

A primer melanoma malignum ritka gastrointestinalis lokalizációi

Gastrointestinal locations of primary melanoma

RÓZSA ÁRPÁD^{1,@}, MELLÁR ERZSÉBET², POCZIK SÁNDOR³, BÁNHEGYI RÓBERT JÁNOS⁴, SOÓS PÉTER¹,
LIECHTENSTEIN ZÁBRÁK JÓZSEF³, PIKÓ BÉLA⁴, VARGA ISTVÁN², OTTLAKÁN AURÉL¹

Békés Megyei Pándy Kálmán Kórház, Gyula

¹Általános Sebészeti Osztály (osztályvezető: Dr. Ottlakán Aurél PhD)

²Radiológiai Osztály (osztályvezető: Dr. Varga István)

³Pathológiai Osztály (osztályvezető: Dr. Liechtenstein Zábrák József)

⁴Onkológiai és Sugárterápiás Osztály (osztályvezető: Dr. Pikó Béla)

A mucosalis melanomák csoportjába tartozó primer gastrointestinalis (GI) melanomák előfordulása igen ritka. Az összes malignus melanomát tekintve – azok mintegy 5%-át teszik ki – legnagyobb részük (3%) a rectumban található. A prognózis rossz, az átlagos 5 éves túlélés rectalis melanoma esetén 10–20%. Közleményünkben három esetet mutatunk be. 1. A 68 éves férfi kórszövettanilag igazolt rectummelanoma miatt került műtetre. Radikális műtéti és onkológiai kezelés után a műtetet követően három évvel a primer tumor áttétes manifesztációját igazolták a gyomorban. Radikális gyomorkiirtást követően onkológiai kezelés történt. 2. Az 59 éves férfi betegnél appendicitisre utaló tünetek miatt appendectomiát végeztünk. A kórszövettani vizsgálat az appendix melanomáját véleményezte. A kivizsgálás során a primer tumor a gyomorban volt, és áttéteket igazoltak a tüdőben is. 3. A 82 éves nőbeteg végbélfájdalom, nyákos, gyakori székürítés, széklettartási nehézség miatt jelentkezett ambulanciánkon. A rectum alsó harmadában primer melanoma malignum igazolódott multiplex hepaticus áttétekkel. Bemutatásra szánt eseteink leginkább azért igen figyelemreméltóak, mert a malignus melanoma rendkívül ritka lokalizációról van szó, különösen igaz ez a hátról két esetben, melyekben a primer GI melanoma metastasisa is a GI traktusban volt fellelhető.

Kulcsszavak: primer gastrointestinalis melanoma, primer rectummelanoma, primer gyomormelanoma

Primary gastrointestinal melanomas, part of the mucosal melanoma group, are uncommon. They constitute about five percent of all melanomas and most of them are located in the rectum (3 percent of all melanomas). The prognosis is poor, overall 5-year survival in rectal melanoma is 10–20 percent. We present three of our cases. The first case – a 68-year-old male patient – was operated on for histologically proved rectal melanoma. Three years after radical excision and oncological treatment a metastasis of the primary tumor was diagnosed in the stomach. Total gastrectomy was performed, followed by oncological treatment. In the second case of a 59-year-old male patient an appendectomy was performed for symptoms of appendicitis. The histopathological examination revealed melanoma of the appendix. Further investigations revealed the primary tumor in the stomach and metastases in the lungs as well. The third case – an 82-year-old female patient – was investigated for frequent defecations, mucus in stool and fecal incontinence. Primary melanoma was proved in the lower third of the rectum with multiple hepatic metastases. These three cases in our practice are remarkable for the rarity of the disease, and in two cases the presence of both the primary tumor and the metastasis were located in the gastrointestinal tract.

Keywords: primary gastrointestinal melanoma, primary rectal melanoma, primary gastric melanoma

Beérkezett: 2013. április 18.; *elfogadva:* 2013. november 5.

