

Kamila Patrycja Tabaka¹, Krystian Kidrycki¹, Marek Wojtukiewicz^{2,3}, Ewa Sierko^{2,3,4}

¹Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

²Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

³Oddział Onkologii Klinicznej, Białostockie Centrum Onkologii

⁴Zakład Radioterapii, Białostockie Centrum Onkologii

Skuteczna sekwencyjna chemioradioterapia u chorego na miejscowo zaawansowanego czerniaka masywu nosowo-sitowego

Effective sequential chemoradiotherapy of a patient with locally advanced melanoma of the naso-ethmoidal massive

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Ewa Sierko
 Klinika Onkologii,
 Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
 Oddział Onkologii Klinicznej,
 Białostockie Centrum Onkologii
 e-mail: ewa.sierko@iq.pl

STRESZCZENIE

Czerniak błon śluzowych jest rzadkim nowotworem. Częstość jego występowania szacuje się na 0,5–2% przypadków wszystkich czerniaków. Leczeniem z wyboru jest radykalna resekcja chirurgiczna uzupełniona radioterapią i/lub chemioterapią. Średnie 5-letnie przeżycie w przypadku czerniaka błon śluzowych wynosi jedynie 17,1%. Retrospektywnie przeanalizowano przebieg choroby 54-letniego pacjenta, u którego wyjściowo stwierdzono czerniaka błon śluzowych wielkości 50 × 36 mm znajdującego się w obrębie zatoki szczękowej lewej, sitowia i górno-środkowej części jamy nosowej. Stadium zaawansowania klinicznego choroby ustalono na T4bN1M0. Chory został poddany chemioterapii (CT) według schematu BOLD: bleomycyna — 8 mg/m², winkrystyna — 1 mg/m², lomustyna — 44 mg/m², dakarbazyna — 250 mg/m²; podano 5 kursów co 4 tygodnie. Następnie ze względu na dobrą odpowiedź guza na CT zastosowano radioterapię 3D w warunkach promieniowania X 6 MV do dawki 52,8 Gy w 20 frakcjach podawaną 3 razy w tygodniu. Wskutek zastosowanego leczenia uzyskano całkowitą remisję guza. Obecnie nie stwierdza się aktywnej choroby nowotworowej. Przeżycie całkowite chorego obecnie wynosi 6 lat. Jakość życia chorego pozostaje zadowalająca. Mimo znacznego zaawansowania klinicznego czerniaka błon śluzowych i braku możliwości chirurgicznej resekcji guza sekwencyjna chemioradioterapia okazała się skuteczną metodą leczenia chorego na ten nowotwór.

Słowa kluczowe: czerniak błon śluzowych, masyw nosowo-sitowy, wieloletnie przeżycie, sekwencyjna chemioradioterapia

ABSTRACT

Mucosal melanomas are rare neoplasms. They account for approximately 0.5–2% of all melanomas. The treatment of choice is radical surgical resection followed by radiotherapy and/or chemotherapy. 5-year survival rate in mucosal melanomas is only 17.1%. Case report: 54-year-old patient presented with a 50 × 36 mm mucosal melanoma located within the left maxillary sinus, ethmoid sinus and upper-middle part of the nasal cavity. Clinical stage of the disease was estimated to T4bN1M0. The patient was treated with chemotherapy (CT) according to the BOLD program: bleomycin 8 mg/m², vincristine 1 mg/m², lomustine 44 mg/m², dacarbazine 250 mg/m² — 5 courses given every 4 weeks. Because of a good tumor response was observed 3D megavoltage radiation therapy (RT) was administered to the tumor bed in total dose of 52.8 Gy in 20 fractions given 3 times a week. Complete remission of the tumor was achieved. Currently, after 6 years, there is no evidence of active disease. The quality of life of the patient remains satisfactory. Despite the advanced clinical stage of melanoma at presentation, sequential chemoradiotherapy was an effective treatment for the mucosal melanoma patient.

