

Urogenitalis lokalizációjú mucosamelanoma primer és áttétes esetei klinikánkon

Szabó Balázs dr.¹ ■ Szűcs Miklós dr.¹ ■ Horváth András dr.¹
Székely Eszter dr.² ■ Pánczél Gitta dr.³ ■ Liszkay Gabriella dr.³
Holló Péter dr.⁴ ■ Wikonkál Norbert dr.⁴ ■ Nyirády Péter dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Urológiai Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Patológiai Intézet, Budapest

³Országos Onkológiai Intézet, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

Bevezetés: Az urogenitalis lokalizációban előforduló mucosamelanomáknak mind a primer, mind az áttétes esetei ritka daganatok. A primer melanomások esetek mindössze 4–5%-a extracutan eredetű, melyek általában későn kerülnek felismerésre, ezért prognózisuk rossz.

Betegek és módszer: Intézetünkben az elmúlt években húgy-ivar szervek melanomát 7 esetben észleltünk. Egy amelanotikus húgycső, egy húgyhólyag, két hímvessző melanomások esetét és három metasztatikus daganatot. A megjelenésről, a kezelésről és a klinikai kimenetelről rendelkezésre álló adatokat retrospektív módon értékeltük.

Eredmények: Három inoperábilis áttétes esetben palliatív, urológiai-sebészeti beavatkozás és szisztémás daganatellenes terápia történt. Négy primer urogenitalis tumorból kettő lokalizálódott a péniszre. Az egyik esetben helyi recidíva alakult ki műtéti ellátás után, azonban radikális, ismételt műtéttel a beteg másfél éve tünetmentes. A másik, igen elhanyagolt hímvessző-melanoma radikális műtét és inguinális blokkdissectio után két évvel disszeminálódott. A nőbeteg primer húgycsőmelanomájánál az első szövettani vizsgálat primer mesenchymalis tumort írt le, a másfél évvel később kialakult recidív tumorból igazolódott a melanoma diagnózisa. A húgycsőérintettség miatt elvégzett radikális műtét 5 év tünetmentességet eredményezett, ezt követően alakult ki helyi recidíva és távoli áttét. A negyedik, először primer húgyhólyag eredetű melanomának tartott esetben a rapid progressziót mutató körlefolys és a tumor BRAF-pozitivitása alapján felmerült, hogy nem az elsőként húgyhólyagban diagnosztizált melanoma volt a primer tumor.

Következtetés: A húgy-ivar szervek melanoma előfordulása igen ritka. Felfedezése sokszor már disszeminált állapotban történik, ezért az esetek várható prognózisa is rossz. A terápiás hatékonyságot növelő legfontosabb tényezők a korai diagnózis és a radikális műtéti beavatkozás. A cutan melanomához képest prognózisuk rosszabb, aminek hátterében a klinikai és patológiai diagnosztikus nehézség állhat. A legújabb célzott és immunterápiás szerek az áttétes betegek túlélését lényegesen javíthatják.

Orv Hetil. 2019; 160(10): 378–385.

Kulcsszavak: amelanotikus, melanoma, húgycső, húgyhólyag, prognózis

Mucosal melanoma primary and metastatic cases with urogenital localization in our department

Introduction: Both primary and metastatic cases of mucosal melanoma in urogenital localization are rare tumors. Only 4–5% of all primary melanomas do not arise from the skin. Extracutaneous melanomas have a complex clinical presentation, but these aggressive tumors have a poor prognosis.

Materials and method: In our department, we found 7 patients with malignant melanoma of the genitourinary tract in the past few years. The 7 cases were: primary amelanotic melanoma of the female urethra, a primary melanoma of the bladder, two primary melanomas of the penis, a metastatic melanoma of the urethra and another to the testis and a metastatic melanoma of the bladder with melanuria. We retrospectively analyzed the available data to describe the presentation, management, and clinical outcome of the patients.

Results: In the three inoperative cases, palliative, urologic surgical procedures and systemic antitumor therapy were performed. Two of the four primary urogenital tumors were localized to the penis. In one case, local recurrence

developed after surgical treatment, but with a radical, repeated surgery, the patient has been asymptomatic for a year and a half. In the other, neglected case, the penis melanoma spread through the urethra and the inguinal lymph nodes two years after radical surgery and inguinal block dissection. In the female primary urethral melanoma case, the first histological study reported a primary mesenchymal tumor, and the recurrent tumor that occurred one and a half years later showed melanoma diagnosis. Radical surgery performed because of urethral involvement resulted in a 5-year asymptomatic state, followed by local recurrence and distant metastasis. In the fourth case of a primary bladder melanoma, the rapid progression of the disease and the BRAF positivity of the tumor suggested that not the firstly diagnosed bladder melanoma was the primary tumor.

Conclusion: The occurrence of urinary tract melanoma is very rare and its discovery happens often in a disseminated state, so the expected prognosis of the cases is also poor. The most important factors for increasing therapeutic efficacy are early diagnosis and radical surgical intervention. Tumors appearing in different localizations require different urological surgical approaches. The literature recommendations for treatment are not uniform. Their prognosis is worse compared to the cutaneous melanoma, which may be due to clinical and pathological diagnostic difficulties. The latest targeted and immunotherapeutic agents can significantly improve the survival of metastatic patients.

Keywords: amelanotic, melanoma, urethra, urinary bladder, prognosis

Szabó B, Szűcs M, Horváth A, Székely E, Pánczél G, Liskay G, Holló P, Wikonkál N, Nyirády P. [Mucosal melanoma primary and metastatic cases with urogenital localization in our department]. *Orv Hetil.* 2019; 160(10): 378–385.

(Beérkezett: 2018. szeptember 10.; elfogadva: 2018. november 4.)

