

Malígny melanóm rekta zamenený za trombotizované hemoroidy – raritný nádor so zlou prognózou

MUDr. Eva Kováčová, PhD.¹, MUDr. Andrea Hvizďáková, PhD.¹, MUDr. Milan Vyskočil, PhD.¹, doc. MUDr. Soňa Kiňová, PhD.¹, MUDr. Vladimír Šišovský, PhD.², MUDr. Daniela Kobzová², MUDr. Michal Palkovič, PhD.³

¹ I. interná klinika LF UK a UN, Bratislava

² Ústav patologickej anatómie LF UK a UN, Bratislava

³ Úrad pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou, Bratislava

Malígny melanóm rekta vychádza z melanocytov anorektálnej oblasti. Tvorí menej ako 1 % všetkých melanómov a 4 % všetkých tumorov rekta a anu. Najčastejším klinickým prejavom je krvácanie, pri klinickom vyšetrení sa môže zameniť za benígnu léziu alebo hemoroidy. Vzhľadom na zriedkavosť diagnózy, nie sú presne stanovené terapeutické postupy. Prognóza pacientov je zlá, Autori prezentujú prípad 70-ročnej pacientky s melanómom rekta diagnostikovaným v pokročilom štádiu choroby, ktorá bola predhospitalizačne riešená ako trombotizované hemoroidy.

Kľúčové slová: malígny melanóm, rectum, trombotizované hemoroidy, obštipácia.

Rectal malignant melanoma mistaken for thrombotic hemorrhoids – rare tumor with poor prognosis

Rectal malignant melanoma originates in the melanocytes of the anorectal area. Represent less than 1 % of all melanomas, and 4 % of all malignant tumors of the rectum and anus. The most common clinical manifestation is bleeding, the clinical examination may be mistaken for benign lesions or hemorrhoids. Given the rarity of the diagnosis are not well-defined therapeutic procedures. Prognosis for patient is poor. The authors present a case of 70-year old patient with rectal melanoma diagnosed at an advanced stage of disease, initially with diagnosis a thrombotic hemorrhoid.

Key words: malignant melanoma, rectum, thrombotic hemorrhoids, constipation.

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (4): 238–240

Úvod

Melanóm je tumor vychádzajúci z melanocytov. Melanocyty sa vyskytujú v koži, sietnici oka, ale aj v epiteliálnych bunkách nosnej dutiny, genitálneho traktu a rektálneho kanála. Melanóm rekta sa vyskytuje zriedka. Prvýkrát bol popísaný Moorom v roku 1857 (1). Tvorí menej ako 1 % všetkých melanómov a 4 % všetkých tumorov rekta a anu. Vyskytuje sa viac u žien vo vyšších dekádach života (2).

Etiológia je neznáma, na rozdiel od kožného melanómu, na jeho vznik nevyplýva expozícia slnku. Ukazuje sa, že v tumorigenéze anorektálneho melanómu je to infekcia ľudským papiloma vírusom (HPV – *Human Papilloma Virus*). Z nich sú viaceré s onkogénnym potenciálom, napr. HPV 16, 18, 30, 33 (3). Najčastejším klinickým prejavom je krvácanie, ďalej tenezmy, pruritus, proktalgia a zmeny stolice. Diagnóza nie je jednoduchá, najmä ak ide o amelanotický melanóm, ktorý sa podobá na benígnu léziu. Preto nie je nezvyčajné, ak sa malígny melanóm zamení za hemoroidy alebo polyp (4) a diagnóza sa oneskorí. 60 – 70 % pacientov má v čase diagnózy už prítomné metastázy (5).

Vzhľadom na zriedkavosť diagnózy, nie sú presne stanovené terapeutické postupy nakoľko

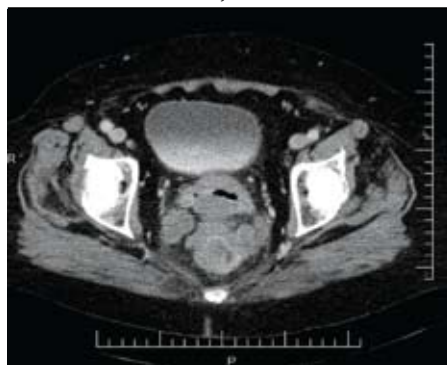
neboli realizované multicentrické randomizované štúdie. 5-ročné prežívanie je menej ako 20 %, u pacientov s lokalizovaným a kurabilným nádorom je priemerne 2 roky (6).

