti. Histologinio tyrimo metu buvo diagnozuota išopėjusi melanoma. BRAF geno mutacijos nerasta. Pacientui paskirtas nuodugnesnis ištyrimas: vidaus organų echoskopijoje pakitimų nestebėta. Kaklo MRT (1,2,3 pav.) dešiniojo skruosto srityje parodė 3,2 x 1,9 cm dydžio, kaupiantį kontrastinę medžiagą darinį, nusitęsiantį į žandikaulio alveolinį kaulą, su metastazėmis kaklo limfmazgiuose. PET KT parodė dešiniojo skruosto lokaliai išplitusį, metaboliškai aktyvų navikinį procesą su dauginėmis metastazėmis tarpuplaučiuje, prie diafragmos kojųčių esančiuose limfmazgiuose ir kaklo limfmazgiuose. Tuo metu dar nesant galimybės pacientą gydyti kitaip, pradedama chemoterapija karboplatinu su paklitakseliu. Pacientas gavo 6 gydymo kursus, o MRT buvo stebimas teigiamas efektas. Po 3 mėnesių stebimas ligos progresas (4,5,6 pav.) tarpuplaučio paratrachėjinuose limfmazgiuose, ties bifurkacija, viršraktikaulinėje zonoje ir metastazė stuburo krūtininės dalies antrajame slankstelyje. Pacientui pradedamas gydymas ipilimumabu su nivolumabu. Po 2 kursų stebimas nežymus navikinių limfmazgių augimas, tačiau vertinamas kaip pseudoprogresija. Vėliau gydymas tęsiamas tik nivolumabu. Atliekant kontrolinius tyrimus KT, MRT ir PET KT po 6 mėnesių stebėtas visiškas ligos išnykimas. Ligos atsinaujinimo nepastebėta jau beveik 6 metus. Pacientas jaučiasi gerai, darbingas, neturi jokių ligos simptomų.

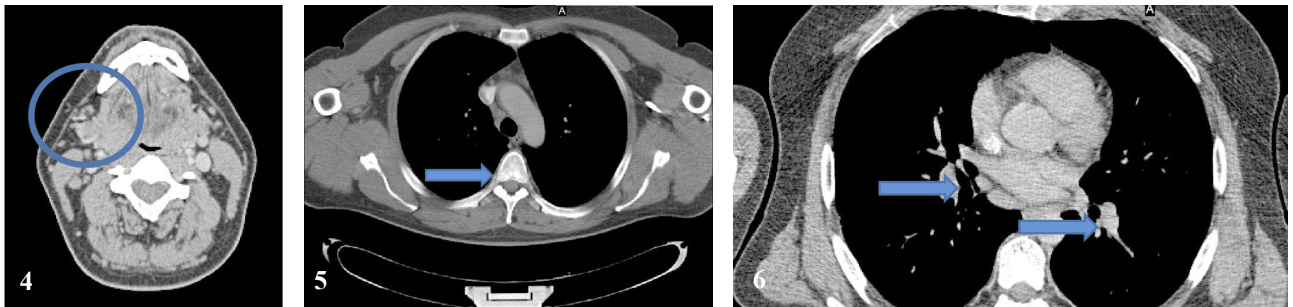
### Diskusija

Pristatėme retą ir sėkmingą burnos gleivinės metastatinės melanomos atvejį. Tai agresyvus, greitai po gydymo progresavęs navikas, kuris į imunoterapiją sureagavo ne iš karto, tačiau galutinis atsakas buvo ilgalaikis: tiek pirminis navikas, tiek metastatiniai židiniai visiškai išnyko.

Dėl mažo gleivinės melanoma dažnio, šių pacientų gydymo galimybės yra ribotos. Nors sisteminės terapijos yra

kur kas mažiau efektyvios šios formos atveju, palyginus su odos melanoma, šiems pacientams skiriami tie patys gydymo režimai. Neretai literatūroje aprašomi pavieniai klinikiniai atvejai, o klinikinių tyrimų duomenys itin riboti.