Rövidítések

BNO = betegségek nemzetközi osztályozása; BCG = Bacillus Calmette–Guérin; CT = (computed tomography) számítógépes tomográfia; CTLA4 = (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) citotoxikus T-lymphocyt-antigén-4; HE = hematoxilin-eozin; PDI = (programmed cell death 1) programozott sejthalál-1; PET = (positron-emission tomography) pozitronemissziós tomográfia; RECIST = (response evaluation criteria in solid tumors) válaszadást értékelő kritériumok szolid tumoros betegknél; SD = standard deviáció; TNM = (tumor, node, metastasis) daganatok stádiumbeosztása; tumor, nyirokcsomó, metasztázis; UV = ultraviola

A melanoma ritka, a melanocytákból kiinduló rosszindulatú daganat, mely az összes malignus elváltozás 1–2%-át teszi ki. Jellemzően a kültakarón megjelenő tumor, de más szervekben is előfordulhat, akár az urogenitalis rendszerben is. A klasszikus melanoma egyik fontos kóroki tényezője a Nap UV sugárzása, amelynek szerepe azonban a húgy-ivar szervi melanoma esetén megkérdőjelezhető; a betegség patogenezise még csak részleteiben ismert, egyes onkogén mutációk kóroki szerepét már leírták. A nyálkahártya kiindulású melanoma molekuláris onkológiai háttéréről azonban rendelkezünk néhány irodalmi adattal, mint például a BRAF onkogén mutáció alacsonyabb és a KIT protoonkogén magasabb előfordulása. A szövettani diagnózis megállapítása az alacsony differenciáltságú daganatok esetén sokszor okoz kihívást a patológus számára. Ezekben az esetekben a jellegzetes immunfeszítéses eljárások adhatnak támpontot a diagnózishoz. A primer melanomás esetek mindössze 4–5%-a

nem bőreredetű, mucosalis eredetű, 1,3%-ban található [1]. A nyálkahártyán előforduló melanomák között a húgyúti elhelyezkedésűek aránya mindössze 3%-nak bizonyult. Az atípusos megjelenésű extracutan melanomák általában agresszív daganatok, a prognózis a legtöbb esetben kifejezetten rossz. Közleményünkkel szeretnénk felhívni a figyelmet erre az igen ritka és szokatlan megjelenésű melanomafajtára és eseteink, illetőleg a rendelkezésre álló irodalmi adatok áttekintésével információkat adni a betegség kezeléséhez.

Módszer

Klinikánkon a 2008. január 1. és 2015. december 31. közötti időszakban 7 páciens követünk nyomon melanoma malignum diagnózisa miatt. A betegek adatait retrospektíven gyűjtöttük össze, majd ezeket – az alacsony esetszámra való tekintettel – egyszerű statisztikai módszerekkel elemeztük, és összehasonlítottuk a nemzetközi irodalomban található eredményekkel.

A klinikai adatbázisban (Medsol) a melanoma BNO-kódjaira történő szűréssel azonosítottuk az eseteket. A szövettani mintáinkat feldolgozó II. Patológiai Intézetből a vonatkozó időszakra visszamenőleg melanoma diagnózisával ellátott szövettani leletek listáját is kikértük, melyet összevetettünk a Medsol-rendszerből nyert adatokkal.

Az irodalmi adatokat a Medline és a PubMed adatbázisokban keresve vizsgáltuk. Keresőszavaink voltak: melanoma, urogenital, penile, urethra, bladder, metastatic, review.

Eredmények

Az irodalmi közlések száma csekély, leginkább esetismertetéseket találunk. Hazai összefoglaló beszámolóról nem tudunk, egy-egy önálló eset közlése áll rendelkezésünkre [2, 3]. Összesen négy darab összefoglaló közleményt (review article) találtunk a primer nyálkahártya-, húgycső- és húgyhólyag-melanoma témakörében.

Intézetünkben a vizsgált 8 év alatt összesen 7 beteg jelentkezett, akiknél a melanoma diagnózisa igazolódott. Adataikat retrospektíven gyűjtöttük össze és elemeztük.

Primer, urogenitalis lokalizációjú, mucosalis melanomát 4 betegnél, bőreredetű, a húgy-ivar szervekbe adott áttétes esetet 3 betegnél találtunk. A betegek átlagéletkora 56,3 év volt, amely a nemzetközi adatokhoz képest kissé alacsonyabbnak bizonyult [4].

A primer esetek a kiindulási helyük szerint húgycső-, húgyhólyag- és hímvessző-eredetűek voltak. A metasztatikus daganatoknál daganatáttétet a húgycsőben, a húgyhólyagban és a herében észleltünk.

Az átlagos utánkövetési idő 27 hónap volt.

A betegek adatait az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Primer esetek

Első beteg

Egy 45 éves férfit követtek a glanson észlelt, pigmentált elváltozások miatt. 2012 márciusa óta észlelte a glans területén, majd a praeputium bellemében is élénkarna, helyenként mélyebben hiperpigmentált folt jelenlétét.

A 2013 júliusában végzett biopszia malignitást nem igazolt, a szövettani lelet: lentigo genitalis. 2015 májusában perzisztáló elváltozás, kiterjedt, helyenként mélyebben hiperpigmentált macula és a glans elülső felszínén 2 mm-es élénk erythemás papula miatt ismételt mintavétel történt, mely a melanoma malignum szövettani diagnózist állította fel. Ezt követően intézetünkben az elváltozás *in toto* kimetszése történt ép sebészi széllel; a szövettan a glans bőrében az anamnézisben szereplő lentigo talaján kialakult Clark III. Breslow 0,80 mm tumorvastagságú malignus melanomát igazolt. A glanson és praeputiumon ismételtelen megjelenő hypermelanosis – klinikai recidíva – miatt glanssectomiát és a praeputium részleges eltávolítását végeztük 2015 decemberében. A szövettani vizsgálat *in situ* melanomát véleményezett ép környezetben történő kimetszéssel. A 'staging' PET-CT vizsgálat áttétet nem igazolt. Ezt követően a beteg a Bőrgyógyászati Klinikán adjuváns interferonkezelésben részesült (heti 3 × 3 millió E); 2017 májusában történt kontrollvizsgálatai kiújulást nem mutattak.

