

Slizničné melanómy a chirurgická liečba

Mucosal melanomas and surgical treatment

Adam STEBEL^{1,2}, Barbora HOCKOVÁ¹, Juraj ABELOVSKÝ¹, Martina HANZELOVÁ¹, Martin PAWELSKI¹, Filip KUBEC¹, Juraj GEMBEŠ¹, Dorota ŠTORCELOVÁ¹, Rastislav SLÁVIK¹

¹ Klinika maxilofaciálnej chirurgie SZU a FNSP F. D. Roosevelta, Nám. L. Svobodu 1, 975 17 Banská Bystrica

² Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie LFUK a OÚSA, Heydukova 8, 812 50 Bratislava

ABSTRAKT

Primárne slizničné melanómy, predstavujú extrémne vzácnu malignitu, u ktorých sú rizikové faktory odlišné od kožných foriem. Slizničné melanómy sa vyskytujú v oblastiach, ktoré nie sú vystavené slnečnému žiareniu a doposiaľ nie sú identifikované jasné predispozičné rizikové faktory, čo komplikuje diagnostiku aj skrining ochorenia a je zároveň jeden z dôvodov diagnostikovania slizničných melanómov v neskorších štádiách. Päťročné prežítie u pacientov s diagnostikovaným slizničným melanómom je nízke a pohybuje sa na úrovni približne 25%. V terapii primárnych slizničných melanómov hlavy a krku je najvýznamnejšou modalitou chirurgická liečba, avšak z prognostického hľadiska je veľmi dôležitá včasná diagnostika v rámci preventívnych stomatologických vyšetrení. Autori demonštrujú problematiku na dvoch kazuistikách.

ABSTRACT

Primary mucosal melanomas represent an extremely rare malignancy in which risk factors are different from cutaneous forms. Mucosal melanomas occur in areas that are not exposed to sunlight and there are not yet identified clear predisposing risk factors, what complicates the diagnosis and screening of mucosal melanomas and is also one of the reasons for late diagnosing of mucosal melanomas in higher stages. The five-year survival rate for patients diagnosed with mucosal melanoma is low approximately 25%. In the therapy of primary mucosal melanomas of the

head and neck, the most important modality is surgical treatment, but from a prognostic point of view, early diagnosis within the framework of preventive dental examinations is very important. Authors illustrate the issue on two case studies.

ÚVOD

Malígný melanóm kože je relatívne častým zhubným nádorom, o ktorom máme široké spektrum poznatkov z pohľadu etiológie a epidemiológie. Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie je toho času uznávaná klasifikácia z roku 2018, ktorá melanómy delí do dvoch základných skupín - na tie, ktoré etiologicky súvisia s expozíciou slnečnému žiareniu a tie, ktoré so slnečným žiarením nesúvisia a vznikajú na podklade mutačných zmien. Kategória „nonsolárnych melanómov“ zahŕňa akrálne melanómy, niektoré melanómy vrodenných névov, melanómy modrých névov, Spitzove melanómy, slizničné melanómy a uveálne melanómy.(1) Ak sa však zameriame na primárne slizničné melanómy, tie predstavujú extrémne vzácnu malignitu, u ktorých sú rizikové faktory odlišné od kožných foriem.

Slizničné melanómy sa vyskytujú v oblastiach, ktoré nie sú vystavené slnečnému žiareniu a doposiaľ nie sú identifikované jasné predispozičné rizikové faktory, čo komplikuje diagnostiku a skrining ochorenia. Zároveň je to jeden z dôvodov diagnostikovania slizničných melanómov v neskorších štádiách. Bohatá vaskulárna a lymfatická sieť obklopujúca lézie je kofaktorom zodpovedným za ich agresívne správa-

nie a negatívnu prognózu. Päťročné prežívanie u pacientov s diagnostikovaným slizničným melanómom sa pohybuje na úrovni približne 25%. Nešpecifické miesta, kde sa vyskytujú slizničné melanómy, sú evidentným dôvodom, prečo tieto lézie často zostávajú nepovšimnuté, kým sa nerozvinú symptómy.(2)

TERAPIA

V terapii primárnych slizničných melanómov hlavy a krku je najvýznamnejšou modalitou chirurgická liečba. Tá spočíva v radikálnej resekcií tumoru s voľnými resekčnými okrajmi. Nemožnosť dosiahnuť dostatočne široké voľné resekčné okraje sa spája so zvýšeným rizikom vzniku vzdialených metastáz.(3) Napriek tomu, že väčšina autorov neodporúča v rámci jedného operačného výkonu realizovať aj elektívnu krčnú disekciu, mnohí udávajú jej potenciálne výhody. (4) Zistilo sa, že makroskopický vzhľad orálnych slizničných melanómov koreluje s rizikom rozvoja regionálnych metastáz. Na základe toho by sme sa mohli u pacientov s nodulárnymi tumormi prikláňať ku krčnej disekcii a u pacientov s plochými či makulárnymi slizničnými léziami voliť iba regionálne sledovanie stavu (v oblasti krčných lymfatických uzlín).(5)