Bevezetés

A melanoma malignum a nem gyakran előforduló tumorok közé tartozik, amely a malignus daganatok 1–3%-át teszi ki.¹ Az európai lakosságot tekintve a melanomás megbetegedések 0,4–1,6%-a lokalizálódik az anorectalis régióra.² Ennél is gyakrabban fordul elő metastaticus melanoma a GI traktus felsőbb szakaszain. A bőrmelanomás betegeknel egyébként 1,5–4,49%-ban volt ez kimutatható praemortalisan.¹ Nagyon fontos tehát a részletes kivizsgálás során tisztázni, hogy primer vagy metastaticus tumorról van-e szó. A solitaer GI laesio, a bőrtumor és egyéb extraintestinalis malignus tumor hiánya primer GI melanoma mellett szól.³ A primer GI melanomák leggyakrabban az anorectalis régióban fordulnak elő.² Tekintettel arra, hogy a tünetek GI melanomák esetén nem specifikusak, valamint a tumor igen gyakran nem tartalmaz melanin pigmentet, a diagnózis nem mindig könnyű. Hasonlóan a GI rendszer egyéb tumoraihoz, a GI melanomáknál is gyakori a vérzés, az anaemia, a fájdalom, a súlyvesztés és az obstructiós tünetek kialakulása. Az anorectalis melanomák legnagyobb részénél véres székürítés, végbéltáji fájdalom, tapintható csomó, széklet-habitus-változás tünetei jelentkeznek. A tápcsatorna felsőbb szakaszaira lokalizálódó melanoma esetén ritkán tapintható hasi rezisztencia is jelentkezhet tünetként.¹ Megbízhatóan csak immunhisztokémiai vizsgálatokkal (vimentin, HMB45, melan-A, S100 protein, tyrosinase, MiTF – microphthalmia transcription factor) lehet a végleges diagnózist kimondani.⁴ A kezelést illetően egységesek az elvek abban, hogy elsődleges a sebészi ellátás, általában resectio, rectummelanomák esetén abdominoperinealis rectumexstirpatio (APRE). Az utóbbi időben azonban egyre inkább előtérbe kerül a lényegesen kisebb megterhelést jelentő lokális excisio lehetősége, mivel nagy beteganyagot vizsgálva ezzel a módszerrel sem rosszabbak a túlélés esélyei.⁵ A daganat sikeres (pR0) eltávolítása esetén adjuváns kezelésként – melynek hatékonysága sajnos igen korlátozott – kombinált radio-, kemo- és immunterápia jön szóba.⁶ Amennyiben a daganatos elváltozás műtéti eltávolítása a tumor irresecabilis vagy a beteg inoperabilitása miatt nem lehetséges, úgy a jóval kisebb túlélési esélyekkel kecsegtető palliatív

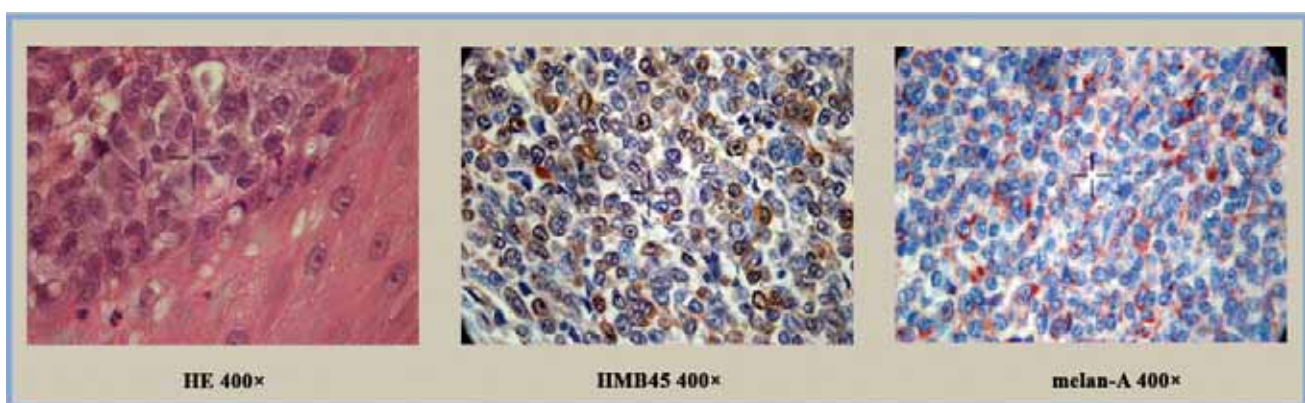
szorítkozhatunk. Ilyen esetekben a palliatív sebészi megoldások és irradiációs lehetőségek, valamint a hagyományos citotoxikus és citosztatikus (dacarbazin, temozolomid, fotemustin, lomustin, carmustin, cisplatin, carboplatin, bleomycin, vincristin, vinblastin, vindesin, vinorelbin) kezelések mellett napjainkban egyre nagyobb szerepet kap az ún. célzott biológiai terápiák (ipilimumab, vemurafenib) alkalmazása is.^{7,8} A prognózis igen rossz: rectummelanoma esetén az 5 éves túlélés kevesebb mint 22%, az átlagos túlélés 25 hónap, amely időtartamok függetlenek a sebészi kezelés radikalitásától.^{5,6}