Második beteg

A 69 éves férfi betegnek 2014 júniusa óta fokozódó nehéztünetekkel, véres vizelete és növekedő, a glansra és a húgycső distalis részére mélyen terjedő, nagy kiterjedésű hímvesszőtumora jelentkezett. 2015 februárjában a váladékozó, előrehaladott hímvessződaganat miatt vizsgáltuk, majd hímvessző-reszekciót végeztünk. A szövettani vizsgálat Breslow 20 mm pT4b primer melanoma malignus

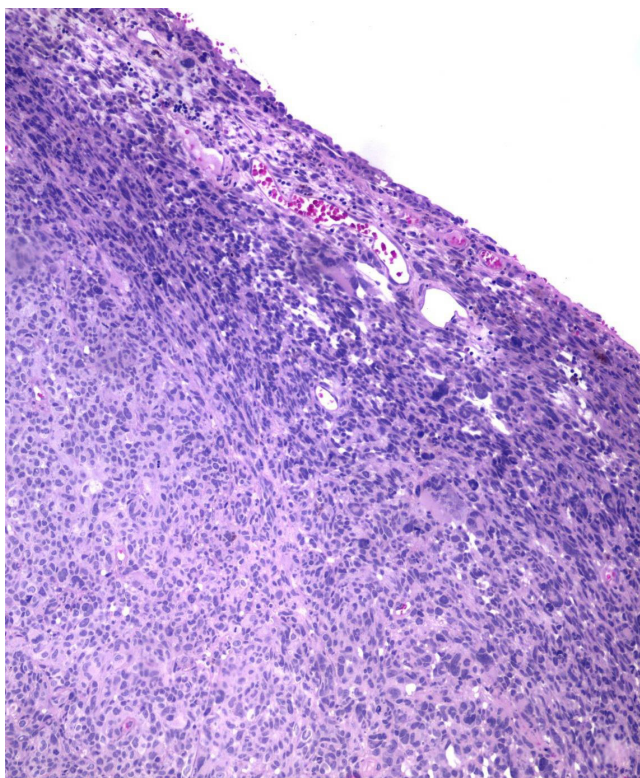
1. táblázat | Betegadatok

Neme	Életkor a diagnóziskor	Primer/Áttét	Beavatkozás(ok)	Kapott utókezelés	Teljes utánkövetés (hónap)	Túlélés (év)
Férfi	44	Primer	Biopszia, glansreszekció, glanssectomia	Adjuváns interferon-alfa-2a	23	1,96
Férfi	69	Primer	Hímvessző-reszekció, ismételt reszekció + kétoldali inguinalis blokkdissectio	Irradiatio (50,4 Gy), nivolumab	27	2,31
Nő	67	Primer	Biopszia, rebiopszia, húgyhólyag-térképbopszia, majd radikális cystectomy kétoldali kismedencei lymphadenectomiával és uretero-ileocutaneostomiával	Nem kapott	88	7,44
Nő	46	Primer	Húgyhólyagfal-reszekció, fejbőr cutan metasztázis kimetszés, agyi metasztázis irradiatio	Interferon-alfa-2b, stereotaxiás irradiatio, dabrafenib, temozolomid, nivolumab	43	3,67
Nő	65	Áttét	Urethrectomia	Nem ismert	3	Nem ismert
Férfi	68	Áttét	Transurethralis hólyagtumor reszekció	Nem ismert	0	Nem ismert
Férfi	35	Áttét	Lábszárról excisio, inguinalis blokkdissectio, retroperitonealis lymphadenectomia, jobb oldali semicastro	Interferon-alfa-2b, irradiatio, PBD	7	15,99

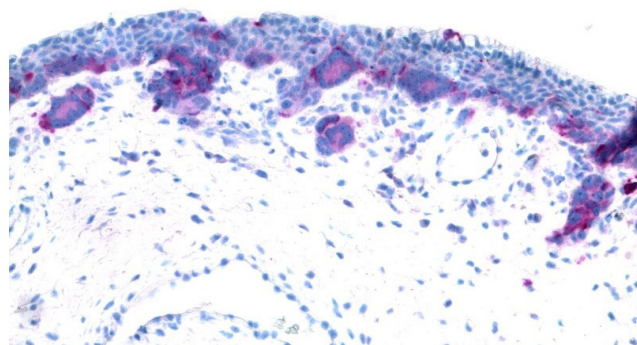
numot írt le pozitív sebészi széllel eltávolítva. 'Staging' CT-vizsgálata során inguinalis nyirokcsomó-érintettség merült fel („a jobb oldalon inguinalisan néhány 5–13 mm-es, intenzív kontrasztanyag-halmozást mutató nyirokcsomó látható”). PET-CT vizsgálat történt, mely a colon–sigma határon felvetette a tumor gyanúját, de a kolonoszkópia során áttét nem igazolódott, dysplasiát észleltek. 2015 májusában ismételt reszekciót végeztünk, egy ülésben kétoldali inguinalis blokkdissectio történt. A szövettani vizsgálat a reszekált hímveszőben maradványtumort nem észlelt; a 17 eltávolított nyirokcsomóból 2 bizonyult pozitívnak, továbbá 2017 júliusában a beteg mellkas-CT-vizsgálata során multiplex tüdőmetasztázisa is jelentkezett. Onkoteam döntése alapján a jobb inguinalis és a kismedencei régió besugárzása történt, majd szisztémás PD1-gátló immunkezelést (nivolumab) indítottak a Semmelweis Egyetem Bőrgyógyászati Klinikáján, melyre tüdőáttétei jelentősen regrediáltak. 2016 júniusára kontroll-CT-vizsgálatokkal igazolva radiológiailag teljes remisszióba került, 2017 májusáig változatlanul.