Viename klinikinių tyrimų stebėta, kad ne odos melanomos atveju, esant pirminiam navikui gleivinėse, šių pacientų atsakas į gydymą chemoterapija dakarbazinu preparatu yra prastas [8]. Skelbiami vienos klinikos klinikiniai tyrimai, iš kurių viename gleivinių melanoma buvo gydoma įvairių medikamentų kombinacijomis: cisplatinu, vinblastinu, dakarbazinu, interleukinu – 2, interferonu alfa, o atsako dažnis stebėtas tarp 36 ir 47 proc., tačiau šiuose tyrimuose dalyvavo labai mažai (11 – 18) tiriamųjų, o ir atsako trukmė buvo trumpa [9, 10]. Nuo tada, kai imunoterapija tapo pagrindiniu metastatinės melanomos gydymo metodu, atsirado ir retrospektyvinių duomenų iš gleivinės melanomos pacientų grupių, tačiau dėl mažo pacientų skaičiaus duomenis neretai sunku analizuoti. Didžioji dalis duomenų apie šią ligą ir jos gydymą skelbiama pacientų vaistų prieinamumo programose [11, 12]. Atsižvelgiant į pranešimus, ligos atsako dažnis, naudojant gydymą ipilimumabu, yra panašus kaip ir bendroje metastatinės melanomos populiacijoje [13]. Vienoje retrospektyvinėje analizėje, pacientų, gydytų ipilimumabu, bendras ligos atsako dažnis siekė 6,7 proc., o ligos kontrolę pasiekė 23,3 proc. pacientų [14]. Panašūs rezultatai buvo gauti ir viename didžiausių, italų koordinuotų klinikinių tyrimų, kuriame buvo įtrauktas 71 pacientas, sergantis metastatine gleivinės melanoma. Tyrimas patvirtino ipilimumabu veiksmingumą bendram išgyvenamumui ir ligos naštos sumažinimui [15]. II fazės DeCOG klinikiniame tyrime buvo įtraukti skirtingomis metastatinės melanomos formomis sergantys pacientai, kuriems anksčiau taikyti skirtingi gydymo būdai, klinikinio tyrimo metu gydyti ipilimumabu. Iš visų pacientų, 7 sergo išplitusia gleivinių melanoma. 1 metų bendro išgyvenamumo dažnis šioje grupėje buvo 14 proc., tačiau visi pacientai mirė praėjus 24 mėnesiams nuo gydymo pradžios. Iš šių pacientų vienas buvo pasiekęs dalinį ligos atsaką, o du – stabilią ligos eigą [16]. Šiuo atveju, taip pat kaip ir



4,5,6 pav. KT stebimas ligos progresas

mūsų pristatytuojų klinikinio atveju, imunoterapijai būdingas uždelstas veikimas arba pseudoprogresija, kuris kai kuriais atvejais veda ir į visišką ligos išnykimą [17].

Šiuo metu klinikiniuose tyrimuose įrodyta neabejotina nauda derinant imunoterapijos preparatus. Viename III fazės klinikiniam tyrimo, kuriame buvo įtraukti 86 išplitusia gleivinės melanoma sergantys pacientai, buvo lyginama gydymo nivolumab ir ipilimumab su nivolumab deriniu nauda. Objektivus atsako dažnis siekė 23,3 proc. nivolumab grupėje ir 37,1 proc. vaistų derinio grupėje. Vidutinis išgyvenamumas be ligos progreso taip pat buvo ilgesnis vaisto derinio grupėje (5,9 mėnesio ir 3 mėnesiai) [18]. Šie duomenys leidžia teigti, kad terapija vaistų deriniu yra efektyvesnė.

### Išvados

Gleivinių melanoma yra reta ir labai agresyvi melanomos forma. Daugelyje klinikinio atveju aprašomos itin blogos šios ligos prognozės. Inovatyvūs imunoterapijos gydymo metodai kai kuriems pacientams gali suteikti ilgalaikį išgyvenamumą ir visišką ligos išnykimą, kaip ir aprašytuojų atveju.