Hoci malígný melanóm bol pôvodne považovaný za rádiorezistentný nádor, v klinických štúdiách bola pozorovaná významná inter- a intratumorová heterogenita v jeho rádiosenzitivite.(6) Rádio-terapia sa stala súčasťou manažmentu malígneho melanómu v adjuvantných a aj definitívnych podmienkach.(3) Presné indikácie pre adjuvantnú rádioter-

piu slizničného malígneho melanómu musia byť ešte definované. Jej indikácia sa zvažuje v pokročilých alebo rekurentných prípadoch tohto ochorenia.(7) Definitívna rádioterapia sa pokladá za jedinú potenciálne kuratívnu možnosť liečby v prípade neresekovateľného slizničného melanómu.(3)

U mnohých pacientov dochádza z dôvodu vysokého malígneho potenciálu slizničného melanómu k diseminácii ochorenia. Doteraz však nebol žiadny z režimov systémovej terapie uznaný pre slizničné melanómy hlavy a krku za dostatočne efektívny.(3) Vysoká miera lokoregionálnej recidívy a vzdialených metastáz tiež naznačuje, že je potrebná **systémová liečba**. V súčasnosti u úspešne resekovaných pacientov nie je indikovaná adjuvantná systémová terapia. Nedávne poznatky v oblasti molekulovej biológie slizničných melanómov a najmä špecifických dráh súvisiacich s malígnou transformáciou rastu, sú príslubom do budúcnosti ohľadom na cielenú, individualizovanú liečbu. Dôrazne odporúčame ďalšie hodnotenie úlohy chemoterapie a imunoterapie na zníženie miery vzdialených metastáz a zlepšenie prežívania pacientov.(8) Kombinácia cytotoxickéj chemoterapie s biologickým imunomodulačným činidlom síce dosiahla vyššiu mieru odpovede, neodrazilo sa to v zlepšení celkového prežívania pacientov.(9, 10)

KAZUISTIKA 1 – 43-ročný pacient so slizničným melanómom v oblasti alveolu mandibuly vľavo reg. 34-35

Dg.: *melanoma malignum mucosae proc. alveolaris mandibulae regio 34-35 cum metastasis colli l. sin.*

43-ročný pacient bez závažného predchorobia, bez abúzu nikotínu a etanolu, s anamnézou približne 6 mesiacov pretrvávajúcich ťažkostí v zmysle hrčky na krku vľavo. Pacient bol vyšetrený spádovým ORL lekárom, ktorý pacienta odoslal na vyšetrenie na vyššie ORL pracovisko. Bolo zhotovené CT tváre a krku s kontrastnou látkou, ktoré odhalilo ostro ohraničené, mierne nepravidelné solídne ložisko submandibulárne vľavo v regiu IB, bez evidentných známkov pretrastania do okolitých štruktúr, mediálne v tesnom kontakte s *glandula subman-*

dibularis, musculus digastricus, musculus mylohyoideus - v dif. dg. objemná alterovaná lymfatická uzlina. Následne uskutočnená exstirpácia a histologické vyšetrenie útvaru s nálezom metastázy dezmozplastického malígneho melanómu do lymfatickej uzliny submandibulárne vľavo. Pacient bol vyšetrený na onkodermatologickej ambulancii, bez suspektných patologických nálezov na koži. ORL a očné vyšetrenie nepriekazné, podobne ako gastrofibroskopia a kolonoskopia bez nálezov suspekcie na malígný melanóm. Uskutočnené PET/CT vyšetrenie však odhalilo hypermetabolické ložisko *processus alveolaris mandibulae l.sin.reg. 34-35* a hypermetabolickú lymfadenopatiu na krku vľavo (Obr. 1). Následne bola uskutočnená histologizácia belavej lézie v oblasti zubov 34-35 s výsledkom mukozálneho malígneho melanómu s rovnakým histomorfologickým obrazom ako prvotne vyšetrený pa-



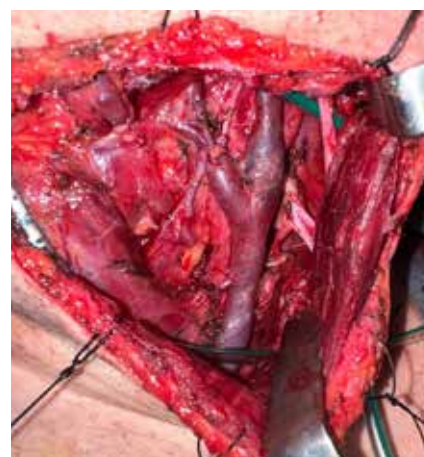
Obrázok 1: PET/CT : hypermetabolické ložisko v oblasti *processus alveolaris mandibulae l.sin* (vlastný archív autorov)



