

Wioleta Sawczuk¹, Piotr Tokajuk^{1,2}, Piotr Skaliński^{1,2}

¹Oddział Onkologii Klinicznej, Białostockie Centrum Onkologii

²Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Opis przypadku chorej leczonej systemowo z powodu czerniaka błony śluzowej odbytnicy

A case report of a patient treated systemically for melanoma of the rectum

Adres do korespondencji:

Lek. Wioleta Sawczuk
 Oddział Onkologii Klinicznej,
 Białostockie Centrum Onkologii
 im. M. Skłodowskiej-Curie
 ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok
 e-mail: wioleta_sawczuk@tlen.pl

STRESZCZENIE

Czerniak błon śluzowych dotyczy jedynie około 1,5% pierwotnych lokalizacji czerniaka, z których około 16% rozwija się w obrębie odbytu lub odbytnicy. Czerniak odbytu i odbytnicy (ARM) jest wysoce złośliwym nowotworem o złym rokowaniu. Jest to rzadki nowotwór, dlatego standaryzacja postępowania u chorych z tą jednostką chorobową jest trudna. Resekcja chirurgiczna z zachowaniem odpowiednich marginesów jest podstawową metodą leczenia miejscowego. Dostępnych jest niewiele danych na temat skuteczności leczenia immunoterapią oraz terapią anti-BRAF/MEK. Brakuje randomizowanych badań klinicznych w tym wskazaniu. W związku z tym pomimo odrębności w biologii czerniaka błon śluzowych i czerniaka skóry w praktyce klinicznej leczenie choroby zaawansowanej bazuje na wytycznych dla czerniaka skóry. Rola klasycznej chemioterapii w tym rozpoznaniu jest ograniczona. W pracy opisano przypadek pacjentki leczonej z powodu zaawansowanego czerniaka błony śluzowej odbytnicy, z wykorzystaniem niwolumabu, ipilimumabu oraz klasycznej chemioterapii.

Słowa kluczowe: czerniak błon śluzowych, czerniak odbytnicy, niwolumab, ipilimumab

ABSTRACT

Mucosal melanoma comprises of approximately 1.5% of the primary locations of melanoma, of which about 16% develops within the anus or rectum. Anorectal melanoma (ARM) is a highly malignant tumor with poor prognosis. It is a rare cancer, what makes standardization of patients' management difficult. Surgical resection with adequate margins is the primary method of local treatment. Little data is available on the efficacy of immunotherapy and anti-BRAF/MEK targeted therapy in this particular group of patients. There are no randomized clinical trials in this indication. Therefore, despite the differences in the biology of mucosal melanoma and cutaneous melanoma, the treatment of advanced ARM in clinical practice follow the guidelines for cutaneous melanoma. The data on classic chemotherapy for the treatment of advanced ARM are limited. The paper describes a case of an advanced rectal melanoma patient treated with nivolumab, ipilimumab and classical chemotherapy.

Key words: mucosal melanoma, rectal melanoma, nivolumab, ipilimumab

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2020; 6: 47-51

Wstęp

Czerniak (MM, *malignant melanoma*) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z melanocytów, komórek pochodzenia neuroektodermalnego. Pierwotnym umiejscowieniem większości czerniaków jest skóra,

rzadziej gałka oczna (ok. 5-10%), a błon śluzowych dotyczy jedynie około 1,5% pierwotnych lokalizacji czerniaka, z których około 16% rozwija się w obrębie odbytu lub odbytnicy [1]. Czerniak odbytu i odbytnicy (ARM, *anorectal melanoma*) jest wysoce złośliwym nowotworem o złym rokowaniu, wynikającym przede