Harmadik beteg

A 68 éves nőbeteg 2009-ben véres vizelet miatt fordult orvoshoz, melynek hátterében vérzékeny urethrapolipot találtak. A tumor eltávolítása során malignus mesenchymalis eredetű tumor igazolódott; a 'staging' vizsgálatok eltérést nem találtak, az onkoteam döntése alapján további kezelést nem tartottak szükségesnek. Másfél év-



1. ábra | Melanoma, HE-festés



2. ábra | Melanoma, Melan-A-festés

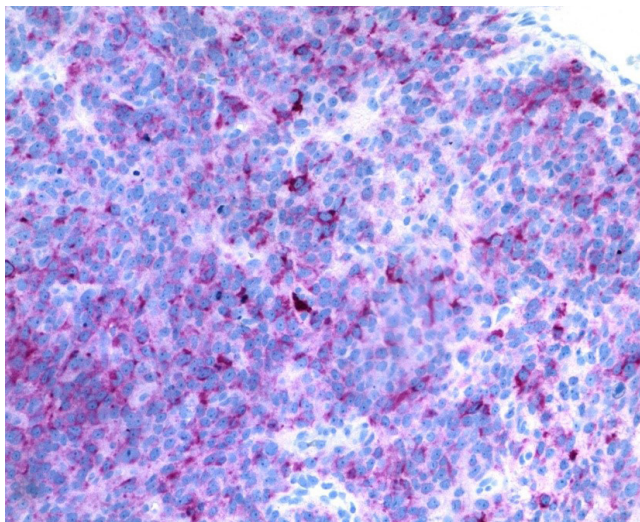
vel később jelentkező húgycsőterfoglalás miatt ismételt műtétet végeztek, melynek szövettani vizsgálata igazolta a primer mucosalis melanoma malignumot.

Lokális recidíva miatt több alkalommal történt műtét, majd 2011-ben a húgyhólyag, illetve a jobb parailiacalis nyirokcsomók érintettségének alapos gyanúja miatt radikális cystectomy, kétoldali lymphadenectomy és ureteroileocutaneostomia történt. A beteg évekig tumormentes volt. 2015 decemberében a bal tüdőcsúcsban és a bal S9-ben subpleuralisan egy-egy áttétre suspect góc, illetve a gáttájékon recidíva igazolódott. A recidívát sebészi úton palliatíve eltávolítottuk, majd 2016 márciusában PD1-gátló (pembrolizumab) kezelést kezdtünk. BRAF és C-kit funkciónyerő mutáció nem volt jelen. A kezelés mellett a pulmonalis képletek kismértékű növekedését tapasztaltuk. A két eltérő morfológiájú, de egyértelmű, lassú ütemű növekedést mutató képletek miatt – részben diagnosztikus céllal – műtétet végeztünk. A tüdő bal felső és bal alsó lebenyéből ékreszekció történt; mindkét elváltozás melanomaáttétnek bizonyult. A műtét után készült képalkotó vizsgálatok tumormentes állapotot igazoltak, kezelését felfüggesztettük. A PET-CT vizsgálat 2016 szeptemberében a gáttájon ismét recidívát igazolt, melyet inoperábilisnak vélelmeztek. Tekintettel arra, hogy az anti-PD1-terápia alatt jelentős progresszió nem következett be (RECIST szerinti SD), valamint hogy a gáttáji recidíva a metastasectomiát követő terápia-mentes időszakban jelentkezett, a beteg anti-PD1-kezelését folytattuk, a recidívára 54/2 Gy irradiációt adtunk. 2017. januári kontrollja során a lokális recidíva progresszióját, illetve lianálisan kismértékű, szoliter metasztázis megjelenését észleltük. A progresszió miatt az immunterápiát véglegesen felfüggesztettük, dakarbazinkemoterápiára tértünk át, melyet jelenleg is kap, betegsége stabil.

A szövettani minta HE- és Melan-festődése az 1., 2. és 3. ábrán látható.

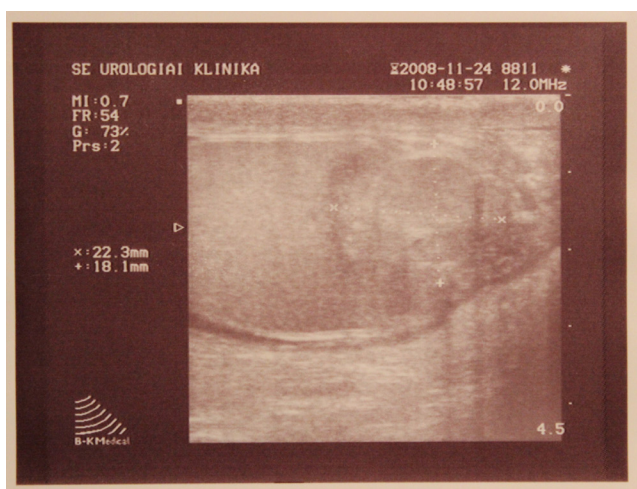
Negyedik beteg

A 42 éves nőbeteg 2013 novemberében véres vizelet miatt fordult orvoshoz, melynek hátterében húgyhólyagtumort észleltek (56 × 29 × 45 mm-es, hólyagfállal összefüggő, szolid elváltozás). Más intézetben végzett húgy-