Obrázok 2: Intraorálny nález po histologizácii (vlastný archív autorov)



Obrázok 3: Nález na OPG so suspektnou lýzou alveolárnej kosti v oblasti papily, resp. kraniálnej časti interdentálneho septa 34-35 (vlastný archív autorov)



Obrázok 4: Krčná disekcia vľavo regio I-V (vlastný archív autorov)



Obrázok 5: Intraorálne označené plánované resekčné okraje (vlastný archív autorov)



Obrázok 6: Stav po resekcií tumoru s horizontálnou resekciou tela sánky vľavo (vlastný archív autorov)



Obrázok 7: Uzáver rany intraorálne primárnou sutúrou (vlastný archív autorov)

ket zväčšených uzlín na krku vľavo (Obr. 2). Po konzultácii na melanómovej komisii bola indikovaná resekcia primárneho ložiska s dvojcentimetrovým resekčným okrajom a disekcia krčných lymfatických uzlín reg. I-V homolaterálne. Chirurgický zákrok bol realizovaný v rozsahu horizontálnej resekcie sánky s onkologicky bezpečným dvojcentimetrovým okrajom spolu s disekciou krčných lymfatických uzlín regii I-V vľavo (Obr. 4, 5, 6, 7). Zákrok prebehol bez komplikácií ako aj skoré pooperačné obdobie, na 5. pooperačný deň bol pacient s nazogastrickou sondou prepustený do domácej liečby. Na ôsmy pooperačný deň pacient prichádza na plánovanú ambulantnú kontrolu s edémom krku vľavo v oblasti operačnej rany, následne akútne prijatý na lôžkové oddelenie, pre drenáž abscesovej dutiny krku a eskaláciou intravenózneho antibiotickej liečby v dvojkombinácii klindamycin a metronidazol. Po úprave stavu je pacient prepustený do domácej liečby. Toho času je v období rekonvalescencie.

KAZUISTIKA 2 - 74-ročná pacientka s recidivujúcim malígnym melanómom tvrdého podnebia

Dg.: *Melanoma malignum palati durum* recidivans

Pacientka, v anamnéze s resekciou malígneho melanómu tvrdého podnebia vpravo a krčnou disekciou, odoslaná na našu ambulanciu pre suspektné melanocytové recidivujúce lézie podnebia. Na základe klinického vyšetrenia a prítomnosti pigmentovaných lézií v oblasti *palatum durum* hodnotíme nález verifikovaný histologickou vzorkou ako recidívu ochorenia po desiatich rokoch remisie (Obr. 8) PET/CT vyšetrenie vylúčilo generalizáciu základného ochorenia. Po predoperačnej príprave bola realizovaná radikálna resekcia tumoru podnebia. Histopatologické vyšetrenie resekátu s rozmermi 6x4cm potvrdilo viacpočetné melanómy in situ. Spodina aj okrajové rezy resekátu boli bez známkov nádorového rastu (Obr. 10). Defekt podnebia bol zrekonštruovaný pomocou voľného mikrovaskulárneho laloka ALT (z angl. *anterolateral thigh*). (Obr. 11) Pacientka v liečbe pokračovala zaistovacou onkologickou liečbou monoklonálnou protilátkou *pembrolizumab*. Na poslednej dispenzarizačnej kontrole



Obrázok 8: Slizničné pigmentové lézie, histologicky verifikovaná recidíva malígneho melanómu (vlastný archív autorov)



Obrázok 9: Defekt podnebia vpravo - stav pri prvovýšetrení (vlastný archív autorov)



Obrázok 10: Resekcia podnebia vpravo (vlastný archív autorov)

na našej ambulancii, ktorá bola 3,5 roka po operačnom výkone, bol defekt podnebia prekrytý ALT lalokom, príjem potravy bez ťažkostí, klinicky aj rádiologicky bez známkov lokoregionálnej recidívy či generalizácie ochorenia (Obr. 12,13). Pacientka bude naďalej podstupovať pravidelné onkologické dispenzarizačné klinické a rádiologické kontroly v tom CT vyšetrenie, resp. PET/CT hlavy, krku ale aj brucha, hrudníka.



