

PAKARTOTINIS IMUNOTERAPIJOS TAIKYMAS SERGANT PAŽENGUSIA NRAS MUTAVUSIA MELANOMA: KLINIKINIO ATVEJO PRISTATYMAS IR LITERATŪROS APŽVALGA

Živilė Balčiūnienė¹, Rugilė Pikturnienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakultetas,

²Klaipėdos universiteto ligoninės Onkologijos ir hematologijos klinikos Chemoterapijos centras

Raktažodžiai: NRAS mutuota melanoma, ipilimumab, nivolumab, pakartotinė imunoterapija.

Santrauka

NRAS mutaciją turinti metastazavusi melanoma pasižymi itin agresyvia ligos eiga bei trumpu bendruoju išgyvenamumu. Šiuo metu nėra patvirtintų taikinių terapijų NRAS (angl. neuroblastoma RAS viral oncogene homolog) mutacijos atvejui, todėl pagrindiniu gydymo metodu išlieka imunoterapija. Kai kuriais atvejais po skirto imunoterapijos NRAS mutavusiai melanomai galima apsvarstyti pakartotinės imunoterapijos (angl. *rechallenge*) taikymo galimybę. Šiame straipsnyje pristatomas jaunos moters NRAS mutavusios odos metastazinės melanomos atvejis, kai buvo pasiekta visiška ligos remisija derinant imunoterapinius preparatus, tačiau, progresavus ligai ir kartojant imunoterapinį gydymą, atsakas buvo trumpalaikis.

Išvadas

Melanoma yra agresyviausias odos piktybinis navikas, kuriam būdingos genetinės mutacijos, sparti metastazavimo eiga bei vis didėjantis sergamumas pasaulyje [1]. Tarp įvairių genetinių potipių apie 25 proc. odos melanomos atvejų sudaro NRAS mutavusi melanoma [2]. Šis potipis siejamas su didesniu agresyvumu ir trumpesniu bendru išgyvenamumu, palyginti su BRAF mutavusiomis ar laukinio tipo NRAS melanoma. Taip pat pastebėta, jog NRAS mutuota melanoma dažniau nustatoma vyresnio, o BRAF (angl. B-Raf proto-oncogene) – jaunesnio amžiaus pacientams [3]. Pastarąjį dešimtmetį imunoterapija iš esmės pakeitė melanomos gydymą, o NRAS mutavusios melanomos atveju atsakas į ją gali būti net geresnis nei kitų genetinių potipių. Šiuo metu NRAS mutavusios metastazinės melanomos gydymui yra patvirtinti du pagrindiniai imunoterapijos preparatai: ipilimumabas ir nivolumabas [4].

Tyrimo tikslas – aptarti 2018–2024 metų publikacijas apie NRAS mutavusios metastazavusios melanomos gydymo galimybes ir pristatyti klinikinį atvejį, skiriant pakartotinę imunoterapiją.

Klinikinis atvejis

25 metų moteris, prieš trejus metus operuota dėl kario sėdmens odos melanomos, užčiuopė darinį kairėje kirkšnyje. Gretutinių ligų pacientė neturėjo, onkologinė šeimos anamnezė buvo neigiama. Atlikus pilvo ir dubens kompiuterinę tomografiją (KT), nustatyti keli piktybinio pobūdžio dariniai: 11,1 × 8,5 × 10,9 cm dydžio navikas dešinėje kiaušidėje, 3,3 × 2,7 cm dydžio patologinis limfmazgis kairėje kirkšnyje bei 4,1 × 3,6 cm metastazė dešiniame antinkstyje (1 pav.). Atlikta kairės kirkšnies limfmazgio biopsija patvirtino odos melanomos metastazę. BRAF (angl. v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) mutacija nenustatyta. Atlikus vėžio žymenų tyrimus, nustatyta padidėjusi CA125 koncentracija – 270,4 U/ml, LDH – 1200 U/l. Daugiadalykio gydytojų konsiliumo metu nuspręsta pradėti imunoterapiją nivolumabu (PD-1 inhibitoriumi) bei atlikti diagnostinę laparotomiją dėl įtariamo antrinio onkologinio proceso dešinėje kiaušidėje. Operacijos metu pašalinta dešinė kiaušidė, dešinysis antinkstis, kairės kirkšnies limfmazgiai, regioniniai dubens limfmazgiai bei poodinės metastazės septintojo dešinio šonkaulio srityje. Galutinė diagnozė: melanoma cutis st. IV pT3N0M1. Mts ad l/n inguinalae sin., pelvis gl. suprarenale dex., subcutis thoracis. Nivolumabas buvo skiriamas kas dvi savaites ir gerai toleruojamas. Po šešių gydymo ciklų režimas pakeistas – vaistas pradėtas skirti kas 4 savaites. Po trijų mėnesių atliktoje kontrolinėje KT nustatyta ligos progresija – daugybinės metastazės pilvo ir dubens srityje, plaučiuose ir tarpuplaučio limfmazgiuose (2, 3 pav.). Atliktas „FoundationOne“ (FO) tyrimas, kurio metu nustatytas vidutinis mutacinis krūvis (angl. TMB-intermediate) ir aptikta NRAS geno mutacija.