wszystkim z późnego rozpoznania. Typowe nieswoiste objawy, takie jak: krwawienie, świąd czy ból odbytnicy, przypominają symptomatologię guzków krwawniczych, polipów lub raka odbytnicy, stąd też około 2/3 chorych z ARM jest początkowo błędnie diagnozowanych [1]. Dodatkowych trudności diagnostycznych przysparza fakt, że mniej więcej 20–30% ARM jest pozbawionych melanocytów, a jednocześnie są one biologicznie bardziej inwazyjne [2, 3]. Resekcja chirurgiczna z zachowaniem odpowiednich marginesów jest podstawową metodą leczenia miejscowego, jednak rozległość/rodzaj optymalnego zabiegu pozostaje przedmiotem dyskusji. W przypadku resekcji R0 czas przeżycia chorych jest dłuższy po wykonaniu szerokiego wycięcia zmiany w porównaniu z resekcją brzuszno-krocową [4]. Dostępnych jest niewiele danych na temat skuteczności immunoterapii oraz terapii anty-BRAF/MEK w leczeniu czerniaka błon śluzowych i opierają się one na opisach przypadków, przeglądach literatury i ocenach retrospektywnych. Brakuje randomizowanych badań klinicznych w tym wskazaniu. W związku z tym mimo odrębności w biologii czerniaka błon śluzowych i czerniaka skóry w praktyce klinicznej leczenie choroby zaawansowanej bazuje na wytycznych dla czerniaka skóry. Rola klasycznej chemioterapii w tym rozpoznaniu jest ograniczona, brak jest bowiem danych na temat jej skuteczności.

Opis przypadku

Osiemdziesięcioletnia kobieta, w dobrym stanie ogólnym [stopień 1 wg *World Health Organization* (WHO-1)], bez chorób współistniejących, zgłosiła się do chirurgicznej izby przyjęć z powodu trwającego od 3 miesięcy nawracającego krwawienia z odbytnicy oraz dolegliwości bólowych tej okolicy. W badaniu przedmiotowym stwierdzono rozległy (ok. 7 cm), bolesny, egzofityczny guz odbytu. Pobrano materiał do badania patologicznego, uzyskując mikroskopowe rozpoznanie czerniaka. Na skórze chorej nie ujawniono zmian sugerujących pierwotną skórną lokalizację nowotworu. Poszerzono diagnostykę o ocenę zaawansowania choroby, w badaniach obrazowych uwidoczniono guz odbytu i odbytnicy z naciekiem mezorektum oraz uogólnienie choroby pod postacią zmienionych nowotworowo węzłów chłonnych jamy brzusznej i licznych, drobnych zmian przerzutowych w płucach. Ze względu na rozległość procesu nowotworowego pacjentki nie zakwalifikowano do leczenia chirurgicznego.

W przeprowadzonej analizie molekularnej nie wykazano obecności mutacji w kodonie V600 genu *BRAF*. Pacjentka dotychczas nie chorowała na żadne schorzenia internistyczne. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono istotnych odchyleń od normy.

W maju 2017 roku rozpoczęto leczenie I linii zgodnie z programem lekowym Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Zastosowano immunoterapię niwolumabem przy dobrej tolerancji (nie obserwowano toksyczności immunoterapii), jednak od początku leczenia klinicznie obserwowano stopniowy wzrost wielkości zmiany pierwotnej. Chora pozostawała w dobrym stanie ogólnym. W wykonanych w 11. tygodniu leczenia badaniach obrazowych potwierdzono progresję choroby według kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1.

W związku z tym podjęto decyzję o zakończeniu terapii anty-PD-1 i od sierpnia 2017 roku rozpoczęto leczenie II linii przy zastosowaniu ipilimumabu w ramach programu lekowego NFZ. Jednocześnie, po 2. kursie ipilimumabu, w celu poprawy kontroli miejscowej i zmniejszenia nasilenia objawów choroby (m.in. dolegliwości bólowe, okresowe krwawienie z guza), zastosowano radioterapię paliatywną na obszar guza odbytu i odbytnicy oraz węzłów chłonnych miednicy — 5 frakcji do dawki całkowitej 20 Gy. Chora otrzymała zaplanowane 4 kursy immunoterapii przy dobrej tolerancji. Odpowiedź na leczenie ipilimumabem utrzymywała się przez okres około 10 miesięcy, jednak po tym okresie nastąpiła miejscowa progresja choroby. W marcu 2018 roku podjęto próbę zastosowania chemioterapii paliatywnej. Pacjentka otrzymała łącznie 6 cykli dakarbazyny w dawkach należnych, a uzyskana stabilizacja choroby utrzymywała się przez kolejnych 5 miesięcy.