3. ábra | Melanoma, Melan-A-festés, nagy nagyítás

hólyagfal-reszekció történt, melynek szövettani vizsgálata primer melanoma malignumot véleményezett. 2013. november végén egy, a hajas fejbőrön észlelt elváltozás kimetszése történt, melyet a primer húgyhólyag-melanoma cutan metasztázisának véleményeztek. A beteg cisztoszkópos utánkötését 3 éve intézetünkben végezzük, melynek során lokális recidívát nem észleltünk, vizeletcitológiai vizsgálatai rendre negatívak. 2014 februárjában a 'staging' vizsgálatok negatívak voltak, akkor interferon-alfa-2b-kezelésben részesült. Júliusban agyi metasztázist találtak, melynek stereotaxiás pontbesugárzása történt, és 2014 októberétől a BRAF-pozitív, irrezekábilis metasztatikus folyamatra tekintettel onkoteam döntés alapján dabrafenib szisztémás kezelésben részesült. 2015 májusában ismételt agyi áttét, progresszió jelentkezett, besugárzás mellett temozolomidkezelést indítottak. A második kezelést követően mellékhatásként kifejezett thrombocytopeniát, közepes fokú anaemiát és leukopeniát észleltek; sürgősséggel felvételre került pancytopenia kezelése céljából. A pancytopenia szanálódását



4. ábra | Melanoma hereáttétének ultrahangképe

követően 2015 novemberétől nivolumabkezelésben részesült 2017 júniusáig. Ez idő alatt, 2016 februárjában CT-vizsgálat során a pancreasfejnél észlelt nyirokcsomókonglomerátum necroticussá vált, ezért részleges gyomorreszekcióval pancreatoduodenectomiát végeztek a Semmelweis Egyetem I. Sebészeti Klinikáján pancreatogastricus anasztomózzal, cholecystectomiával, regionális lymphadenectomiával. A szövettani vizsgálat melanoma malignum metasztázist igazolt a pancreasfejnél, amely az épből került eltávolításra. A klinikai kép figyelembevételével és a BRAF-pozitivitás megléte miatt – mely a nyálkahártya-eredetű melanomára nem jellemző – felmerül, hogy a húgyhólyagban észlelt elváltozás nem is primer eredetű.

Áttétes esetek

Ötödik beteg

A 68 éves férfi betegnek ismert az előrehaladott, agyi, tüdő- és mellékveseáttétekkel járó melanomája. Intézetünkben haematuria és köürítés miatt jelentkezett. A cisztoszkópia során a húgyhólyagban festéksejtes elváltozásokat és melanuriát észleltünk. Palliatív transurethralis műtét során a szövettan a melanoma áttétét igazolta.

Hatodik beteg

A 65 éves nőbeteg szeméremtési melanoma miatt végzett vulvectomiát követően irányították intézetünkbe. A húgycsőben észlelt tumor miatt urethrectomiát végeztünk, melynek szövettani vizsgálata igazolta az áttétes melanoma diagnózisát. Utánkötési adatai nem állnak rendelkezésre, a műtétet követően 3 hónapra járt utoljára kontrollvizsgálaton.

Hetedik beteg

Az 51 éves férfi betegnek 36 éves korában a jobb alsó végtagon észlelt bőrelváltozástól igazolódott melanoma malignum, melyet az épből távolítottak el. A 15 évvel később észlelt progresszió során cutan metasztázisok és a jobb oldali herében észlelt tumoráttét igazolódott. A melanoma hereáttétéről készült ultrahangkép a 4. ábrán látható.

Megbeszélés

Chang és mtsai [1] közel 85 ezer melanomás eset feldolgozása során 91,2%-ban cutan, 5,2%-ban ocularis, 1,3%-ban mucosalis eredetűt észleltek. Húgy-ivar szervi kiindulás mindössze 3%-os előfordulással szerepel. A rendkívül ritka előfordulás egyik lehetséges oka, hogy míg a melanocyták a neuroectodermából fejlődnek, addig például a húgycső endodermális eredetű. A melanoma ki-

alakulásában kóroki tényezőként az UV sugárzás szerepét mutatták ki. Az acralis melanoma kialakulásának esetén, *Liu és mtsai* vizsgálatai alapján az UV sugárzás kóroki szerepe megkérdőjelezhetőnek bizonyult, valószínűleg nyálkahártya-eredetű melanoma esetén sem játszik szerepet a kialakulásban [5]. A mucosalis melanoma molekuláris genetikai hátteréről viszonylag kevés információval rendelkezünk, azonban *Spencer és mtsai*, valamint más szerzők is megfigyelték a BRAF onkogén mutáció alacsonyabb és a KIT protoonkogén magasabb előfordulását [6, 7]. Sem örökletes, sem jellegzetes környezeti tényezőket nem észleltek a húgycsőeredetű melanoma esetében [8].