Esetismertetések

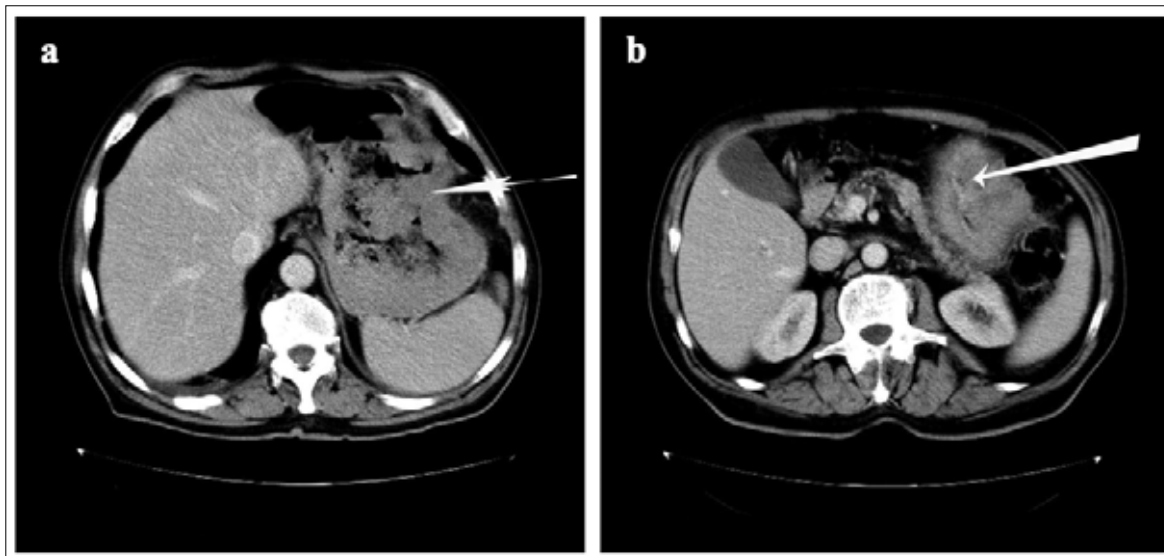
1. eset

A 68 éves férfi beteg egy hete tartó véres székürítés miatt jelentkezett ambulanciánkon. Már a fizikális vizsgálattal észlelhető volt a rectum hátsó falán kb. 6-7 cm hosszan, a mucocutan átmenettől kezdődően orális irányba terjedő, a nyálkahártya szintjéből kiemelkedő, vérzékeny tumor. Kórszövettani vizsgálat kapcsán diffúzan infiltráló melanoma malignum igazolódott. További kivizsgálás során – recto-, colono-, irrigoscopia, mellkasfelvétel (mrtg), hasi ultrahang (UH), hasi-kismedencei computertomographia (CT), transrectalis ultrahang (TRUH) – áttétképződés nem volt kimutatható. A képalkotó vizsgálatok leletei alapján a kismedencében a tumor a rectum falát nem törte át, nyirokcsomó-megnagyobbodás nem volt. Műtétet végeztünk, amelynek során APRE történt. A patológiai feldolgozás nodularis típusú melanoma malignumot véleményezett (1. ábra). A tumor vastagsága meghaladta a 4 mm-t (pT4apN0Mx).