Z uwagi na dobry stan ogólny pacjentki oraz bardzo dobrą tolerancję dotychczasowego leczenia systemowego po stwierdzeniu progresji choroby, która dotyczyła wyłącznie zmian w miednicy, przy stabilizacji zmian przerzutowych w płucach, w lutym 2019 roku pacjentkę zakwalifikowano do próby ratunkowej chemioterapii paliatywnej kolejnej linii. Obecnie (czerwiec 2019) leczenie jest kontynuowane z dobrym efektem klinicznym pod postacią wyraźnej tendencji do regresji zmian nowotworowych (w granicach stabilizacji choroby w kontrolnych badaniach obrazowych wg kryteriów RECIST 1.1), przy jednoczesnym braku poważnych powikłań chemioterapii.

Dyskusja

Czerniak okolicy odbytu i odbytnicy jest rzadkim nowotworem, dlatego standaryzacja postępowania u chorych z tą jednostką chorobową jest trudna. W przypadku wczesnych, miejscowo zaawansowanych ARM przeprowadzenie pierwotnej radykalnej resekcji chirurgicznej wydaje się optymalnym postępowaniem, bez względu na obecność lub brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych [5], których zajęcie prawdopodobnie nie pogarsza znacząco rokowania [6]. W leczeniu

zabiegowym zastosowanie mają zarówno endoskopowa dyssekcja, przy stosunkowo małej wielkości zmiany, szerokie wycięcie miejscowe, jak i brzuszno-kroczone usunięcie odbytnicy, w przypadku większych zmian lub współistnienia przerzutów lokoregionalnych. W dostępnym piśmiennictwie nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy tymi metodami w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego chorych, przy możliwości zachowania funkcjonalności zwieracza odbytu w przypadku mniej rozległych resekcji [7, 8].

Można zadać pytanie, czy chorzy na ARM w stadium zaawansowanym cechują się mniejszymi możliwościami terapeutycznymi w porównaniu z chorymi na czerniaki o innych lokalizacjach pierwotnych. Mutacje w genie *BRAF* występują jedynie u około 3–11% chorych na czerniaki błon śluzowych, w porównaniu z około 50% chorych na czerniaki skóry. Badanie molekularne należy jednak wykonać u każdego chorego z przerzutami lub chorobą zaawansowaną miejscowo. Rola inhibitorów *BRAF* i *MEK* u chorych na czerniaki skóry z obecną mutacją *V600E* została dobrze poznana, a ich skuteczność potwierdzono w badaniach klinicznych, natomiast nie są dostępne dane temat skuteczności blokady szlaku przekąźnikowego kinaz aktywowanych mitogenami (*MAPK*, *mitogen-activated protein kinases*) u chorych na czerniaki błon śluzowych ze względu na ograniczoną liczbę chorych. Mimo to u każdego chorego na czerniaka błony śluzowej z obecną mutacją w genie *BRAF* kwalifikowanego do leczenia systemowego należy rozważyć zastosowanie inhibitorów *BRAF* + *MEK* [9]. Sekwencja leczenia u chorych na czerniaka *BRAF V600*-dodatniego może być zróżnicowana i w praktyce klinicznej, w związku z brakiem danych pochodzących z leczenia chorych na czerniaki błon śluzowych, zbieżna z zasadami leczenia czerniaków skóry. W 2017 roku Ugurel i wsp. opublikowali analizę danych dotyczących przeżycia pochodzących z wielu badań klinicznych z zastosowaniem różnych strategii leczenia czerniaka. W przypadku zastosowania inhibitorów kinaz najlepsze wyniki uzyskano dla terapii skojarzonej anty-*BRAF*/anty-*MEK*, w przypadku immunoterapii — dla terapii skojarzonej anty-*PD1* i anty-*CTLA4*. Porównanie terapii anty-*BRAF*/anty-*MEK* z immunoterapią wskazywało na przewagę zastosowania inhibitorów w pierwszych 6 miesiącach leczenia z następową przewagą terapii anty-*PD1* ± anty-*CTLA4* w dalszych miesiącach [10]. Wyniki tych obserwacji są spójne z aktualnymi zaleceniami postępowania w nieoperacyjnym czerniaku w stadium zaawansowanym lub z przerzutami.