Atsižvelgiant į ligos eigą, imunoterapija nivolumabu buvo nutraukta ir pradėtas gydymas ipilimumabu (CTLA-4 inhibitoriumi). Po keturių ipilimumabo kursų gydymas buvo baigtas. Po mėnesio atliktas PET-KT tyrimas parodė pilną radiologinį atsaką. LDH koncentracija sumažėjo iki 218 U/l. Liga išliko stabili 3 metus, iki kol pacientė apčiuopė padidėjusius kaklo limfmazgius kairėje pusėje. Atlikus biopsiją patvirtinta melanomos progresija. Išplitimas stebėtas inkstuose, viršraktikauliniuose limfmazgiuose. Daugiadalykio konsiliumo metu nuspręsta pakartotinai skirti nivolumabą su ipilimumabu, režimas – kas 3 savaites. Tačiau masė kairėje kaklo srityje toliau didėjo (4 pav.), pacientei buvo taikyta embolizacija ir radioterapija, tačiau praėjus metams po antrosios progresijos pacientė mirė.

Diskusija

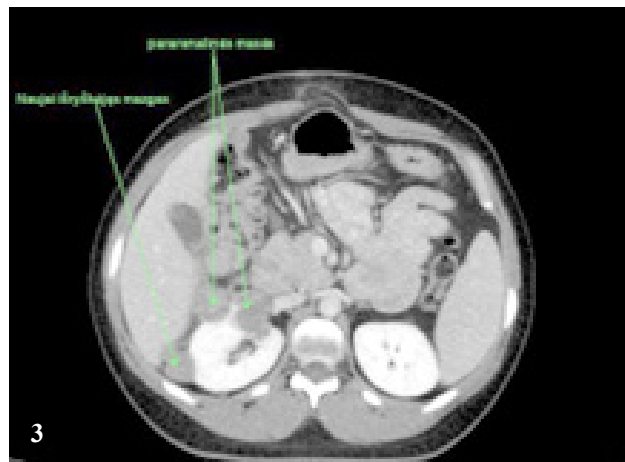
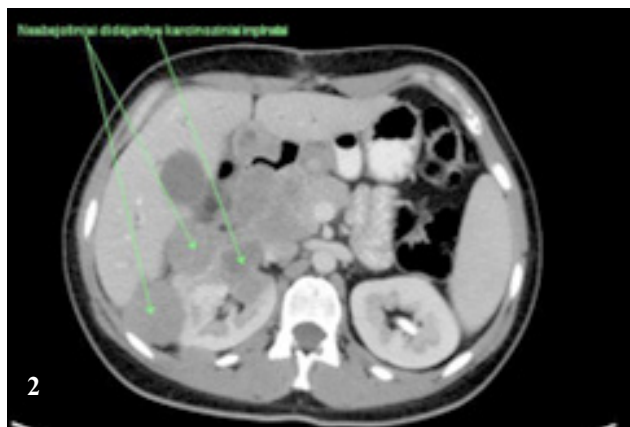
Remiantis 2021 m. JAV vėžio stebėsenos, epidemio-logijos ir baigčių duomenų bazės (angl. Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER) ataskaita, metastazavusi melanoma sudarė apie 5 proc. visų melanomos

atvejų, o 5 metų išgyvenamumo rodiklis siekė 34,6 proc. Vis dėlto per pastarąjį dešimtmetį metastazinės melanomos gydymas reikšmingai pagerėjo. Pradėjus tyrinėti onkogenines mutacijas, lemiančias melanomos progresavimą, buvo sukurta specifinė taikinių terapija, nukreipta prieš BRAF mutacijas [5]. Kitas prie metastazinės melanomos gydymo pažangos prisidėjęs veiksnys yra imunoterapija, kuri metastazinei melanomai, neturinčiai BRAF mutacijos, gali būti taikoma kaip monoterapija arba derinyje su taikinių terapija [6].