Key words: mucosal melanoma, naso-ethmoidal massive, long-term survival, sequential chemoradiotherapy

Wstęp

Czerniak jest nowotworem wywodzącym się z melanocytów i może się rozwijać w miejscach ich występowania — najczęściej w warstwie podstawnej naskórka oraz rzadziej w naczyniówce oka, błonach śluzowych oraz oponach mózgowych [1]. Współczynnik zapadalności na ten nowotwór w Polsce wynosi 5,3 u kobiet i 6,0 u mężczyzn na 100 tysięcy osób [2]. Częstość występowania czerniaka błon śluzowych szacuje się na 0,5–2% przypadków wszystkich czerniaków [3, 4]. Głównie lokalizuje się on w okolicach: głowy i szyi (55,4%), anorektalnej (23,8%), żeńskich narządów płciowych (18%) oraz w układzie moczowym (2,8%) [4].

Nie ma jednoznacznych wytycznych dotyczących leczenia czerniaka błon śluzowych, jednak za metodę z wyboru uznaje się radykalną resekcję chirurgiczną uzupełnioną radioterapią i/lub chemioterapią [1, 3]. Średnie 5-letnie przeżycie w przypadku tego nowotworu wynosi tylko około 17% [5].

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 54 lat z wieloletnim wywiadem bólów głowy oraz nawracającymi zapaleniami zatok przynosowych zgłosił się do lekarza w październiku 2008 roku z powodu pojawienia się utraty węchu, upośledzonej drożności nosa z krwawieniami oraz wytrzeszczem lewej gałki ocznej.

Badaniem przedmiotowym stwierdzono wytrzeszcz lewej gałki ocznej, łzawienie i zaczerwienienie spojówki oka lewego, obrzęk lewej połowy twarzy oraz jej ból podczas ucisku. W okolicy podżuchwowej stwierdzono kilka węzłów chłonnych o wielkości poniżej 1 cm. Stan ogólny chorego oceniono na 1 według skali Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*).

W wykonanej tomografii komputerowej wykazano obecność tworów guzowatych o wymiarach 50 × 36 mm wypełniającego całkowicie sitowie, zatokę szczękową lewą i jamę nosową po lewej stronie oraz naciekanie mięśnia prostego przyśrodkowego i dolnego oczodołu lewego.

Miesiąc później w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) zaobserwowano progresję guza, przechodzenie zmiany nowotworowej na stronę prawą i w kierunku zatoki klinowej, naciek struktur kostnych, opon mózgowych, a także powiększony pojedynczy węzeł w okolicy kąta żuchwy (12 × 11 mm) (ryc. 1a, b).

W badaniu histopatologicznym wycinka guza pobranego w trakcie badania endoskopowego stwierdzono obecność czerniaka z obecnością biomarkerów: białka S100 i wimentyny. Stadium zaawansowania klinicznego choroby ustalono na T4bN1M0.

Ze względu na bardzo duże zaawansowanie kliniczne nowotworu wdrożono terapię z zamysłem leczenia paliatywnego. Chory otrzymał 5 kursów chemioterapii opierającej się na programie BOLD, jednak dawki zostały nieco zmodyfikowane (bleomycyna 8 mg/m², winkrystyna 1 mg/m², lomustyna 44 mg/m², dakarbazyna 250 mg/m²) co 4 tygodnie. Już po pierwszym kursie zastosowanej chemioterapii zaobserwowano subiektywną poprawę — powróciła drożność nosa, ustąpiły krwawienia, zmniejszył się wytrzeszcz gałki ocznej, ustąpił obrzęk tkanek miękkich twarzy. Badanie obrazowe wykonane po zakończeniu chemioterapii wykazało częściową regresję guza (zmniejszenie masy guza do 37 × 16 mm w płaszczyźnie skanu), poprzednio powiększonego węzła chłonnego zaś nie uwidoczniło podczas badania (ryc. 1c, d).