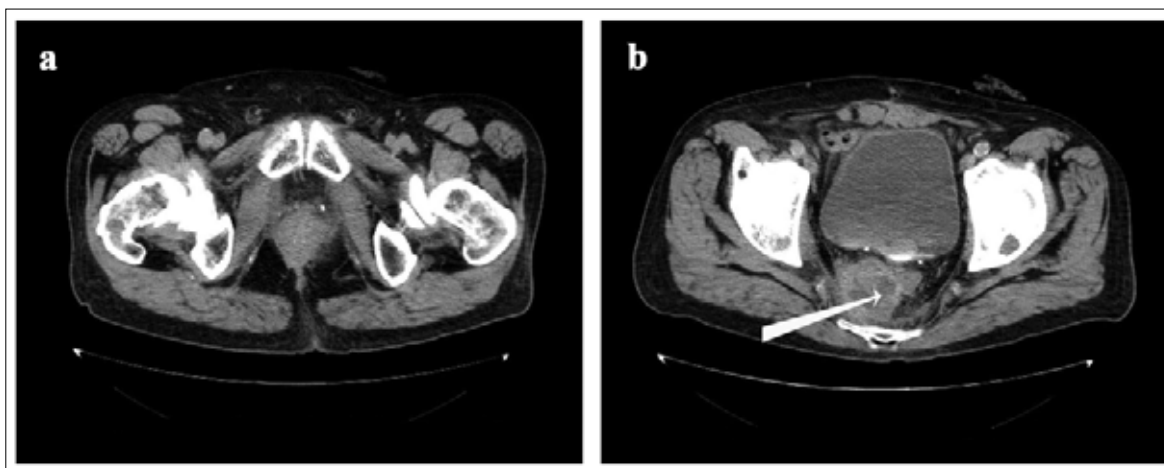
Disseminatio a műtét után közvetlenül elvégzett vizsgálatokkal (mrtg, UH, teljes test csontscintigraphia, bőrgyógyászati és szemészeti vizsgálat) nem volt kimutatható. Adjuváns kezelésként a beteg telecobalt irradiációban, kemoterápiában (dimetil-triazenol-imidazol-carboxamid [DTIC]) és immunterápiában (interferon α_2a [Roferon-A]) is részesült. Ezt követően a 3 havonta ismételt mrtg- és UH-vizsgálatok, valamint a 12 hónap múlva meg-



1. ábra. Rectummelanoma – szövettani metszetek



2. ábra. A rectummelanoma metastasisa a gyomorban



3. ábra. A rectummelanoma inguinalis metastasisa (a) és lokális recidívája (b)

ismételt csontscintigraphia és hasi-kismedencei CT lokális tumorrecidívát, illetve távoli disseminációt nem igazolt. A 24 hónap után elvégzett kontroll staging vizsgálatok még mindig nem utaltak a tumoros alapbetegség relapsusára. 28 hónap múlva gravis anaemia jelentkezése miatt elvégzett gastroscopia a gyomor középső harmadában a nagygörbületen gyermektenyérszerű, felhánt szélű fekélyt véleményeztek. Tekintettel a szivárgó vérzésre Tonogenes infiltrációt végeztek, majd négy nappal később a kontrolltükrözés során kórszövetetani mintavétel történt az elváltozásból. A patohisztológiai vizsgálat melanoma malignum diffúz infiltrációját mutatta, amely megfelelt a korábbi rectummelanoma áttétének (2. ábra).

Előkészítés után gastrectomiát végeztünk, melynek során a bal rekesszel összekapaszkodó tumort eltávolítottuk. A posztoperatív periódusban a beteg adjuváns kemoterápiában (6 ciklus DTIC) részesült. 38 hónap után elvégzett kismedencei CT-vizsgálat lokális recidíva lehetőségét vetette fel. Fizikális vizsgálattal a bal oldali inguinalis régióban nyirokcsomó-konglomerátumot tapintottunk, amelynek meglétét a kontroll hasi-kismedencei CT-vizsgálat is

alátámasztotta (3. ábra). Anaemia, thrombocytosis, cachexia alakult ki, majd 42 hónappal az első műtét után a páciens elhunyt.

2. eset

59 éves férfi beteg appendicitisre utaló tünetek miatt került osztályunkra. A fizikális vizsgálat és az UH nem tette egyértelművé a diagnózist (4. ábra), ezért hasi-kismedencei CT-vizsgálat is történt (5. ábra), majd jobb alhasi gyulladással folytatott műtétre került sor. A műtéti lelet perforált appendicitis volt tályogképződéssel, lokális peritonitisszel.

Appendectomy, drainage történt. A kórszövetetani vizsgálat melanomát véleményezett (6–7. ábra). További vizsgálatok következtek (recto-, colono-, gastroscopia, mrtg, bőrgyógyászati és szemészeti vizsgálat). A kivizsgálás során a gyomorban – a középső harmad fekélyszerű elváltozásából vett kórszövetetani mintában – az appendix-melanoma szövettani típusával megegyező elváltozás volt kimutatható.