Skirtingai nei BRAF mutacijų atveju, NRAS mutacijai kol kas nėra patvirtintos taikinių terapijos, todėl metastazinei NRAS mutavusiai melanomai pirmos eilės sisteminis gydymas vis dar yra imunoterapija CTLA-4 ir PD-1 inhibitoriais [7]. Tačiau pagal NEMO klinikinį tyrimą, taikinių terapija binimetinibu, kaip monoterapija, gali būti svarstoma pacientams, kuriems nepasiteisino ankstesnis gydymas anti-PD-1 terapija. Tačiau šis gydymas neprailgina bendrojo išgyvenamumo [8]. Atvirame Ib fazės JAV klinikiniame tyrime vertintas taikinių terapijos naprafenibu ir trametinibu derinio efektyvumas sergantiesiems jau gydyta NRAS mutavusia melanoma [9]. Šios gydymo schemas vis dar yra klinikinių tyrimų lygmens, todėl NRAS mutavusiai melanomai, kuriai jau buvo skirtas gydymas CTLA-4 ar PD-1 inhibitoriais, klinikinėje praktikoje tapo aktualus pakartotinės imunoterapijos (angl. rechallenge) klausimas. Pastebėta, jog šio gydymo veiksmingumas priklauso nuo gydymo nutraukimo priežasties. Nutraukus gydymą dėl imunoterapijos sukeltų nepageidaujamų reiškinių ir buvus geram gydymo atsakui [10], imunoterapijos atnaujinimas gali būti naudingas (laikas iki progresavimo – apie 13 mėn.). Nutraukus imunoterapiją dėl ligos progresavimo, pakartotinio gydymo nauda dažniausiai būna menka (laikas iki progresavimo – apie 3



1 pav. Dubens KT, ligos išplitimas



2, 3 pav. Dubens KT, ligos išplitimas nivolumabo monoterapijos fone



4 pav. Galvos KT, ligos progresavimas

mėn.) [11]. Šie duomenys nėra vienareikšmiai: 2022 m. JAV tyrime teigiama, kad tik ~15 proc. pacientų, kuriems melanoma atsinaujino nutraukus gydymą, turėjo teigiamą atsaką į pakartotinį gydymą nivolumabu [12], o 2023 m. Ispanijos tyrime nurodyta, kad pacientų, gydytų imunoterapija tiek ligos pradžioje, tiek pakartotinai, atsako dažnis buvo panašus: atitinkamai 75 proc. ir 62,5 proc. Šiame tyrime pacientams, kurie praeityje teigiamai reagavo į ipilimumabą, pakartotinis jo skyrimas taip pat gali padėti pasiekti ligos kontrolę [13].

Apibendrinus gautus duomenis, pastebėta, kad didžiausia pakartotinės imunoterapijos nauda pasireiškia pacientams, kuriems pradinis gydymas buvo veiksmingas, tačiau jį teko nutraukti dėl nepageidaujamų reiškinių. Pacientams, kurių pirminis atsakas į imunoterapiją buvo nepakankamas, pakartotinis gydymas dažnai būna neefektyvus.

Pristatytas klinikinis atvejis iliustruoja išskirtinį ilgalaikio išgyvenamumo pavyzdį sergant NRAS mutaciją turinčia metastazine melanoma. Taikant CTLA-4 ir PD-1 inhibitorių derinį, liga buvo stabili trejus metus, o pakartotinė imunoterapija išgyvenamumo laikotarpį pratęsė dar vieneriems metams. Nors klinikinėje praktikoje pakartotinė imunoterapija taikoma rečiau dėl tikėtino mažesnio atsako, šis atvejis pagrindžia reikšmingą individualizuoto gydymo planavimo bei tikslingo imunoterapijos atnaujinimo klinikinę vertę.

Išvados

1. NRAS mutacijų sukelta metastazinė melanoma pasižymi agresyvia klinicine eiga ir dažnai yra siejama su itin nepalankia ligos prognoze.