Kazuistika

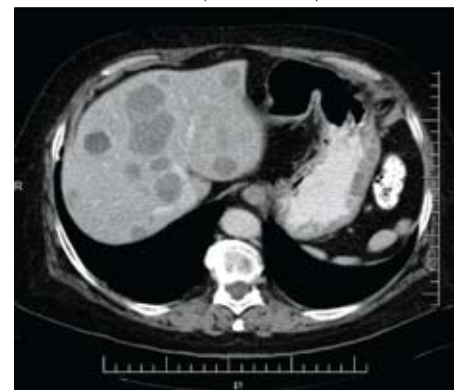
70-ročná pacientka s anamnézou arteriálnej hypertenzie, po cholecystektómii, v minulosti liečená na hemoroidy, bola prijatá pre 6 týždňov trvajúce ťažkosti so stolicou. Pacientka udávala časté nutkanie na stolicu, prevažne s odchodom vetrov, stolica bola len v malom množstve riedkej konzistencie. Pacientka krv v stolici nepozo-

rovala. Intermitentne pociťovala tlakové bolesti v oblasti podbrúška, pocit nafukovania, trpela nechutenstvom. V priebehu mesiaca schudla 2 kg. Fyzikálnym vyšetrením boli zistené vonkajšie hemoroidy, v ich strede polypoidný útvar pokračujúci do vnútra rekta. V rekte boli hmatateľné cirkulárne viaceré polypoidné útvary s hrboľatým povrchom. Pred prijatím na našu kliniku pacientka absolvovala chirurgické vyšetrenie. Po incízií boli z polypoidných útvarov extrahované tromby, preto bol nález hodnotený ako trombotizované hemoroidy. Laboratórnym vyšetrením bola zistená stredne zvýšená sedimentácia (FW 34/68), zvýše-

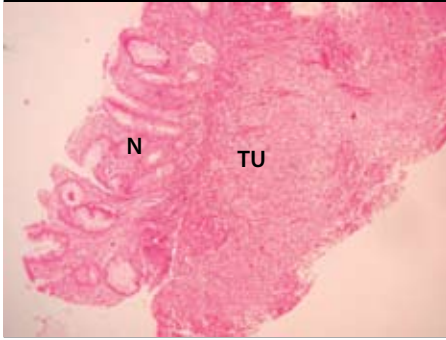
Obr. 1 Tumor rekta so zneostreným tukovým tkanivom v okolí, infiltrujúci zadnú časť uteru (CT).



Obr. 2 Metastatické postihnutie pečene (CT).



Obr. 3 Rektum. Pod intaktnou sliznicou čreva (vľavo, N) prítomné solídne ložisko polygonálnych nádorových buniek (vpravo, TU). Hematoxylín a eozín. Originálne zväčšenie 20 x. (Foto MUDr. V. Šišovský, MUDr. M. Palkovič, PhD.).



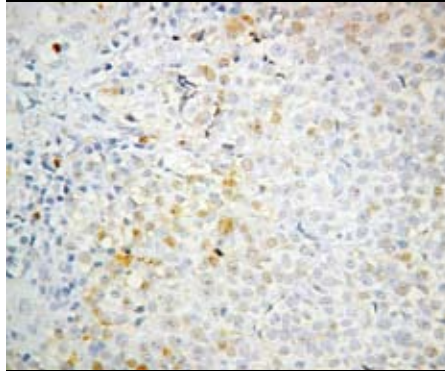
ná aktivita hepatálnych enzýmov (AST 1,1 ukat/l, ALT 1,08 ukat/l, GMT 0,84 ukat/l), makrocytová anémia ľahkého stupňa (HGB 116 g/l, MCV 99,2 fl), trombocytopenia (100,4 $10 \times 9/l$). Vyšetrené onkomarkery (CEA, CA19-9, CA125) boli v norme. Sonografickým vyšetrením brucha boli zistené 4 ložiská v pečeni, najväčšie v pravom laloku pečene (57 x 44 mm). V oblasti pravého podbruška sa zobrazovalo ložisko veľkosti 64 x 54 mm.

Pri kolonoskopickom vyšetrení sa do análneho kanála vyklenovali hrboľaté polypoidné masy, ktoré boli miestami exulcerované, stenotizovali lumen a siahali do hĺbky 12 cm. Rektum za tumorom bolo ďalej voľne priechodné pre kolonoskop.