4. ábra. Az appendixmelanoma UH-képe



5. ábra. Az appendixmelanoma CT-képe

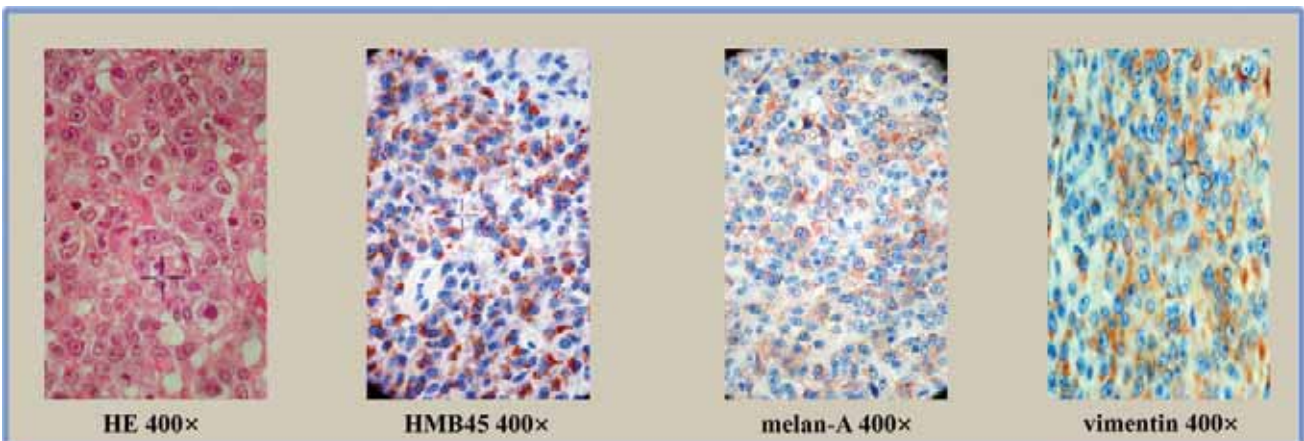


6. ábra. Az appendixet kiterjedten infiltráló malignus melanoma

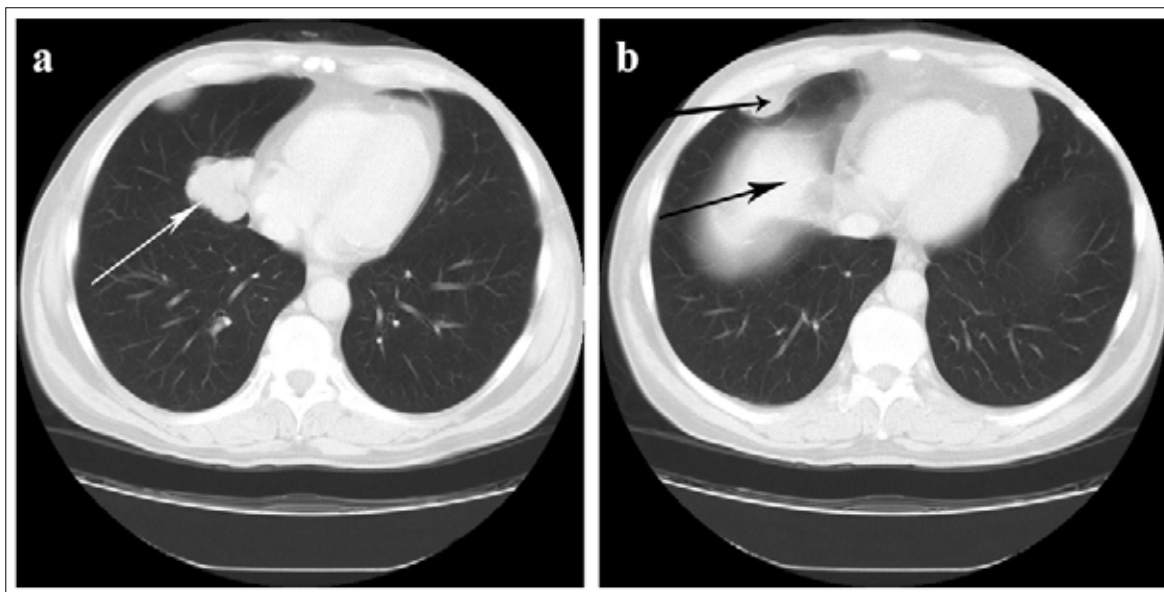
Mellkasi CT-vizsgálat a tüdőben metastasisképződést igazolt a jobb hilusban a pericardiummal összefüggően, valamint a jobb oldali elülső sinusban a mellkasfal közvetlen közelében (8. ábra). Tekintettel a disseminált folyamatra palliatív poli-kemoterápia következett immunterápiával kombinálva. Egy évvel a műtét után jobb oldali hemiparesis jelentkezett, amelynek háttérében a koponya-CT-vizsgálat multiplex agyi áttétképződést véleményezett. A páciens ezt követően, 14 hónappal az első tünetek jelentkezése után elhunyt.