2. Inovatyvūs imunoterapijos taikymo metodai kai kuriems pacientams leidžia pasiekti ilgalaikę remisiją ir visišką ligos regresiją, kaip ir aprašytuoju atveju.

Literatūra

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers

in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74:229-63.

<https://doi.org/10.3322/caac.21834>

2. Lokhandwala PM, Tseng LH, Rodriguez E, Zheng G, Pallavajjalla A, Gocke CD, et al. Clinical mutational profiling and categorization of BRAF mutations in melanomas using next generation sequencing. *BMC Cancer* 2019;19.

<https://doi.org/10.1186/s12885-019-5864-1>

3. Phadke MS, Smalley KSM. Targeting NRAS Mutations in Advanced Melanoma 2023. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00205>

4. Amaral T, Ottaviano M, Arance A, Blank C, Chiarion-Sileni V, Donia M, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2024.

<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.11.006>

5. Khaddour K, Maahs L, Avila-Rodriguez AM, Maamar Y, Samaan S, Ansstas G. Melanoma targeted therapies beyond braf-mutant melanoma: Potential druggable mutations and novel treatment approaches. *Cancers (Basel)* 2021;13.

<https://doi.org/10.3390/cancers13225847>

6. Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, Robert C, Lorigan P, van Akkooi A, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Annals of Oncology* 2020;31:1435-48.

<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.004>

7. Johnson DB, Lovly CM, Flavin M, Panageas KS, Ayers GD, Zhao Z, et al. Impact of NRAS mutations for patients with advanced melanoma treated with immune therapies. *Cancer Immunol Res* 2015;3:288-95.

<https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0207>

8. Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, Arance A, Dutriaux C, Di Giacomo AM, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:435-45.

[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30180-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30180-8)

9. De Braud F, Doooms C, Heist RS, Lebbe C, Wermke M, Gazzah A, et al. Initial Evidence for the Efficacy of Naporafenib in Combination With Trametinib in NRAS -Mutant Melanoma: Results From the Expansion Arm of a Phase Ib, Open-Label Study. *Journal of Clinical Oncology* 2023;41:2651-60.

<https://doi.org/10.1200/JCO.22.02018>

10. Pollack MH, Betof A, Dearden H, Rapazzo K, Valentine I, Brohl AS, et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Annals of Oncology* 2018;29:250-5.

<https://doi.org/10.1093/annonc/mdx642>

11. Borea R, Damassi A, Rebuzzi SE, Banna GL, Murianni V, Catalano F, Martelli V, Fornarini G. Immunotherapy Retreatment: Case Report, Review of the Literature and Proposal for the Definition of Different Scenarios. *Immunotherapy* 2021;13:645-52.

<https://doi.org/10.2217/imt-2021-0006>

12. Perez L, Samlowski W, Lopez-Flores R. Outcome of Elective Checkpoint Inhibitor Discontinuation in Patients with

Metastatic Melanoma Who Achieved a Complete Remission: Real-World Data. *Biomedicines* 2022;10.

<https://doi.org/10.3390/biomedicines10051144>

13. España Fernandez S, Sun C, Solé-Blanch C, Boada A, Martínez-Cardús A, Manzano JL. Immunotherapy Resumption/Rechallenge in Melanoma Patients after Toxicity: Do We Have Another Chance? *Pharmaceutics* 2023;15.

<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030823>

**RECHALLENGE IMMUNOTHERAPY FOR
ADVANCED NRAS-MUTANT MELANOMA:
A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW**

Ž. Balčiūnienė, R. Pikturnienė

Keywords: NRAS-mutant melanoma, ipilimumab, nivolumab, rechallenge immunotherapy.

Summary

NRAS-mutant metastatic melanoma is characterized by an extremely aggressive disease course and short overall survival. Currently, there are no approved targeted therapies for NRAS mutations, making immunotherapy the mainstay of treatment. In certain cases, after initial immunotherapy for NRAS-mutant melanoma, the possibility of rechallenge immunotherapy can be considered. This article presents a case of a young woman with NRAS-mutant cutaneous metastatic melanoma, in which complete remission was achieved through combination immunotherapy. However, upon disease progression and retreatment with immunotherapy, the response was only short-lived.

Correspondence to: zivilemarijabalciunaite@gmail.com

Gauta 2025-05-14