
Sluznični melanom – prikaz primera Mucosal melanoma – case report

Ela Markočič Rojc^{1,2}, Marija Ignjatović^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

Povzetek

Sluznični melanom je redka bolezen. Najpogosteje se pojavi na sluznici področja glave in vratu, genitalnega trakta in anorektalni sluznici. Bolniki imajo ob diagnozi v večjem deležu prisotne regionalne ali oddaljene zasevke (najpogosteje v jetrih in pljučih). Sluznični melanom se od kožnega melanoma razlikuje v biologiji, kliničnem poteku in prognozi.

Aktivirajoče mutacije gena c-KIT so prisotne pri večjem številu bolnikov s sluzničnim melanomom. V primeru prisotne c-KIT mutacije pride v poštev tarčno zdravljenje z imatinibom.

Gljučne besede: sluznični melanom, c-KIT mutacija, imatinib, imunoterapija.

Abstract

Mucosal melanoma is a rare disease. It most commonly occurs in mucosa of the head and neck region, genital tract and anorectal musoca. At the time of diagnosis regional or distant metastasis (most commonly liver and lungs) are usually present. Mucosal melanoma has different biology, clinical presentation and prognosis compared to cutaneous melanoma.

Activating mutations in c-KIT are present in more patients in mucosal melanoma compared to cutaneous. If the mutation is present, it is possible to treat patients with targeted therapy with imatinib.

Key words: mucosal melanoma, c-KIT mutation, imatinib, immunotherapy.

1. Uvod

Sluznični melanom je redka bolezen, v Sloveniji letno zbolijo približno 35 ljudi. Običajno so bolniki asimptomatski ali pa navajajo le nespecifične simptome, zato diagnozo večinoma postavimo pozno in ima zato posledično slabo prognozo.

Bolniki z razsejanim sluzničnim melanomom lahko imajo korist od zdravljenja z imunoterapijo, vendar so odgovori v primerjavi s kožnim melanomom slabši. Incidenca BRAF mutacije je veliko nižja kot pri kožnih melanomih, poleg tega pa ne nujno odgovorijo na tarčno zdravljenje z zaviralci BRAF in MEK. V 7-17 % je prisotna mutacija ali amplifikacija KIT gena. Takrat lahko uporabimo tarčno zdravljenje z zaviralcem c-KIT – imatinib.

2. Prikaz primera

49-letna bolnica je zbolela leta 2020 z občasnimi proktoragijami. V novembru 2020 je opravila proktoskopijo, decembra pa kolonoskopijo. Preiskave so pokazale 5x5 mm veliko polipoidno spremembo v sprednji steni anusa, svetovali so endoluminalno resekcijo. Marca 2021 je bil poskus odstranitve neuspešen zaradi krvavitve in bolečine. Videli so 20 mm veliko hipertrofično papilo videza tromboziranega hemeroida ob analni fisuri. Odločili so se za biopsijo in sklerozacijo. Indicirali so operativno zdravljenje. Histološki izvid je govoril v prid melanomu, ki je bil S-100, melan A, HMB-45 in tirozinaza pozitiven ter citokeratin negativen.

Bolnica je nato opravila CT trebuha in MR medenice. Vidna je bila dobro prekrvavljena 13x20 mm velika polipoidna zadebelitev na sprednji strani anusa brez znakov za lokalno širjenje. Dodatno je bilo videti še tumor v steni želodca in kalcinirano cistično spremembo v področju desnih adneksov. Bolnica je zato opravila ginekološki pregled, ki je bil v mejah normale. Gastroskopija je pokazala 23 mm veliko hipodenzno formacijo v antrumu želodca in aktivni *Helicobacter pylori* gastritis. Predpisali so ji

eradikacijsko zdravljenje *Helicobacter pylori*. Nato je opravila še endoskopski ultrazvok, kjer je bila v mišični plasti želodca vidna 26x20 mm velika sprememba videza GIST, brez sumljivih bezgavk v okolici. Aprila 2021 je bila narejena transanalna ekscizija analne papile in dveh kožnih lezij v okolici anusa. Histološko je šlo za melanom pretežno epiteloidnega, fokalno vretenastoceličnega tipa, premera 1,8 cm, debeline 1,3 cm s površinsko plitvo ulceracijo. Prisotna je bila limfovaskularna in perinevralna invazija, intratumorske limfocitne infiltracije ni bilo, prav tako ne regresije tumorja v ekscizijske robove. Šlo je za BRAF nemutiran melanom.