W związku z brakiem obecności mutacji *V600* w genie *BRAF* w opisywanym przypadku w leczeniu I linii zdecydowano o zastosowaniu immunoterapii.

Immunoterapia jest obecnie podstawą leczenia chorych na czerniaki bez obecności mutacji *BRAF V600* w stadium nieoperacyjnym lub z przerzutami. Wprowa-

dzenie immunoterapii do praktyki klinicznej leczenia chorych na czerniaki w stadium zaawansowanym i/lub z przerzutami wiąże się z istotnym wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego.

Niwolumab, przeciwciało monoklonalne anty-*PD-1*, został dopuszczony do stosowania w leczeniu chorych na nieresekcyjnego czerniaka skóry i błon śluzowych lub czerniaka z przerzutami na podstawie wyników badania klinicznego CheckMate 066 (czerniak błon śluzowych stanowił 11% przypadków). W badaniu tym niwolumab porównywano do wcześniej stosowanej w leczeniu czerniaka dakarbazyny. Uczestniczyli w nim chorzy uprzednio nieleczeni z powodu choroby nieoperacyjnej lub z przerzutami, bez mutacji *BRAF V600*. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej (PFS, *progression-free survival*) wyniosła 5,1 miesiąca dla niwolumabu i 2,2 miesiąca dla dakarbazyny ($p < 0,001$). Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), będącego pierwszorzędownym punktem końcowym badania, w grupie leczonej niwolumabem nie została osiągnięta, dla grupy leczonej dakarbazyną wyniosła zaś 10,8 miesiąca. Stwierdzono 58-procentową redukcję ryzyka zgonu z powodu choroby [hazard względny (HR, *hazard ratio*) = 0,48; $p < 0,0001$]. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) w grupie otrzymującej niwolumab wyniósł 40,0%, a w grupie leczonej dakarbazyną 13,9% ($p < 0,001$). Leczenie niwolumabem było dobrze tolerowane; do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały: zmęczenie (19,9% chorych), świąd skóry (17%) oraz nudności (16,5%). Działania niepożądane związane z leczeniem w stopniu G3 i G4 odnotowano u 11,7% chorych [11].

Dostępnych jest niewiele danych dotyczących skuteczności immunoterapii w leczeniu czerniaka błon śluzowych. Ogólnie w przypadku czerniaków błon śluzowych zarówno rokowanie, jak i wyniki leczenia immunoterapią są gorsze w porównaniu z wynikami leczenia czerniaka skóry. Tolerancja leczenia w obu przypadkach wydaje się zbliżona.

W 2017 roku opublikowano wyniki analizy zbiorczej, którą objęto 86 chorych na czerniaka błon śluzowych uczestniczących w 6 badaniach, w tym w 4 badaniach fazy III. Łącznie 86 chorych było leczonych niwolumabem, a 35 chorych — niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem. Mediana PFS chorych na czerniaki błon śluzowych leczonych niwolumabem wyniosła 3,0 miesiące [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 2,2–5,4] w odniesieniu do 6,3 miesiąca (95% CI 5,1–7,5) w grupie chorych na czerniaka skóry leczonych niwolumabem. Wartość ORR wyniosła odpowiednio 23,3% u chorych na czerniaki błon śluzowych i 40,9% u chorych na czerniaki skóry, leczonych niwolumabem. W grupie chorych otrzymujących dwa leki mediana PFS wyniosła odpowiednio 5,9 miesiąca (95% CI od 2,8 do