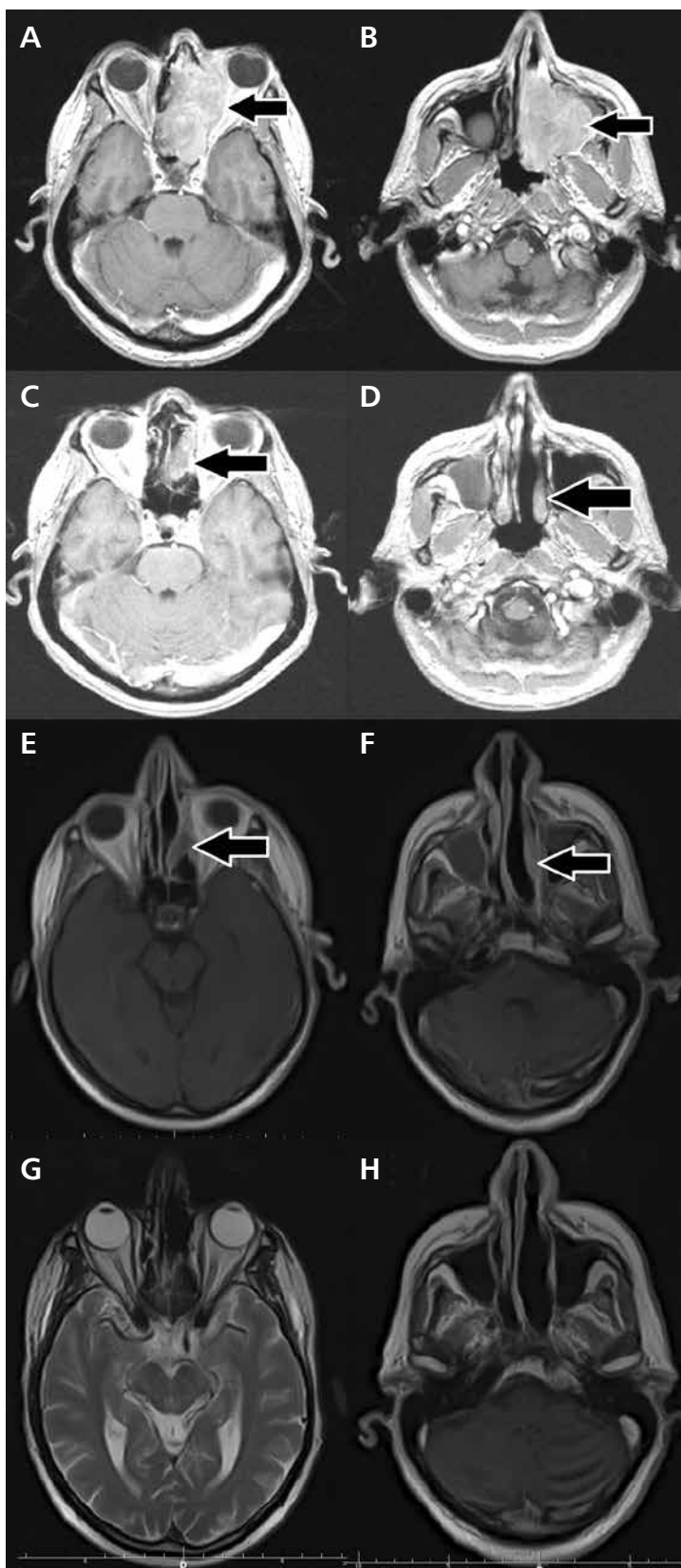
Ze względu na dobrą odpowiedź nowotworu na leczenie systemowe podjęto decyzję o radykalizacji postępowania terapeutycznego. Chorego poddano radioterapii konformalnej 3D w warunkach promieniowania X 6 MV. W pierwszym etapie napromieniono wyjściowo zajętą okolicę przez czerniaka — podano 48 Gy w 20 frakcjach podawanych 3 razy w tygodniu, następnie podwyższono dawkę całkowitą o 4,8 Gy na resztkowy guz makroskopowy, podając ją w dwóch frakcjach. Dwa miesiące po zakończeniu tego leczenia z wyjściowych objawów pozostał jedynie niewielki obrzęk policzka lewego, a w MRI masa guza zmniejszyła się do rozmiarów 25 × 7 mm w płaszczyźnie skanu i obejmowała sitowie przednie oraz część górną jamy nosowej lewej (ryc. 1e, f).

W aktualnym badaniu MRI wykonanym w styczniu 2014 roku nie wykazano zmian nowotworowych w obrębie masywu nosowo-sitowego, a węzły chłonne szyjne pozostają niepowiększone (ryc. 1g, h).

