
Sluznični melanom Mucosal melanoma

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. Za njo najpogosteje zbolijo starejši ljudje, ženske bolj kot moški. Incidence ja relativno stabilna. Ob postavitvi diagnoze ima četrtna bolnikov s sluzničnim melanom napredovalo obliko bolezni, kar je posledica agresivnosti bolezni in "skritih" lezij s posledično zapozneno diagnozo. 5-letno preživetje je najnižje v primerjavi z drugimi oblikami melanoma, če izključimo najredkejšo obliko melanoma, primarni leptomeningealni melanom. Biološke lastnosti sluzničnega melanoma se precej razlikujejo od lastnosti kožnega melanoma. Adjuvantno sistemsko zdravljenje je nujno potrebno, zaenkrat ni dovolj podatkov o njem. Kombinirana imunoterapija je terapija izbora zdravljenja metastatske oblike bolezni. Tarčna terapija ima svoje mesto le pri zdravljenju bolnikov z natančno določenimi tarčami (V600 Braf mutacija oz. cKIT mutacija).

Ključne besede: sluznični melanom; epidemiološke, biološke in molekularne lastnosti; sistemsko zdravljenje.

Abstract

Mucosal melanoma is a rare disease. It most often affects older people, women more than men. The incidence is relatively stable. When the diagnosis is made, a quarter of patients with mucosal melanoma have an advanced form of the disease, which is a result of the aggressiveness of the disease and "hidden" lesions with a consequent delayed diagnosis. The 5-year survival rate is the lowest compared to other forms of melanoma, excluding the rarest form of melanoma, primary leptomeningeal melanoma. The biological characteristics of mucosal melanoma are quite different from those of cutaneous melanoma. Adjuvant systemic treatment is absolutely necessary, so far there is not enough data on it. Combined immunotherapy is the therapy of choice for treating the metastatic form of the disease. Target therapy only has its place in the treatment of patients with precisely defined targets (V600 Braf mutation or cKIT mutation).

Keywords: mucosal melanoma; epidemiological, biological and molecular features; systemic treatment.

1. Uvod

Melanom je maligni tumor, ki nastane zaradi maligne preobrazbe melanocitov. Večinoma se pojavlja na koži, vendar lahko nastane povsod, kjer so prisotni melanociti (oko, možganske ovojnice, sluznice). Na podlagi mesta nastanka melanoma, le-tega delimo na:

- kožni melanom (KM) - 90%
- okularni melanom (OM) - 3-5%
- sluznični melanom (SM) – 1.5%
- primarni leptomeningealni melanom (PLM) – do 1%
- melanom neznanega izvora (MNI) – do 3%

SM lahko nastane kjerkoli v sluznici, vendar se to najpogostejše zgodi v predelu glave in vratu (55.4%), anorektalni regiji (23.8%) in vulvovaginalni regiji (18%).

2. Lastnosti sluzničnega melanoma

SM se epidemiološko, biološko in molekularno razlikuje od kožnega melanoma.

Starost (mediana)	71
Spol (M:Ž)	M<Ž
Incidenca	1.5 – 2.8
Belci	1%
Afričani	11%
Azijci	11%
Latinoameričani	4%
Povezava z UV žarki	ne

Tabela 1: Demografija SM

Bolniki s SM imajo v primerjavi z drugimi oblikami melanoma najslabše preživetje. 5-letno preživetje je, ne glede na stadij tumorja ob diagnozi, 25%, medtem ko je pri KM >90%. Prognoza je odvisna od lokalizacije SM, prizadetosti lokoregionalnih bezgavk in prisotnosti oddaljenih metastaz ob postavitvi diagnoze.

	5-letno celokupno preživetje
Glava in vrat	31.7%
Anorektalna regija	19.8 %
Vulvovaginalna regija	11.4%

Tabela 2: Lokalizacija SM in 5-letno preživetje

KM	9%
SM glave in vratu	21%
SM vulvovaginane regije	23%
SM anorektalne regije	61%

Tabela 3: Delež pozitivnih bezgavk ob postavitvi diagnoze SM

	5-letno celokupno preživetje
Pozitivne	16.4 %
Negativne	38.7 %

Tabela 4: Lokoregionalne bezgavke in 5-letno preživetje

SM so pogosto multifokalni, 50% lezij je amelanotičnih. Preeksistentni melanocitni nevusi nimajo pomembne vloge v razvoju SM, melanom in situ je prva manifestna oblika. 30% SM je ob diagnozi že v invazivnem stadiju, 55% je kombiniranih SM (melanom in situ + invazivni melanom). Pogosto je prisotna le vertikalna faza rasti melanoma.

SM ima bolj agresiven potek zaradi biologije tumorja. Problem je tudi (pogosto) zapoznela diagnoza zaradi "skrite" lokalizacije. Zato je ob postavitvi diagnoze do 60% bolnikov z lokoregionalno napredovalo obliko bolezni oz. 25% bolnikov z razsejano obliko SM (KM - 5%).

SM je molekularno gledano heterogena bolezen. Najpogostejša mutacija je v genu cKIT (15 – 40%) in je slab napovedni dejavnik. Nras mutacija je manj pogosta kot pri KM (15 – 20% vs 20 – 30%). Braf mutacija ne samo da je redka, ampak so pogosto zajeti drugi kodoni (ne V600 kot pri KM). Mutacijsko breme je bistveno manjše kot pri KM (8000 vs 30000), kar je pričakovano, glede na to, da UV žarki nimajo pomembne vloge v razvoju SM.