nie osiągnięto) w grupie chorych na czerniaki błon śluzowych oraz 11,7 miesiąca (95% CI 8,9–16,7) u chorych na czerniaki skóry, a ORR wyniósł odpowiednio 37,1% oraz 60,4%. Tolerancja leczenia w grupie chorych na czerniaka skóry oraz chorych na czerniaka błon śluzowych była zbliżona [12]. W opisywanym przypadku chora otrzymała leczenie niwolumabem w monoterapii. Leczenie to zakończono po 5. dawce z powodu progresji choroby stwierdzonej w badaniach obrazowych, na podstawie kryteriów RECIST 1.1. W codziennej praktyce klinicznej w decyzji dotyczącej kontynuacji leczenia kluczową rolę odgrywa ocena skuteczności i tolerancji stosowanej terapii. Istotny problem stanowi kwestia oceny skuteczności w przypadku immunoterapii, udowodniono bowiem, że klasyczne kryteria RECIST 1.1 nie są w tym względzie optymalne, ponieważ nie uwzględniają zjawiska tzw. pseudoprogresji. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami progresję choroby w trakcie stosowania immunoterapii należy potwierdzić w kolejnych badaniach obrazowych po około 4–8 tygodniach, w celu wykluczenia pseudoprogresji, która może wynikać z aktywacji mechanizmów obrony immunologicznej w obrębie guza. Należy zwrócić uwagę, że pseudoprogresja może mieć charakter nie tylko radiologiczny, ale również kliniczny. Mechanizm pseudoprogresji nie został do końca poznany. Zjawisko to po raz pierwszy opisano w przypadku leczenia ipilimumabem chorych na czerniaka. Stwierdzono wówczas, iż pomimo obserwowanej początkowo progresji choroby u niektórych chorych kontynuacja leczenia pozwala uzyskać dalszą korzyść. Zjawisko to może dotyczyć nawet 10% chorych poddanych immunoterapii [13]. W 2009 roku kryteria RECIST zostały zmodyfikowane w celu uwzględnienia zjawiska pseudoprogresji związanej z mechanizmem działania immunoterapii i są stosowane w praktyce jako tzw. immunologiczne kryteria oceny skuteczności (*irRC, immune-related response criteria*) [14]. U omawianej chorej zaobserwowano istotną radiologiczną oraz kliniczną progresję choroby, dlatego leczenie niwolumabem zostało przerwane po podaniu 5. dawki leku. Trudno jest ocenić, czy przerwanie terapii było przedwczesne.

Po niepowodzeniu terapii anty-PD1 w leczeniu opisanej pacjentki zastosowano ipilimumab, przeciwciałem monoklonalne anty-CTLA4 — pierwszy lek z grupy immunoterapii o udokumentowanym istotnym wpływie na wydłużenie OS chorych na czerniaka skóry z przerzutami (wyłączono pacjentów z czerniakiem błon śluzowych). W badaniu klinicznym III fazy wykazano, że odsetek przeżyć 1 roku w grupie chorych leczonych ipilimumabem wyniósł 46%, a 2 lat — 24%. Ocenione w kilku badaniach mediany OS chorych na MM poddanych terapii ipilimumabem wynoszą około 7 miesięcy i są mniejsze od tych obserwowanych w badaniach rejestracyjnych (10,1 oraz 11,2 miesiąca) [15, 16].

Dane dotyczące skuteczności ipilimumabu w leczeniu czerniaka błon śluzowych są ograniczone i pochodzą głównie z analiz retrospektywnych. Mediana przeżycia chorych na podstawie 5 badań rozszerzonego dostępu z zastosowaniem ipilimumabu nie przekracza 12 miesięcy [15–19].