Maja 2021 je bila na prvem pregledu pri internistu onkologu. Uvedena je bila imunoterapija s pembrolizumabom 200 mg i.v. na 3 tedne. Avgusta 2021 je opravila prvi PET CT, ki je pokazal progres v jetra (novonastal 1 cm velik zasevek v IV.b segmentu). Opravila je še MR jeter, ki je pokazal vsaj 20 drobnih zasevkov difuzno v jetrih. Ob tem je prišlo tudi po porasta tumorskega markerja S-100. Oktobra 2021 je bila uvedena sistemska terapija 2. reda z dvojno imunoterapijo z ipilimumabom 2 mg/kg in nivolumab 1mg/kg i.v. na 3 tedne.

V začetku leta 2022 je prišlo do ponovnega porasta S-100. MR jeter je ponovno pokazal progres v jetrih in nove difuzne zasevke v skeletu. Ugotovljena je bila c-KIT mutacija. Uvedena je bila tarčna terapija z zaviralcem c-KIT imatinib v odmerku 400 mg dnevno. Po nekaj dneh je prišlo do kliničnega izboljšanja, manj pekočega občutka in pritiska ter zaustavitev rektalnih krvavitev. Od neželenih učinkov je imela kratkotrajne poraste telesne temperature in menoragije. Marca 2022 so bili ob pregledu povišani jetrni testi in za krajši čas je bilo prekinjeno zdravljenje z imatinibom. Nato je bilo postopoma nazaj uvedeno do odmerka 300 in 400 mg izmenično. Aprila 2022 je bil na kontrolnih CT-jih viden dober odgovor na zdravljenje, MR glave pa je bil v mejah normale.

Evalvacijski CT-ji v novembru so pokazali stagnacijo bolezni drugod po telesu, vendar se je pojavila okcipitalno novonastala sprememba, sumljiva za zasevek. MR glave je pokazal vsaj 3 za metastaze sumljive spremembe. Decembra 2022 je bil dokumentacija predstavljena na konziliju za možganske tumorje. Sklep je bil, da je bolnica kandidatka za SRS. 6.1.2023 je bila obsevana s TD 45 Gy v 1 frakciji.

Bolnica je po obsevanju brez večjih težav. Nadaljuje z zdravljenjem z imatinibom. Predvidene ima kontrolne CT preiskave in MR glave, ki jih še ji opravila.

3. Zaključek

Sluznični melanom je redkejši kot kožni. Kljub temu, da so osnovni principi zdravljenja enaki, so določene posebnosti, ki jih je potrebno upoštevati pri kliničnem odločanju. Sistemska terapija, ki je učinkovita pri kožnem melanomu, doseže pri sluzničnem slabše odgovore. Pomisliti moramo na možnosti tarčnega zdravljenja z zaviralcem c-KIT pri bolnikih s prisotno mutacijo.

Viri

- Hočevar, Marko, Strojan, Primož, Ocvirk, Janja, Reberšek, Martina, Boc, Marko, Perić, Barbara, Luzar, Boštjan, Pižem, Jože, Blatnik, Olga, Karner, Katarina Barbara, Bremec, Tomi, Planinšek Ručigaj, Tanja (2018). Priporočila za obravnavo bolnikov s kožnim melanomom. Onkologija (Ljubljana), letnik 22, številka 2, str. 32-50.
- Seetharamu N, Ott PA, Pavlick AC. Mucosal melanomas: a case-based review of the literature. *Oncologist*. 2010;15(7):772-781. doi:10.1634/theoncologist.2010-0067.
- Satzger I, Küttler U, Völker B, Schenck F, Kapp A, Gutzmer R: Anal Mucosal Melanoma with c-KIT-Activating Mutation and Response to Imatinib Therapy – Case Report and Review of the Literature. *Dermatology* 2010;220:77-81.