A melanoma előfordulása a nyálkahártyákon igen ritka (1% körüli), azonban a húgy-ivar szervi megjelenés e kevés eset között is mindössze 3%-os valószínűséggel fordul elő. Férfiakban a hímvesszőn megjelenő melanomának kissé több, mint a fele (55%) a makkon jelentkezik, de érintheti a húgycsőbemenetet is [9]. Amennyiben a daganat kiindulási helye a húgycső, úgy *El-Safadi és mtsai* mintegy 150 esetet felölelő tanulmánya alapján a legtöbbször a distalis húgycsőszakasz és a meatus érintett. A húgycsőmelanoma előfordulási gyakoriságát nőkben háromszor magasabbnak találták, míg az átlagéletkor 64 év körül volt [4]. A prosztatában előforduló melanomáról világszerte 5 esetet közöltek [10], míg a húgyhólyagban jelentkező elsődleges daganat szintén kevés, körülbelül 27 eset ismert. A húgyhólyag-melanomák esetét részletesen *Venyo* foglalta össze [11]. Tanulmányában kifejezetten rossz prognózist, a legtöbb esetben végzetes kimenetelt talált, és a kezelésre vonatkozóan egyértelmű javaslatot nem adott. Az urológiai szervek közül még a herében észleltek primer melanomát egy esetben [12].

A hímvesszőn, makkon megjelenő melanoma általában pigmentált, de lehet amelanoticus is. Kiindulását tekintve megkülönböztetünk cutan és mucosalis eredetűt. Eseteinkben mindkét hímvessző-daganatos betegünknel pigmentált elváltozást észleltünk. A hímvesszőtumorok általában könnyen felismerhetők, de a diagnózis sokszor késik. Ebben leginkább a betegek szeméremérete játszhat szerepet, ugyanakkor melanoma esetén a korai diagnózisnak és az onkológiai kezelés mihamarabbi elkezdésének jelentős hatása van a túlélésre [13]. A húgycsőbemenetben lévő tumorok sokszor tünetmentesek, polypoid jellegűek, és pigmentáltság sem jellemző, ezáltal a felismerés is nehezített. Tünetként véres vizelet jelentkezhet, amely eseteink között is jellemző volt, mind a húgycsőben, mind pedig a húgyhólyagban észlelt daganat esetében. A húgyhólyag-eredetű primer melanoma esetén a legjellemzőbb tünet a véres vizelet [11]. A diagnózis felállításának alapja a szövettani mintavétel, lehetőség szerint az elváltozás éppben történő eltávolításával. A patológus számára az amelanoticus és az egyéb ritka, rosszul differenciált tumorok komoly nehézséget jelenthetnek, ilyenkor immunfestési eljárások adhatnak tám-

pontot [14, 15]. A melanomára S100-, Melan-A-, HMB-45-, CD68-pozitív festődés jellemző [9].

A primer melanoma malignum elsődleges kezelése a radikális sebészeti eltávolítás. Az ajánlott biztonsági zóna 2 mm-es daganatvastagság alatt 1 cm, ennél vastagabb melanomák esetén 2 cm. Az urogenitalis melanomák esetében is mielőbbi, lehetőség szerint a funkcionalitást is figyelembe vevő, radikális sebészeti ellátás szükséges. A prognózis szoros összefüggést mutat a daganat vastagságával (Breslow-érték). A stádiumbeosztásra nincs standard álláspont, egyes szerzők a hímvessző-melanomára a T1–3-as beosztást javasolják (T1 – hímvessző-érintettség, T2 – regionális nyirokcsomók, T3 – disszeminált állapot), míg a húgycsőmelanomák esetében A, B, C, D stádiumba sorolhatók az esetek [16, 17].

Levine szerint a húgycsőmelanoma stádiumbeosztása:

A – a tumor nem haladja meg a submucosát;

B – férfiban a tumor a corpus spongiosumot, nőben a periurethralis izmot érinti;

C – férfiban a corpus spongiosumot meghaladja, vagy nőben periurethralis invázió a vagina, hólyag, szeméremajkak, clitoris érintettségével;

D – nyirokcsomó-érintettség.

Hímvessző-daganatos eseteinkben a makk érintettsége esetén (T1-es stádium) a kellő biztonsági szegély megtartásához a glans eltávolítását választottuk. A második esetben, mely a TNM-beosztás szerint T4-es stádiumnak felelt meg (*Bracken* szerint T3 [16]), hímvessző-reszekciót végeztünk inguinalis nyirokcsomó-blokkdiszekcióval. Mindkét esetben szisztémás kezelésben részesültek betegek. Az első esetben radikális műtétet követően adjuváns interferonkezelés, míg a második esetben egy előrehaladott állapotban végzett radikális műtétet követően PD1-gátló kezelés történt. Összességében a szükséges radikalitás mértékéről nincs egységes vélemény az irodalmi adatok alapján. *Bechara és mtsai* T1-es és T2-es stádium esetén a daganat elhelyezkedésétől függően körülmetélést, parciális/teljes glansamputációt vagy parciális/teljes hímvessző-amputációt végeztek, tapintható nyirokcsomók mellett inguinalis blokkdiszekciós kiegészítéssel, míg T3-as és T4-es stádiumban parciális/teljes hímvessző-amputációt minden esetben kétoldali inguinalis blokkdiszekcióval [18]. Egyes szerzők nem látják előnyét a túlzott radikalitásnak előrehaladott állapotban [19].

A cutan melanomák áttétes eseteinek szisztémás kezelésére az elmúlt években forradalmi eljárások jelentek meg. Új kezelési stratégiák, mint az immunterápia, melynek során a T-sejt-aktiválódás ellenőrzőpont-inhibitoraihoz kötődő antitesteket alkalmaznak, hatékonyak bizonyultak. A CTLA4-gátló szerekeknek, mint az ipilimumab, az anti-PD1-antitesteknek, mint a nivolumab és a pembrolizumab, valamint a szelektív BRAF-inhibitoroknak, mint a vemurafenib, az encorafenib és a dabrafenib (önmagukban és/vagy kombinációban MEK-gátlókkal, mint a binimetinib, cobimetinib és a trametinib) lenyűgöző daganatellenes hatását mutatták ki. Ezért az im-

munterápia és a kinázinhibitorok a szisztémás terápia gerincét képezik. A kemoterápia másodlagos vagy áthidaló kezelésnek tekinthető. A tumorszövetek, különösen az áttétes elváltozások BRAF V600-as mutációinak szűrése szükséges. Ha ez negatív, további molekuláris vizsgálatot lehet végezni NRAS, c-Kit (nyálkahártya és acralis eredetű tumorok), GNA11 vagy GNAQ (uvealis eredetű tumorok) mutációk irányában; ez segít a beteget a megfelelő célzott kezelésben részesíteni vagy klinikai vizsgálatra irányítani.