Sekwencyjne stosowanie immunoterapii oceniono w kilku badaniach klinicznych III fazy. W jednym z nich (CheckMate 064) porównano stosowanie ipilimumabu w grupie chorych wcześniej leczonych niwolumabem (grupa I) z sekwencją odwrotną, tj. niwolumab po ipilimumabie (grupa II). W około 20-miesięcznym okresie obserwacji mediana OS chorych wyniosła 14,7 miesiąca w grupie II, natomiast w grupie I nie została osiągnięta. Z kolei odsetek przeżycia 1-rocznego wyniósł odpowiednio 53% oraz 76% [20].

W 2017 roku opublikowano wyniki badania retrospektywnego, do którego włączono 84 chorych na zaawansowanego czerniaka po niepowodzeniu leczenia I linii anty-PD-1. Chorzy otrzymywali niwolumab (1 lub 3 mg/kg) oraz ipilimumab (1 lub 3 mg/kg) ($n = 37$) lub ipilimumab w monoterapii (w dawce 3 mg/kg) ($n = 47$). Wartość ORR w grupie leczonej ipilimumabem wyniosła 16%, a w grupie leczonej dwoma lekami 21%, natomiast wskaźnik kontroli choroby (*DCR, disease control rate*) wynosił odpowiednio 42% w grupie otrzymującej sam ipilimumab oraz 33% w grupie leczonej terapią dwulekową. Wskaźnik przeżyć 1 roku wyniósł 54% u chorych leczonych ipilimumabem oraz 55% u chorych otrzymujących dwa leki. W badaniu tym uczestniczyło 6 chorych na czerniaka błon śluzowych oraz 8 chorych na czerniaka gałki ocznej. Wyniki skuteczności w zakresie ORR i DCR uległy tylko nieznacznej zmianie po wykluczeniu chorych na czerniaka błon śluzowych i czerniaka gałki ocznej, co może wskazywać na zbliżoną skuteczność leczenia w tych podgrupach. Na podstawie wyników tej analizy można uznać, że ipilimumab powinien być rozważaną opcją leczenia u chorych na *BRAF*-ujemne czerniaki skóry po niepowodzeniu leczenia anty-PD-1, jednak dane dotyczące leczenia chorych na czerniaki błon śluzowych są ograniczone.

Opisane badania wskazują na aktywność przeciwnowotworową ipilimumabu u chorych, u których stwierdzono progresję po wcześniejszym leczeniu inhibitorem anty PD-1.

Wydaje się zatem, że chorzy na zaawansowanego czerniaka leczeni sekwencyjnie mogą odnieść większe korzyści kliniczne z terapii w porównaniu z pacjentami, u których zastosowano tylko jedno przeciwciałem, z przewagą kliniczną sekwencyjnej blokady CTLA-4 po wcześniejszej blokadzie PD-1.

Skuteczność klasycznej chemioterapii w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka jest niewielka. Standardem pozostaje monoterapia dakarbazyną (*DTIC*), jednak odsetek odpowiedzi na leczenie *DTIC*

wynosi około 10–15%, mediana OS wynosi zaś około 5–11 miesięcy. W pojedynczej retrospektywnej analizie chorych na zaawansowanego czerniaka leczonych DTIC porównano odsetki odpowiedzi na leczenie w zależności od pierwotnej lokalizacji nowotworu, skórnej lub śluzówkowej, nie wykazując istotnych różnic pomiędzy obiema badanymi grupami [21].

Na podstawie dotychczas opublikowanych nielicznych danych można również wnioskować, że próba zastosowania ratunkowej chemioterapii w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka poddawanych uprzednio immunoterapii przynajmniej u części pacjentów może się wiązać z istotnymi korzyściami klinicznymi.