CT hrudníka, brucha a malej panvy potvrdilo rozsiahly tumor rekta v dĺžke 12 cm so zneostreným tukovým tkanivom v okolí, infiltrujúci vagínu a zadnú časť uteru (obrázok 1). V okolí a presakrálna bola prítomná lymfadenopatia, lymfatické uzliny tvorili pakety veľkosti 35 x 22 mm. Prítomná bola karcinomatóza peritonea. Boli potvrdené metastázy v pečeni (obrázok 2), a tiež početné metastázy v oboch pľúcnych krídlach (do veľkosti 15 x 12 mm) a mediastinálna lymfadenopatia (34 x 24 x 33 mm). Vzhľadom na rozsiahly proces bola pacientka preložená na oddelenie paliatívnej onkológie, chirurgické riešenie nebolo indikované.

Histologické vyšetrenie z bioptických vzoriek rekta farbením hematoxylín a eozínom potvrdilo pod intaktnou črevnou sliznicou solídne ložisko polygonálnych nádorových buniek s pomerne svetlou cytoplazmou, veľkým jadrom a výrazným jadriekom (obrázok 3). Okrem základného farbenia hematoxylínom a eozínom, špeciálneho farbenia na dôkaz retikulínu, boli bioptické vzorky vyšetrené imunohistochemicky na prítomnosť expresie zmesi cytokeratínov (AE1), S100 a HMB45 v nádorových bunkách rekta. Expresia zmesi cytokeratínov (AE1) v cytoskelete nádorových

Obr. 4 Rektum. Solídne ložisko polygonálnych nádorových buniek. Imunoreaktivita nádorových buniek s protilátkou proti S100 (hnedo). Dofarbené hematoxylínom. Originálne zväčšenie 200 x. (Foto MUDr. V. Šišovský, MUDr. M. Palkovič, PhD.).



buniek nebola prítomná. Nádorové bunky vykázali slabú reaktivitu s protilátkou proti S100 (obrázok 4) a silnú reaktivitu s protilátkou proti HMB45 (obrázok 5), čo potvrdzovalo diagnózu malígneho melanómu rekta.

Priebeh choroby bol veľmi rýchly a pacientka do 2 týždňov po stanovení diagnózy bez onkologickej terapie zomrela.

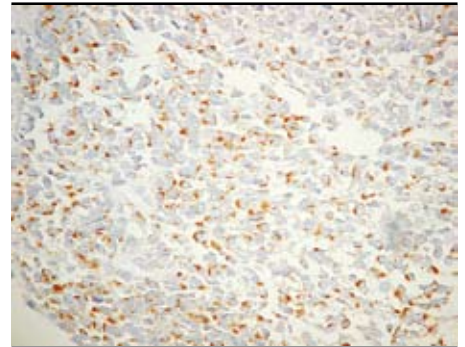
Diskusia

Melanóm rekta je raritný agresívny tumor so zlou prognózou. V gastrointestinálnom trakte sa najčastejšie vyskytuje v anorektálnej oblasti a je to tiež 3. najčastejšie miesto jeho výskytu po koži a oku (7). Anorektálna oblasť má bohaté prekrvenie a dobré lymfatické zásobenie, preto sa melanóm môže rýchlo šíriť do okolia, regionálnych lymfatických uzlín a vytvárať vzdialené metastázy najmä do pečene, kostí, mozgu a pľúc. Bol popísaný aj prípad metastázy melanómu do leiomyómu uteru (5). V našom prípade išlo o tumor rekta, ktorý prerastal do análneho kanála, do vagíny a zadnej časti uteru, s lokálnou a presakrálnou lymfadenopatiou a metastázami do pečene a pľúc.

Klinické prejavy vyplývajú z lokálneho poškodenia, patrí k nim krvácanie z konečníka, pruritus, tenezmy a zmeny charakteru a frekvencie stolice. V prípade pokročilej choroby sa pridáva chudnutie, anémia, nechutenstvo. Tieto ťažkosti obvykle privedú pacienta ku gastroenterológovi. Kolonoskopický nález nie je vždy jednoznačný, tumor môže byť vo včasnom štádiu považovaný aj za hemoroidy alebo inú benígnu léziu a až histologické vyšetrenie potvrdí melanóm (4).