Obrázok 11: Odber laloka ALT – predbočný lalok stehna (vlastný archív autorov)



Obrázok 12: Adaptovaný ALT lalok po uzávere resekčného defektu (vlastný archív autorov)



Obrázok 13: Pacientka pri kontrole dva roky po operačnom zákroku (vlastný archív autorov)

ZÁVER

Slizničný melanóm je zriedkavý, avšak agresívny nádor vznikajúci na slizničných povrchoch - najčastejšie v oblasti hlavy a krku. (11) V článku s teoretickým prehľadom a dvoma klinickými kazuistikami, sme priblížili základný terapeutický postup, ale zároveň vyzdvihli rôznorodosť klinického obrazu slizničných malígnych melanómov. V rámci diferenciálnej diagnostiky, tmavo sfarbené slizničné lézie môžu často pripomínať tetováž v blízkosti amalgámových výplní, ale je potrebné zvažovať aj vzácnejšiu formu malígnych ochorení. V prípade prvej kazuistiky, klinický obraz melanómu u pacienta pripomínal epulis event. fibróm. Počas preventívnych prehliadok u pacientov by mal zubný lekár zvažovať vždy aj možnosť nádorového ochorenia s malígnym potenciálom a v prípade nejasnosti pacientov odoslať na pracovisko maxilofaciálnej chirurgie. (14)

BIBLIOGRAFIA

- Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA.** The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144(4):500-522. doi:10.5858/arpa.2019-0561-RA
- Tomicic J, Wanebo HJ.** Mucosal melanomas. *Surg Clin North Am.* 2003;83(2):237-252. doi:10.1016/S0039-6109(02)00100-7
- López F, Rodrigo JP, Cardesa A, et al.** Update on primary head and neck mucosal melanoma. *Head Neck.* 2016;38(1):147-155. doi:10.1002/hed.23872
- Krengli M, Masini L, Kaanders JH, et al.** Radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract: analysis of 74 cases. A Rare Cancer Network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(3):751-759. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.01.016
- Wu Y, Zhong Y, Li C, Song H, Guo W, Ren G.** Neck dissection for oral mucosal melanoma: caution of nodular lesion. *Oral Oncol.* 2014;50(4):319-324. doi:10.1016/j.oraloncology.2014.01.008
- Strojan P.** Role of radiotherapy in melanoma management. *Radiol Oncol.* 2010;44(1):1-12. doi:10.2478/v10019-010-0008-x
- Krengli M, Jereczek-Fossa BA, Kaanders JH, Masini L, Beldi D, Orecchia R.** What is the role of radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of the head and neck?. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;65(2):121-128. doi:10.1016/j.critrevonc.2007.07.001
- Gavriel H, McArthur G, Sizeland A, Henderson M.** Review: mucosal melanoma of the head and neck. *Melanoma Res.* 2011;21(4):257-266. doi:10.1097/CMR.0b013e3283470ffd
- Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K.** Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *J Clin Oncol.* 2007;25(34):5426-5434. doi:10.1200/JCO.2007.12.0253
- Bajetta E, Del Vecchio M, Nova P, et al.** Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha2b in metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 2006;17(4):571-577. doi:10.1093/annonc/mdl007
- Olla D, Neumeister MW.** Mucosal Melanoma. *Clin Plast Surg.* 2021;48(4):707-711. doi:10.1016/j.cps.2021.05.010
- Penel N, Mallet Y, Mirabel X, Van JT, Lefebvre JL.** Primary mucosal melanoma of head and neck: prognostic value of clear margins. *Laryngoscope.* 2006;116(6):993-995. doi:10.1097/01.mlg.0000217236.06585.a9
- Yanagi T, Mizoe JE, Hasegawa A, et al.** Mucosal malignant melanoma of the head and neck treated by carbon ion radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(1):15-20. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.07.056
- Gembeš J, Abelovský J, Kubec F, Hocková B, Štorcelová D, Kilipiris E, Slávik R, Stebel A.** Preventívna prehliadka ako screeningová metóda pre diagnostiku nádorov hlavy a krku /Regular check-up as a screening method of the head and neck tumor diagnosis/ *Zubný Lekár* 3/2022 – Roč. 29, č.3 (2022), s. 29-32, ISSN (print) 1335-9223
- Lee SP, Shimizu KT, Tran LM, Juillard G, Calcaterra TC.** Mucosal melanoma of the head and neck: the impact of local control on survival. *Laryngoscope.* 1994;104(2):121-126. doi:10.1288/00005537-199402000-00001

Korešpondencia

Adam Stebel, MUDr., MDDr.
Dr. med. dent., PhD.

Klinika maxilofaciálnej chirurgie SZU,
FNsP F. D. Roosevelta,
Námestie Ludvíka Svobodu 1,
975 17 Banská Bystrica, Slovensko

Email: astebel@nspbb.sk;
stebel.adam@gmail.com