3. eset

82 éves nőbeteg széklethabitusának változása, végbéltáji fájdalom, napi többszöri nyákos székürítés, széklettartási nehézség miatt jelentkezett ambulanciánkon. A kivizsgálás során (colonoscopia és -biopszia, hasi-kismedencei CT, nőgyógyászati, TR-UH) a rectum alsó harmadában elhelyezkedő, a hüvely hátsó falát kb. 1 cm-es szakaszon beszűrő, multiplex májjáttétet adó primer melanoma malignum volt kimutatható. Az onkoteam javaslata alapján tehermentesítő colostoma képzését terveztük, amelyet onkológiai kezelés



7. ábra. A kórszöveti vizsgálatokból kapott képek



8. ábra. Az appendixmelanoma pulmonalis metastasisa

követett volna, azonban a tumorból eredő egyre gyakoribb és erőteljesebb vérzések miatt – újabb onkoteam-veleményezés alapján – APRE történt a hüvely hátsó falának részleges resectiójával.

A beteg a közvetlen posztoperatív szakot kielégítően tolerálta, azonban néhány hét után igen elesett általános állapotba került, így már palliatív onkológiai kezelést sem kaphatott. Két hónappal a műtétet követően elhunyt.

Megbeszélés

A GI rendszerben megtalálható melanomák az ún. mucosalis melanomák csoportjába tartoznak. A melanoma a melanocyták rendellenes burjánzásából alakul ki. Ezek a melanocyták neuroectodermális eredetűek, és az embrionális fejlődés során vándorolva jutnak a GI traktusba, ahol aztán felnőttkorban daganattá fejlődhetnek.¹ A mucosalis melanomák leggyakrabban a szájüregben, az orr melléküregeiben, a genitáliákban, valamint az anorectumban alakulnak ki. A vékony-, illetve vastagbél melanomái extrém ritkák, hiszen melanoblastok ide csak a distalis ileumon, illetve a ductus omphalomesentericuson keresztül juthatnak be.¹ Az Európában százezer lakosra eső 5–10 eset/év melanomás megbetegedés 90%-a a bőrből indul ki, 5–7%-ot képvisel az extracutan melanomák csoportja.² Az összes melanoma kb. 1%-a az anorectum melanomája. Az anorectalis malignus tumorok kb. 1%-a melanoma malignum.⁵ Egyes szerzők ennél magasabb incidenciáról számolnak be (0,1–4,6%).⁹ A GI melanomák tünettana nem specifikus, mégis az egyik legjellemzőbb tünet a GI vérzés. Ezenkívül okozhatnak hasi fájdalmat, intestinalis obstrukciót, súlyvesztést, továbbá leírtak már intussusceptiót okozó, jobb oldali vastagbélre lokalizálódó melanomát is.¹ A rectalis melanoma vezető tünete lehet a véres székürítés, amely könnyen félrevezetheti a vizsgálót – amennyiben azt aranyeres nodusból