Obecnie przeżycie całkowite chorego wynosi 6 lat, a sam pacjent ocenia jakość życia jako zadowalającą. W ciągu 6 lat obserwacji u chorego występowały liczne infekcje bakteryjne masywu szczękowo-sitowego leczone skutecznie celowaną antybiotykoterapią. Nie stwierdzono późnych działań niepożądanych radioterapii.

Dyskusja

Czerniak błon śluzowych jest rzadko występującym nowotworem charakteryzującym się złym rokowaniem. Spośród czerniaków o różnej lokalizacji u chorych na ten nowotwór stwierdza się najniższe 5-letnie przeżycie [1]. Choroba dotyka najczęściej osoby powyżej 60. roku życia (65%), nieco częściej kobiety, choć biorąc pod uwagę występowanie czerniaka w okolicy głowy i szyi — jest identyczne u obu płci [5, 6]. Niezadowalające przeżycie u tych pacjentów może być spowodowane wykrywaniem tego nowotworu w stadiach dużego klinicznego zaawansowania choroby z powodu późno pojawiających



Rycina 1. Obrazy rezonansu magnetycznego. Skany A–F wykonane w sekwencji T1 po podaniu kontrastu (gadolin), skany G, H — w sekwencji T2; obrazy A, C, E — wykonane na poziomie zatoki sitowej; B, D, F — na poziomie jamy nosowej; obrazy A, B — wykonane przed rozpoczęciem leczenia; C, D — po zakończeniu chemioterapii; E, F — po zakończeniu radioterapii; G, H — 5 lat po zakończeniu leczenia. Strzałki wskazują lokalizację guza

się, niecharakterystycznych objawów. W przypadku lokalizacji w obrębie masywu nosowo-sitowego są to zazwyczaj krwawienia z nosa, upośledzenie jego drożności oraz bóle głowy. W odróżnieniu od czerniaka skóry czerniak błon śluzowych rozwija się tam, gdzie tkanki nie są narażone na promieniowanie UV. Warto odnotować, że czerniak błon śluzowych częściej występuje w populacjach, w których zachorowanie na czerniaka skóry jest niższe. Aż 8,8% pacjentów chorych na czerniaka błon śluzowych to Amerykanie pochodzenia afrykańskiego oraz Hiszpanie [4].

Etiologia tego nowotworu nie jest w pełni poznana z powodu niewielkiej liczby diagnozowanych przypadków. Przypuszcza się, że na jego rozwój wpływ mają między innymi pyły drzewne. Nie potwierdzono udziału infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego, wirusem opryszczki ludzkiej czy wirusem polio w rozwoju czerniaka błon śluzowych okolicy głowy i szyi [7–10].

Złymi czynnikami prognostycznymi są: wiek powyżej 60. roku życia, zajęcie węzłów chłonnych, naciekanie okolicznych struktur, forma niepolipowata, przerzuty odległe oraz lokalizacja w zatoce szczękowej czy sitowej [4, 11, 12].

W przypadku czerniaka błon śluzowych mutacje różnych genów są rzadsze niż te występujące w czerniaku skóry. Spośród spotykanych mutacji w czerniaku błon śluzowych wszystkich lokalizacji najczęstsze dotyczą genu *cKIT* (20%), *NRAS* (5%) oraz *BRAF* (3%) [13]. Aż 15,6–39% pacjentów z czerniakiem błon śluzowych jest nosicielami mutacji albo zwiększonej liczby kopii genu *KIT* [14, 15]. Jednakże w przypadku czerniaków występujących w zatokach przynosowych najczęstsza jest mutacja w obrębie genu *NRAS* (14%) [16]. U opisywanego chorego nie oceniono potencjalnych mutacji genów, ponieważ pacjent był leczony przed sześcioma laty, a do chwili obecnej utrzymuje się całkowita remisja.

Warto podkreślić, że próby leczenia ukierunkowanego molekularnie dotyczą głównie czerniaków skóry [17–24]. Obecnie brak w Polsce programów lekowych umożliwiających zastosowanie takiego leczenia u chorych na czerniaka błon śluzowych.