Kolejną opcją postępowania, którą należy rozważyć w omawianym przypadku, pozostaje oznaczenie mutacji w genie *KIT* [22]. W około 7–17% przypadków czerniaków błon śluzowych stwierdza się zaburzenia molekularne w genie *KIT* i w takich przypadkach opcję postępowania może stanowić terapia ukierunkowana molekularnie, np. imatynibem.

Podsumowanie

Optymalna sekwencja leczenia systemowego u chorych na zaawansowanego czerniaka nie została do chwili obecnej opracowana. Teoretycznie, pacjenci leczeni w ten właśnie sposób mogliby odnieść istotne korzyści kliniczne z kolejno następujących po sobie terapii, oczywiście pod warunkiem ich dobrej tolerancji. Tolerancja leczenia jednym lekiem i stąd wynikająca tolerancja leczenia sekwencyjnego jest znacząco lepsza od tolerancji jednoczasowego leczenia skojarzonego. Nie można także zapominać o możliwości wykorzystania w ramach leczenia skojarzonego różnych metod terapeutycznych, takich jak np. skojarzenie radioterapii z immunoterapią. Efekt terapeutyczny przy skojarzeniu tych dwóch metod leczenia może być znacząco lepszy niż wykorzystanie każdej z tych możliwości jako jedynej, wyłącznej metody leczenia (tzw. *abscopal effect*). Być może taka sytuacja miała miejsce również w opisywanym przypadku. W praktyce klinicznej stosowanie sekwencyjnego leczenia systemowego u chorych na zaawansowanego czerniaka wiąże się z wieloma trudnościami. Należy jednak dążyć do maksymalizacji efektu leczenia poprzez optymalne wykorzystanie dostępnych już obecnie nowoczesnych narzędzi, między innymi takich jak leki immunoterapeutyczne. W przypadku czerniaka wywodzącego się z błon śluzowych u chorych z obecną mutacją w genie *KIT* należy też rozważyć opcję leczenia imatynibem.

Piśmiennictwo

1. Malaguarnera G, Madeddu R, Catania VE, et al. Anorectal mucosal melanoma. *Oncotarget*. 2018; 9(9): 8785–8800, doi: [10.18632/oncotarget.23835](https://doi.org/10.18632/oncotarget.23835), indexed in Pubmed: [29492238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29492238/).