eredő vérzésnek tartja –, és késleltetheti a valódi diagnózist és az időben elkezdett kezelést. A kórszövettani diagnózis megállapítása sem könnyű, hiszen a hagyományos festési eljárásokkal készült metszeteken gyakran csak egy rosszul differenciált daganatot láthatunk. Kiegészítő immunhisztokémiai vizsgálatokra (vimentin, HMB45, melan-A, S100 protein) van szükség, amelyek már specifikusan alátámasztják a diagnózist.⁴ Egyébként a patológiai diagnózis nehézségének is egyik oka az, hogy igen gyakran – az esetek kb. 30%-ában – amelanoticus melanomáról van szó.¹⁰ A műtét előtti kivizsgálás feladata a korrekt kórszövettani diagnózis, valamint a staging, azaz a daganat lokális kiterjedésének és esetleges disseminációjának felmérése képalkotó eljárásokkal. Tekintettel arra, hogy a GI rendszerben jóval gyakoribb a metastaticus melanoma, mint a primer forma, a kivizsgálásnak a társszakták – bőrgyógyász, szemész, fül-orr-gégész, szájsebész – bevonásával kell történnie. Amennyiben nem igazolódik áttétképződés, úgy a kezelés első fázisa sebészi. A műtét általában teljes resectio, bár rectummelanomák esetén – ha a záróizmok nem érintettek – érdemes figyelembe venni, hogy a túlélés nem függ a sebészi kezelés radikalitásától.⁶ Az adjuváns kezelést illetően a radio-, kemo- és immunterápiát tekintve megoszlanak a vélemények. Általánosságban a kemoterápia kuratív célú alkalmazása az alacsony válaszadási arány miatt kétséges. A kuratív célú immunterápiával kapcsolatos kutatások jelenleg is folynak.⁶ A prognózis GI melanomák esetében rosszabb, mint a bőr melanomáinál. Az 5 éves túlélés rectummelanoma esetén egy, a Mayo Klinikán végzett felmérés alapján – amely 14 év időtartam alatt 55 beteget vizsgált – 22%-nak bizonyult, a tünetmentes túlélés pedig 16% volt.¹⁰ A bőrmelanomák 5 éves túlélése ezzel szemben eléri a 80%-ot.⁶ Összefoglalva tehát elmondható, hogy egy ritka, agresszív viselkedésű daganatról van szó, amelynek terápiájában a sebészi kezelés elsődleges, a prognózist viszont, úgy tűnik, annak radikalitása nem befolyásolja.¹¹

Irodalomjegyzék

- ¹ *Avital S, Romaguera RL, Sands L, Marchetti F, Hellinger MD*: Primary malignant melanoma of the right colon. *Am Surg* 2004; 70(7): 649–51
- ² *Besznyák I, Kovács T, Pommersheim F, Farkas E, Köves I*: Az anorectalis melanomákról. *Magy Seb* 1997; 50(2): 97–100
- ³ *Chih-Yuan L, Yeung-Leung C, Wen-Hao H, Shih-Chun L*: Primary malignant melanoma of the oesophagus presenting with massive melena and hypovolemic shock. *Ann J Surg* 2002; 72(1): 62–4
- ⁴ *Fléchon A, Lombard-Bohas C, Saurin JC, Ponchon T, Partensky C, Scoazec JY*: Malignant melanoma presenting as an ampullary tumour. *Histopathology* 2002; 41(6): 562–3
- ⁵ *Iddings DM, Fleisig AJ, Chen SL, Faries MB, Morton DL*: Practice patterns and outcomes for anorectal melanoma in the USA, reviewing three decades of treatment: is more extensive surgical resection beneficial in all patients? *Ann Surg Oncol* 2010; 17(1): 40–4
- ⁶ *Füredi G, Szilágyi A, Gilde K, Lövey J, Altorjay A*: Primary anorectal melanoma – an uncommon disease with a poor prognosis. *Magy Seb* 2005; 58(5): 337–40
- ⁷ *Kásler M*: Az onkológia alapjai. Medicina, Budapest, 2011, 952–9
- ⁸ *Tulassay Z, Matolcsy A*: Az onkológia tankönyve. Semmelweis, Budapest, 2011, 508–9
- ⁹ *Tomioka K, Ojima H, Sohda M, Tanabe A, Fukai Y, Sano A, Fukuda T, Murakami M*: Primary malignant melanoma of the rectum: Report of two cases. Hindawi Publishing Corporation, Case Reports in Surgery, 2012, Article ID 247348, 4
- ¹⁰ *Pantalone D, Taruffi F, Paolucci R, Liguori P, Rastrelli M, Andreoli F*: Malignant melanoma of the rectum. *Eur J Surg* 2000; 166(7): 583–4
- ¹¹ *Moozar KL, Wong CS, Couture J*: Anorectal malignant melanoma: treatment with surgery or radiation therapy, or both. *Can J Surg* 2003; 46(5): 345–9