### Literatūra

- Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biology and Therapy* 2019; 20:1366-79  
<https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1640032>
- Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 2012;5(8):739-53.
- Postow MA, Hamid O, Carvajal RD. Mucosal Melanoma: pathogenesis, clinical behavior, and management. *Current Oncology Reports* 2012;14:441-8.  
<https://doi.org/10.1007/s11912-012-0244-x>
- Patel SG, Prasad ML, Escrig M, Singh B, Shaha AR, Kraus DH, Boyle JO, Huvos AG, Busam K, Shah JP. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck* 2002;24:247-57.  
<https://doi.org/10.1002/hed.10019>
- Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Brocker EB, LeBoit PE, Pinkel D, Bastian BC. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *The New England Journal of Medicine* 2005;353:2135-47.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa050092>
- Beadling C, Jacobson-Dunlop E, Hodi FS, Le C, Warrick A, Patterson J, Town A, Harlow A, Cruz F, Azar S, Rubin BP, Muller S, West R, et al. KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. *Clinical Cancer Research* 2008;14:6821-8.  
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0575>
- Si L, Wang X, Guo J. Genotyping of mucosal melanoma. *Chinese Clinical Oncology* 2014;3(3):34.
- Yi JH, Yi SY, Lee HR, Lee SI, Lim DH, Kim JH, Park KW, Lee J. Dacarbazine-based chemotherapy as first-line treatment in noncutaneous metastatic melanoma: multicenter, retrospective analysis in Asia. *Melanoma Research* 2011;21:223-7.  
<https://doi.org/10.1097/CMR.0b013e3283457743>
- Bartell HL, Bedikian AY, Papadopoulos NE, Dett TK, Ballo MT, Myers JN, Hwu P, Kim KB. Biochemotherapy in patients with advanced head and neck mucosal melanoma. *Head Neck* 2008;30:1592-8.  
<https://doi.org/10.1002/hed.20910>
- Harting MS, Kim KB. Biochemotherapy in patients with advanced vulvovaginal mucosal melanoma. *Melanoma Research* 2004;14(6):517-20.  
<https://doi.org/10.1097/00008390-200412000-00012>
- Alexander M, Mellor JD, McArthur G, Kee D. Ipilimumab in pretreated patients with unresectable or metastatic cutaneous, uveal and mucosal melanoma. *Med J Aust* 2014;201:49-53.  
<https://doi.org/10.5694/mja13.10448>
- Ascierto PA, Simeone E, Sileni VC, Pigozzo J, Maio M, Altomonte M, Del Vecchio M, Di Guardo L, Marchetti P, Ridolfi R, Cognetti F, Testori A, Bernengo MG, et al. Clinical experience with ipilimumab 3 mg/kg: real-world efficacy and safety data from an expanded access programme cohort. *J Transl Med* 2014;12:116.  
<https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-116>
- Hersh EM, O'Day SJ, Powderly J, Khan KD, Pavlick AC, Cranmer LD, Samlowski WE, Nichol GM, Yellin MJ, Weber JS. A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naive patients with advanced melanoma. *Investigational New Drugs* 2011;29:489-98.  
<https://doi.org/10.1007/s10637-009-9376-8>
- Postow MA, Luke JJ, Bluth DJ, Ramaiya N, Panageas KS, Lawrence DP, Ibrahim N, Flaherty KT, Sullivan RJ, Ott PA, Callahan DK, Harding JJ, D'Angelo SP, et al. Ipilimumab for patients with advanced mucosal melanoma. *Oncologist* 2013;18:726-32.  
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0464>
- Hoos A, Ibrahim R, Korman A, Abdallah K, Berman D, Shahabi V, Chin K, Canetta R, Humphrey R. Development of ipilimumab: contribution to a new paradigm for cancer immunotherapy. *Semin Oncol* 2010;37:533-46.  
<https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2010.09.015>
- Zimmer L, Eigentler TK, Kiecker F, Simon J, Utikal J, Mohr P, Berking C, Kampgen E, Dippel E, Stadler R, Hauschild A, Fluck M, Terheyden P, et al. Open-label, multicenter, single-arm phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated patients with different subtypes of metastatic melanoma. *Journal of Translational Medicine* 2015;13.  
<https://doi.org/10.1186/s12967-015-0716-5>
- Wilgenhof S, Du Four S, Everaert H, Neyns B. Patterns of response in patients with pretreated metastatic melanoma who received ipilimumab 3 mg/kg in a European expanded access

program: five illustrative case reports. *Cancer Investigation* 2012;30:712-20.

<https://doi.org/10.3109/07357907.2012.727934>

18. D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, Lebbe C, Brady B, Neyns B, Schmidt H, Hassel JC, Hodi FS, Lorigan P, Savage KJ, Miller WH, Mohr P, et al. Efficacy and safety of nivolumab alone or in combination with ipilimumab in patients with mucosal melanoma: a pooled analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35:226-235.

<https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.9258>

**IMUNOTHERAPY FOR MUCOSAL MELANOMA:  
CASE REPORT AND A LITERATURE REVIEW**

**R. Pikturņienē, J. Česienē, H. Janušonytē**

Keywords: mucosal melanoma, immunotherapy, nivolumab, ipilimumab.

**Summary**

Mucosal melanoma is an extremely rare form of melanoma presenting variably as sores or unexplained bleeding located mainly in the head and neck region, anorectal region or female genital tract. Mucosal melanoma is usually diagnosed at an advanced stage and is characterized by an aggressive behavior. Here I will present a case of successful treatment of metastatic oral mucosal melanoma.

Correspondence to: [rugile.pikturņiene@gmail.com](mailto:rugile.pikturņiene@gmail.com)

Gauta 2020-11-27

---