A nyálkahártyai melanomák kezelését illetően a kis esetszám miatt megfelelő evidenciák nem állnak rendelkezésre, azokat a klinikai vizsgálatokból többnyire kizárták. Kezelésükben a molekuláris patológiai status lehet irányadó. A BRAF-mutáció a nyálkahártyai melanomáknál ritka, a c-Kit-mutáció az esetek 10%-ában, míg cutan melanomákban 2%-ban fordul elő.

Genetikai mutációk fennállása esetén a tirozin-kinázgátlók ma már célzott kezelést is lehetővé tesznek. Egyéb esetekben immunterápia vagy kemoterápia alkalmazható. Egyes szerzők a PD1-gátlók hatékonyságának vizsgálata során acralis és nyálkahártyai eredetű melanomák esetén a cutan melanomák kezelésében észlelt válaszkészséghez hasonló eredményeket tapasztaltak [20]. *van Geel és mtsai* 66 eset vizsgálata során a primer mucosalis hímvesző-melanoma prognózisát a konvencionális melanomáéhoz hasonlónak találták [8].

Harmadik esetünkben, a húgycsőből kiinduló melanoma esetén a vérvizelés miatt orvoshoz forduló beteg szövettani diagnózisa csak a recidíva jelentkezésekor igazolta a melanomát, annak is egy ritkább, amelanoticus típusát. Ebben az esetben radikális sebészi kezelést választottunk, elsődlegesen a húgyhólyag-térképbopszia pozitivitása miatt. A műtét során eltávolított nyirokcsomók tumormentesnek bizonyultak, amely tényező vélhetően szerepet játszott az észlelt hosszabb utánkötési és túlélési időben. A további kontrollvizsgálatok nem igazoltak progressziót, adjuváns kezelésben a beteg nem részesült. A húgycsőmelanomákra vonatkozóan az *El-Safadi és mtsai* által ismertetett 150 eset közül 14 esetben végeztek radikális húgyhólyag-eltávolítást [4]. A leggyakrabban előforduló tünet volt a húgycsőben észlelt terime, míg véres vizelet 19 esetben fordult elő. A daganatok több mint 80%-a a húgycsőbemetben vagy a distalis húgycsőben helyezkedett el. A szövettani diagnózist tekintve 17 esetben észleltek amelanoticus formát.

Húgyhólyag kiindulású melanomákról 27 esetet ismertettek az irodalomban [11]. A húgyhólyagban észlelt melanomaáttét vagy melanosis sokkal gyakrabban fordul elő. A betegek életkora 44 és 81 év között volt, a nő-férfi arányban nem volt jelentős különbség. A vezető tünetként a véres vizeletet észlelték. Az alkalmazott kezelési módok nagyon változatosak voltak. Transurethralis reszekció, parciális vagy radikális cystectomy, excisio és radioterápia, kemoterápia, interferonkezelés, BCG-instilláció egyaránt szerepelt az alkalmazott kezelési módok között.

A melanoma malignum későn felfedezve kifejezett áttétképző hajlammal rendelkezik, gyakorlatilag bármelyik szervben megjelenhet metasztázis. Klinikánkban a megjelölt időszakban három páciens jelentkezett, akiknél a húgycsőben, a húgyhólyagban és a herében észleltünk daganatáttétet. Két esetben nagyon rövid utánkötési idővel észleltük a betegeket. Ennek hátterében az előrehaladott tumoros és gyenge általános állapotot valószínűsítettük, a betegek a kontrollvizsgálatokon nem jelentek meg. A tünetek a húgycső áttéte esetén a nőgyógyászati műtétet követően észlelt húgycsőterime és vizeleti panaszok, a húgyhólyagban észlelt áttét esetén melanuria, véres vizelet, míg a hereáttét esetén heretáji fájdalom voltak. Ez utóbbi disszeminált esetben a primer heretumor lehetőségének kizárása érdekében kasztrációt végeztünk. Az ellátás célja mindhárom esetben palliatív jellegű volt. Az irodalomban a melanomaáttétekre vonatkozó közlemények leginkább a szisztémás kezeléssel kapcsolatosak [21]. A húgyhólyagot érintő melanomaáttétről 30 esetben számoltak be a szakirodalomban, 8 hónapos medián túlélés mellett [22]. Melanoma áttétet a húgyvezetékben is észlelték néhány esetben. Kezeléseik között nephroureterectomia, parciális reszekció és lézeres ablatio is szerepelt [23]. Az általánosan elfogadott szemlélet szerint a primer cutan melanoma esetén jelentkező más szervi daganat vizsgálata során elsősorban metasztázisra kell gondolni [24]. A kezelési terv felállítása során az áttétes melanoma kezelési protokolljának megfelelően kell eljárni: a szisztémás tumorelleses kezelések (immunterápia, célzott kezelések, kemoterápia) folytatása elsődleges, az urológiai sebészeti kezelésnek leginkább már csak palliatív szerep jut.