Dakarbazyna jest cytostatykiem powszechnie stosowanym w chemioterapii czerniaków skóry i błon śluzowych. W przypadku czerniaków skóry leczenie tym cytostatykiem wydłuża całkowite przeżycie o 5,6–7,8 miesiąca [25–27]. W badaniach trzeciej fazy wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia w przypadku pacjentów leczonych polichemioterapią (schemat CVD — cisplatylna, winblastyna, dakarbazyna, lub schemat BOLD) w porównaniu z pacjentami leczonymi dakarbazyną w monoterapii [28]. Nie przeprowadzono randomizowanych badań dotyczących czerniaków błony śluzowej. Przyjęto, że leczenie systemowe należy rozważyć tylko u pacjentów z przerzutowym lub nieoperacyjnym czerniakiem błon śluzowych [29].

W przypadku opisywanego chorego zaskakująco dobra odpowiedź nowotworu na zastosowane leczenie cytostatyczne zmieniła koncepcję leczenia z paliatywnego na radykalne. W przeszłości uważano, że czerniak jest nowotworem promienioopornym. Jednak w licznych badaniach udowodniono, że radioterapia poprawia kontrolę lokoregionalną oraz jest skuteczna w leczeniu przerzutów, jednak nie wydłuża całkowitego przeżycia [30–32]. Komórki czerniaka nie są jednakowo wrażliwe na promieniowanie jonizujące. W znacznej mierze odpowiedź na radioterapię zależy zarówno od dawki całkowitej promieniowania, jak i od dawki frakcyjnej [30]. W przypadku opisywanego chorego zdecydowano się na radioterapię hipofrakcjonowaną. W badaniu przeprowadzonym przez Wada i wsp. [31] wykazano, że zastosowanie dawki frakcyjnej 3 Gy lub większej jest skuteczniejsze w osiągnięciu lokalnej kontroli u pacjentów z czerniakiem błon śluzowych w obrębie głowy i szyi. W przypadku opisywanego chorego zastosowano dawkę frakcyjną 2,4 Gy ze względu na ryzyko późnych powikłań popromiennych, a także bliskość organów ryzyka — takich jak soczewki, gałka oczna, nerw wzrokowy oraz skrzyżowanie nerwów wzrokowych.

Wnioski

Skojarzona chemioterapia z radioterapią okazała się skuteczną metodą leczenia chorego na zaawansowanego nieoperacyjnego czerniaka błon śluzowych. Optymalnym rozwiązaniem byłoby podjęcie badań nad zdefiniowaniem grupy chorych, u których ten sposób leczenia byłby metodą z wyboru, choć przeprowadzenie badań o I stopniu wiarygodności w przypadku tego nowotworu jest nierealne z powodu rzadkości jego występowania.

Piśmiennictwo

- Mihajlovic M., Vlajkovic S., Jovanovic P., Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2012; 5: 739–753.
- Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. i wsp. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer* 2013; 49: 1374–1403.
- Moreno M.A., Roberts D.B., Kupferman M.E. i wsp. Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M.D. Anderson Cancer Center. *Cancer* 2010; 116: 2215–2223.
- Chang A.E., Karnell L.H., Menck H.R. The National Cancer Data Base Report on cutaneous and noncutaneous melanoma. *Cancer* 1998; 83: 1664–1678.
- Lengyel E., Gilde K., Remenar E., Esik O. Malignant mucosal melanoma of the head and neck — a review. *Pathol. Oncol. Res.* 2003; 1: 7–12.
- McLaughlin C.C., Wu X.C., Jemal A. i wsp. Incidence of noncutaneous melanomas in the U. S. *Cancer* 2005; 103: 1000–1007.
- Ramqvist T., Nordfors C., Dalianis T., Ragnarsson-Olding B. DNA from human polyomaviruses, TSPyV, MWPyV, HPyV6, 7 and 9 was not detected in primary mucosal melanomas. *Anticancer Res.* 2014; 34: 639–643.
- Dahlgren L., Schedvins K., Kanter-Lewensohn L., Dalianis T., Ragnarsson-Olding B.K. Human papilloma virus (HPV) is rarely detected in