3. Sistemsko zdravljenje SM

Adjuvantno sistemsko zdravljenje je še vedno stvar debate, čeprav je popolnoma jasno, da je nujno potrebno. SM je agresivna bolezen, delež bolnikov s pozitivnimi bezgavkami ob postavitvi diagnoze ni tako majhen, pogoste so ponovitve bolezni. Bolnikov s SM je malo, raziskave, ki jih vključujejo, so redke. Zaenkrat nimamo objavljenih rezultatov kliničnih raziskav glede adjuvantnega tarčnega zdravljenja, so pa lansko leto objavili prve obetavne rezultate zdravljenja s kooperativno imunoterapijo. Nerandomizirana raziskava SALVO je vključevala bolnike, ki so po R0 ali R1 resekciji SM, zdravili so jih s kombinirano imunoterapijo (nivolumab + ipilimumab) in ob tem so dosegli čas brez ponovitve bolezni (RFS) 10.3 mesece (RFS brez zdravljenja je 5.4 mesece, zastavljen cilj je bil RFS med 5.5 in 9.5 mesecev).

Glede na dosedanje raziskave je najbolj učinkovito sistemsko zdravljenje metastatskega SM dvojna imunoterapija. TKI pridejo v poštev pri bolnikih z mutacijo v genu cKIT, in sicer v 2. liniji zdravljenja, Braf in Mek inhibitorji pa pri bolnikih z mutacijo v genu Braf v primeru zajetja kodona V600. Pri SM so pogosto prisotne mutacije v drugih kodonih, a za njih ni podatkov glede občutljivosti na kombinacijo Braf in mek inhibitorjev.

	odgovor na zdravljenje (%)	čas do napredovanja bolezni (meseči)	celokupno preživetje (meseči)
ipilimumab	6.7 – 12%	4.3	6.4
nivolumab	11.5 – 32%	3.9	12.4
pembrolizumab			
Ipilimumab + nivolumab	37.1%	5.9	22

Tabela 5: Imunoterapija v zdravljenju metastatske bolezni

	Odgovor na zdravljenje (%)	Čas do napredovanja bolezni (meseči)	Celokupno preživetje (meseči)
Imatinib	16 - 29	3 – 3.7	11.6 - 14
Dasatinib	18.2	4.7	12.3
Nilatinib	16.7 – 26.2	3.3 – 8.5	9.1 - 18

Tabela 6: TKI v zdravljenju metastatske bolezni

4. Zaključek

SM je redka in agresivna bolezen. Epidemiološko, biološko in molekularno je različna od kožnega melanoma. Pogosto je diagnostičen in terapevtski izziv. Adjuvantnega sistemskega zdravljenja zaenkrat ni, nakazuje pa se, da se bo to spremenilo v prihodnosti. Kombinirana imunoterapija je nekoliko izboljšala preživetje bolnikov z metastatsko obliko bolezni, vendar niti približno tako, kot je pri kožnem melanomu. Še vedno je oblika melanoma z najslabšim preživetjem (če odštejemo PLM). Potrebne so (nove) raziskave za izboljšanje izida SM.

Viri

- Hočevar M, in sodelavci, Priporočila za obravnavo bolnikov s kožnim melanomom. *Onkologija* 2018; 22(2):32-50
- Rapisuwon, S., Qin, Y., Roszik, J., Carapeto, F., Patel, S., & Carvajal, R. D. (2020). Systemic therapy for mucosal, acral, and uveal melanoma. *Cutaneous Melanoma*, 1301-1335.
- Indini, A., Roila, F., Grossi, F., Massi, D., & Mandalà, M. (2021). Molecular profiling and novel therapeutic strategies for mucosal melanoma: A comprehensive review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1), 147.
- Rico, G. T., Yong, C. H., & Gómez, R. G. H. (2021). Adjuvant systemic treatment for high-risk resected non-cutaneous melanomas: What is the evidence?. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 167, 103503.
- Lisa A. Kottschade, Gregory Russell Pond, Anthony J. Olszanski, Yousef Zakharia, Evidio Domingo-Musibay, Ralph J. Hauke, Brendan D. Curti, Sarah Schober, Mohammed M. Milhem, Matthew Stephen Block, and Robert R. McWilliams *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:16_suppl, 9573-9573
- Tyrrell H, Payne M. Combatting mucosal melanoma: recent advances and future perspectives. *Melanoma Manag.* 2018 Oct 8;5(3):MMT11. doi: 10.2217/mmt-2018-0003. PMID: 30459941; PMCID: PMC6240847.
- Teterycz P, Czarnecka AM, Indini A, Spalek MJ, Labianca A, Rogala P, Cybulska-Stopa B, Quagliano P, Ricardi U, Badellino S, Szumera-Ciećkiewicz A, Falkowski S, Mandala M, Rutkowski P. Multimodal Treatment of Advanced Mucosal Melanoma in the Era of Modern Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2020 Oct 26;12(11):3131. doi: 10.3390/cancers12113131. PMID: 33114734; PMCID: PMC7692305.
- Wehbe J, Jaikaransingh D, Walker A. Immunotherapy as a treatment modality for mucosal melanoma of the head and neck: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Aug 5;101(31):e29979. doi: 10.1097/MD.00000000000029979. PMID: 35945708; PMCID: PMC9351848.
- Yentz S, Lao CD. Immunotherapy for mucosal melanoma. *Ann Transl Med.* 2019 Jul;7(Suppl 3):S118. doi: 10.21037/atm.2019.05.62. PMID: 31576325; PMCID: PMC6685869.
- Seth R, Messersmith. et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020 Nov 20;38(33):3947-3970. doi: 10.1200/JCO.20.00198. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32228358.