Következtetés

Az urogenitalis melanoma megjelenése és a betegek kezelése igen változatos képet mutatott. A diagnózis felállítása mind a gyakorló orvos, mind a patológus számára nehézségekbe ütközik. A késlekedés oka legtöbbször a nem típusos megjelenés, mint például az amelanoticus szövettani variáció. A primer esetek első vonalbeli kezelése általában radikális sebészi, melyet áttétes esetekben szisztémás immunonkológiai vagy célzott kezeléssel, esetleg kemoterápiával egészíthetünk ki. Az áttétes esetekben sebészeti beavatkozás csak palliatív jelleggel jöhet szóba.

Az urológiai melanomák esetek várható prognózisa általában rossz. A terápiás hatékonyságot növelő legfontosabb tényezők a korai diagnózis és a radikális műtéti beavatkozás mielőbbi elvégzése. A radikalitást illetően a kis esetszám miatt nincs egységes álláspont, de pigmentált bőrelváltozás kimetszése esetén elengedhetetlennek tartjuk a preoperatív dermatoszkópos vizsgálatot, és melanoma gyanúja esetén a kimetszés határait ennek alapján szükséges felállítani.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Sz. B., Sz. M., H. A., Sz. E., P. G.: A kézirat megfogalmazása, adat- és irodalomgyűjtés, ábrák elkészítése. L. G., H.P., W. N., Ny. P.: A téma felvetése, a kézirat végső kialakítása, ellenőrzése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998; 83: 1664–1678.
- [2] Riesz P, Nagy F, Glasz T, et al. Renal metastasis of melanoma malignum. [Malignus melanoma veseáttéte.] *Magy Urol.* 2000; 12: 159–162. [Hungarian]
- [3] Böde I, Bálint P, Pajor L, et al. Male urethral melanoma. [A férfi húgycső melanoma.] *Magy Urol.* 2011; 23: 189–192. [Hungarian]
- [4] El-Safadi S, Estel R, Mayser P, et al. Primary malignant melanoma of the urethra: a systematic analysis of the current literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 289: 935–943.
- [5] Liu L, Zhang W, Gao T, et al. Is UV an etiological factor of acral melanoma? *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2016; 26: 539–545.
- [6] Spencer KR, Mehnert JM. Mucosal melanoma: epidemiology, biology and treatment. *Cancer Treat Res.* 2016; 167: 295–320.
- [7] Mazurenko NN, Tsyganova IV, Lushnikova AA, et al. Spectrum of oncogene mutations is different in melanoma subtypes. *Mol Biol (Mosk).* 2015; 49: 1022–1029.
- [8] van Geel AN, den Bakker MA, Kirkels W, et al. Prognosis of primary mucosal penile melanoma: a series of 19 Dutch patients and 47 patients from the literature. *Urology* 2007; 70: 143–147.
- [9] Li Y, Yuan H, Wang A, et al. Malignant melanoma of the penis and urethra: one case report. *World J Surg Oncol.* 2014; 12: 340.
- [10] Tosev G, Kuru TH, Huber J, et al. Primary melanoma of the prostate: case report and review of the literature. *BMC Urol.* 2015; 15: 68.
- [11] Venyo AK. Melanoma of the urinary bladder: a review of the literature. *Surg Res Pract.* 2014; 2014: 605802.
- [12] Katiyar RK, Singh A, Kumar D. Primary melanoma of testis. *J Cancer Res Ther.* 2008; 4: 97–98.
- [13] Mangel L, Tornóczky T, Zemplényi A, et al. The possible role of the timing of the first oncological treatment on the survival rate of cancer diseases. A literature overview. [Az első onkológiai ellátás időfaktorának szerepe a daganatos betegségek túlélési mutatóiban. Irodalmi áttekintés.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 535–546. [Hungarian]
- [14] McComiskey M, Iavazzo C, Datta M, et al. Balloon cell urethral melanoma: differential diagnosis and management. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2015; 2015: 919584.
- [15] Hattori Y, Sentani K, Hattori T, et al. Balloon cell malignant melanoma in a young female: a case report and review of the literature. *Case Rep Oncol.* 2016; 9: 262–266.
- [16] Bracken RB, Diokno AC. Melanoma of the penis and the urethra: 2 case reports and review of the literature. *J Urol.* 1974; 111: 198–200.
- [17] Levine RL. Urethral cancer. *Cancer* 1980; 45(Suppl 7): 1965–1972.
- [18] Bechara GR, Schwindt AB, Ornellas AA, et al. Penile primary melanoma: analysis of 6 patients treated at Brazilian National Cancer Institute in the last eight years. *Int Braz J Urol.* 2013; 39: 823–831.
- [19] Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, et al. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012; 5: 739–753.
- [20] Shoushtari AN, Munhoz RR, Kuk D, et al. The efficacy of anti-PD-1 agents in acral and mucosal melanoma. *Cancer* 2016; 122: 3354–3362.
- [21] Kibbi N, Kluger H. The treatment of melanoma brain metastases. *Curr Oncol Rep.* 2016; 18: 73.
- [22] Topal CS, Kir G, Daş T, et al. Metastatic malignant melanoma of the urinary bladder: a case report and review of the literature. *Indian J Pathol Microbiol.* 2016; 59: 532–534.
- [23] Macneil J, Hossack T. A case of metastatic melanoma in the ureter. *Case Rep Urol.* 2016; 2016: 1853015.
- [24] Imrédi E, Plótár V, Szavcsur P, et al. Treatment of metastatic progression following the synchronous occurrence of cutaneous and ocular primary melanomas. [Metasztatikus progresszió kezelése primer cutan és ocularis melanoma szinkrón előfordulását követően.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 642–647. [Hungarian]

(Szabó Balázs dr.,
Budapest, Üllői út 78/B, 1082
e-mail: szabo.balazs1@med.semmelweis-univ.hu)