- malignant melanomas of sun sheltered mucosal membranes. *Acta Oncol.* 2005; 44: 694–699.
9. Giraud G., Ramqvist T., Ragnarsson-Olding B., Dalianis T. DNA from BK virus and JC virus and from KI, WU, and MC polyomaviruses as well as from simian virus 40 is not detected in non-UV-light-associated primary malignant melanomas of mucous membranes. *J. Clin. Microbiol.* 2008; 46: 3595–3598.
 10. Lundberg R., Brytting M., Dahlgren L. i wsp. Human herpes virus DNA is rarely detected in non-UV light-associated primary malignant melanomas of mucous membranes. *Anticancer Res.* 2006; 26: 3627–3631.
 11. Thompson L.D., Wieneke J.A., Miettinen M. Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: a clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003; 27: 594–611.
 12. Roth T.N., Gengler C., Huber G.F., Holzmann D. Outcome of sinonasal melanoma: clinical experience and review of the literature. *Head Neck* 2010; 32: 1385–1392.
 13. Kim C.Y., Kim D.W., Kim K. i wsp. GNAQ mutation in a patient with metastatic mucosal melanoma. *BMC Cancer* 2014; 14: 516.
 14. Curtin J.A., Busam K., Pinkel D., Bastian B.C. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4340–4346.
 15. Beadling C., Jacobson-Dunlop E., Hodi F.S. i wsp. *KIT* gene mutations and copy number in melanoma subtypes. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 6821–6828.
 16. Zebary A., Jangard M., Omholt K., Ragnarsson-Olding B., Hansson J. *KIT*, *NRAS* and *BRAF* mutations in sinonasal mucosal melanoma: a study of 56 cases. *Br. J. Cancer* 2013; 109: 559–564.
 17. Arkenau H.T., Kefford R., Long G.V. Targeting *BRAF* for patients with melanoma. *Br. J. Cancer* 2011; 104: 392–398.
 18. Vultur A., Villanueva J., Heryl M. Targeting *BRAF* in advanced melanoma: a first step toward manageable disease. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17: 1658–1663.
 19. Chapman P., Hauschild A., Robert C. i wsp. Improved survival with vemurafenib in melanoma with *BRAF* V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2507–2516.
 20. Yang H., Higgins B., Kolinisky K. RG7204 (PLX4032), a selective *BRAF* V600E inhibitor, displays antitumor activity in preclinical melanoma models. *Cancer Res.* 2010; 70: 5518–5527.
 21. Kefford R., Arkenau H., Brown M.P. i wsp. Phase I/II study of GSK2118436, a selective inhibitor of oncogenic mutant *BRAF* kinase, in patients with metastatic melanoma and other solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 2010; abstr. 8503.
 22. Long G.V., Stroyakovskiy D., Gogas H. i wsp. Combined *BRAF* and *MEK* inhibition versus *BRAF* inhibition alone in melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 1867–1876.
 23. Hodi S.F., O'Day S.J., McDermott D.F. i wsp. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 8: 711–723.
 24. Alexander M., Mellor J.D., McArthur G., Kee D. Ipilimumab in pretreated patients with unresectable or metastatic cutaneous, uveal and mucosal melanoma. *Med. J. Aust.* 2014; 201: 49–53.
 25. Falkson C.I., Ibrahim J., Kirkwood J.M. i wsp. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 1743–1751.
 26. Middleton M.R., Grob J.J., Aaronson N. i wsp. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 158–166.
 27. Avril M.F., Aamdal S., Grob J.J. i wsp. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1118–1125.
 28. Lens M.B., Eisen T.G. Systemic chemotherapy in the treatment of malignant melanoma. *Expert Opin. Pharmacother.* 2003; 4: 2205–2211.
 29. López F., Rodrigo J.P., Cardesa A. i wsp. Update on primary head and neck mucosal melanoma. *Head Neck* 2014; 138: 730.
 30. Owens J.M., Roberts D.B., Myers J.N. The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanoma of the head and neck region. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003; 129: 864–868.
 31. Wada H., Nemoto K., Ogawa Y. i wsp. A multi-institutional retrospective analysis of external radiotherapy for mucosal melanoma of the head and neck in Northern Japan. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 59: 495–500.
 32. Temam S., Mamelle G., Marandas P. i wsp. Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck. *Cancer* 2005; 103: 313–319.