2. Trzcinski R, Kujawski R, Mik M, et al. Malignant melanoma of the anorectum — a rare entity. *Langenbecks Arch Surg*. 2010; 395(6): 757–760, doi: [10.1007/s00423-009-0586-5](https://doi.org/10.1007/s00423-009-0586-5), indexed in Pubmed: [20066546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20066546/).
3. Pessaux P et al. Surgical management of primary anorectal melanoma. *Br J Surg*. 2004; 91(9): 1183–1187.
4. Nilsson PJ, Ragnarsson-Olding BK. Importance of clear resection margins in anorectal malignant melanoma. *Br J Surg*. 2010; 97(1): 98–103, doi: [10.1002/bjs.6784](https://doi.org/10.1002/bjs.6784), indexed in Pubmed: [20013935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20013935/).
5. Stefanou A, Nalamati S. Anorectal melanoma. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2011; 24(03): 171–176, doi: [10.1055/s-0031-1286001](https://doi.org/10.1055/s-0031-1286001).
6. Yeh JJ, Shia J, Hwu WJ, et al. The role of abdominoperineal resection as surgical therapy for anorectal melanoma. *Ann Surg*. 2006; 244(6): 1012–1017, doi: [10.1097/01.sla.0000225114.56565.f9](https://doi.org/10.1097/01.sla.0000225114.56565.f9), indexed in Pubmed: [17122627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17122627/).
7. Bullard KM, Tuttle TM, Rothenberger DA, et al. Surgical therapy for anorectal melanoma. *J Am Coll Surg*. 2003; 196(2): 206–211, doi: [10.1016/S1072-7515\(02\)01538-7](https://doi.org/10.1016/S1072-7515(02)01538-7), indexed in Pubmed: [20305438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20305438/).
8. Kiran RP, Rottoli M, Pokala N, et al. Long-term outcomes after local excision and radical surgery for anal melanoma: data from a population database. *Dis Colon Rectum*. 2010; 53(4): 402–408, doi: [10.1007/DCR.0b013e3181b71228](https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181b71228), indexed in Pubmed: [20305438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20305438/).
9. Spencer K, Mehnert J. J. Mucosal melanoma: epidemiology, biology and treatment. In: *Melanoma* Springer, Cham. 2016: 295–320.
10. Ugurel S, Röhmel J, Ascierto PA, et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies — update 2017. *Eur J Cancer*. 2017; 83: 247–257, doi: [10.1016/j.ejca.2017.06.028](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.06.028), indexed in Pubmed: [28756137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28756137/).
11. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015; 372(4): 320–330, doi: [10.1056/NEJMoa1412082](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412082), indexed in Pubmed: [25399552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25399552/).
12. D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, et al. Efficacy and safety of nivolumab alone or in combination with ipilimumab in patients with mucosal melanoma: a pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2017; 35(2): 226–235, doi: [10.1200/JCO.2016.67.9258](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.9258), indexed in Pubmed: [28056206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056206/).
13. Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Evaluation of immune-related response criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab. *J Clin Oncol*. 2016; 34(13): 1510–1517, doi: [10.1200/JCO.2015.64.0391](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.0391), indexed in Pubmed: [26951310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26951310/).
14. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(23): 7412–7420, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-09-1624](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1624), indexed in Pubmed: [19934295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19934295/).
15. Alexander M, Mellor JD, McArthur G, et al. Ipilimumab in pretreated patients with unresectable or metastatic cutaneous, uveal and mucosal melanoma. *Med J Aust*. 2014; 201(1): 49–53, doi: [10.5694/mja13.10448](https://doi.org/10.5694/mja13.10448), indexed in Pubmed: [24999899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24999899/).
16. Del Vecchio M, Di Guardo L, Ascierto PA, et al. Efficacy and safety of ipilimumab 3mg/kg in patients with pretreated, metastatic, mucosal melanoma. *Eur J Cancer*. 2014; 50(1): 121–127, doi: [10.1016/j.ejca.2013.09.007](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.09.007), indexed in Pubmed: [24100024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24100024/).
17. Jung S, Mohammed A, Watters K. Malignant melanoma superimposed on lichen sclerosus and atrophicus: poster 204. *J Cutaneous Pathol*, 2009; 36, 1.
18. Rapoport B, Vorobiof D, Dreosti L, et al. 3329 Durable remissions with ipilimumab in pretreated metastatic malignant melanoma (MMM) patients (pts). Results of a South African Expanded Access Program (EAP). *Eur J Cancer*. 2015; 51: S674, doi: [10.1016/s0959-8049\(16\)31847-0](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(16)31847-0).
19. Shaw H. Ipilimumab for advanced melanoma in an expanded access programme (EAP): ocular, mucosal and acral subtype UK experience. In: *Annals of oncology*. Great Clarendon St, Oxford OX2 6dp, England: Oxford UNIV PRESS, 2012: 374.
20. Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(7): 943–955, doi: [10.1016/S1473-2045\(16\)30126-7](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(16)30126-7), indexed in Pubmed: [27269740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27269740/).
21. Yi JHo, Yi SY, Lee HR, et al. Dacarbazine-based chemotherapy as first-line treatment in noncutaneous metastatic melanoma: multicenter, retrospective analysis in Asia. *Melanoma Res*. 2011; 21(3): 223–227, doi: [10.1097/CMR.0b013e318283457743](https://doi.org/10.1097/CMR.0b013e318283457743), indexed in Pubmed: [21471822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21471822/).
22. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol*. 2013; 31(26): 3182–3190, doi: [10.1200/JCO.2012.47.7836](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.7836), indexed in Pubmed: [23775962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23775962/).