Histologické vyšetrenie sa opiera o prítomnosť pigmentu melanínu v malígnych bunkách, avšak vyskytujú sa ja amelanotické melanómy, ktoré sa ťažšie diferencujú, preto je na správnu

Obr. 5 Rektum. Solídne ložisko polygonálnych nádorových buniek. Imunoreaktivita nádorových buniek s protilátkou proti HMB45 (červeno-hnedo). Dofarbené hematoxylínom. Originálne zväčšenie 180 x. (Foto MUDr. V. Šišovský, MUDr. M. Palkovič, PhD.).



diagnózu potrebné imunohistochemické vyšetrenie. Zisťuje sa prítomnosť neurón špecifickej enolázy, S-100 proteínu a HMB 45 (8).

Keďže výskyt melanómu rekta je raritný, nie sú stanovené presné liečebné protokoly. Vychádza sa z retrospektívnych štúdií zahrňujúcich malé množstvo prípadov. Základnou liečebnou metódou je chirurgická liečba. Používajú sa 2 metódy, abdomino-peritoneálna resekcia (APR) s kolostómiou alebo sfinkter zachováajúca široká lokálna excízia s definovanými okrajmi. Na základe hrúbky tumoru autori Weyandt a spol. odporúčajú lokálnu sfinkter zachováajúcu excíziu tumoru, ktorý má hrúbku od 1 do 4 mm. Ak je hrúbka tumoru viac ako 4 mm, preferuje sa APR (9). Ďalším problémom v rozhodovaní o liečebnom postupe je rekurencia nádoru. Histologické známky nekrozy, prítomnosť vretenovitých buniek, alebo zmiešaná histológia poukazujú na vyššie riziko rekurencie (6). Zo štúdie autorov Ramakrishnan a spol. vyplýva benefit lokálnej rádioterapie po lokálnej excízii u pacientov s malým povrchovým melanómom (10).

Operačné riziko u starších pacientov s melanómom rekta môže byť vzhľadom na pridružené choroby vysoké. Endoskopická mukozálna resekcia by mohla byť v niektorých prípadoch riešením. Bol popísaný prípad 85-ročného pacienta s melanómom rekta, ktorý bol týmto spôsobom odstránený (11).

Rovnako ako pri chirurgickej liečbe, ani pri chemoterapii nie sú stanovené presné protokoly. Chemoterapia sa podáva v IV. štádiu, štandardnou liečbou zostáva podávanie dakarbazínu. V adjuvantnej liečbe sa podáva interferón. Rovnako je schválené jeho podávanie v adjuvantnej liečbe. (8) U pacientov v III. a IV. štádiu choroby sa skúšalo podávanie autológnej vakcíny z melanómových buniek ako adjuvantná liečba po operácii. Medzi pacientmi v IV. štádiu boli

aj pacienti s melanómom rekta. Výsledky boli povzbudivé, pacienti mali lepšie celkové prežívanie (12). V rámci noviniek v liečbe metastatického melanómu (najmä v IV. štádiu choroby) sa dosiahli sľubné výsledky selektívnymi B-RAF inhibítormi (40 – 60 % všetkých melanómov má B-RAF mutáciu). Okrem B-raf inhibítorov je v liečbe melanómu sľubný ipilimumab – monoklonálna protilátka proti CTL4 receptoru.

Prognóza pacientov s melanómom rekta je zlá, závisí od pokročilosti choroby. Priemerný čas prežívania sa udáva od 15 do 25 mesiacov (8).

Záver

Melanóm rekta je raritný, agresívny tumor so zlou prognózou. Pacienti sú často diagnostikovaný až v pokročilom štádiu. Vzhľadom na raritu diagnózy nie sú stanovené ani presné liečebné protokoly. Základom je chirurgická liečba, rozsah ktorej sa volí podľa pokročilosti nádoru. V našom prípade išlo o pacientku s pokročilým melanómom rekta, neskoro diagnostikovaným, keďže

bola mylne liečená na hemoroidy. Z kazuistiky vyplýva aj poučenie pre prax, že aj u pacientov so známou diagnózou hemoroidov by sa pri zmene charakteru ťažkostí malo indikovať rektoskopické vyšetrenie.

Literatúra:

1. Moore R. Recurrent melanosis of the rectum, after previous removal from the verge of the anus, in managed sixty-five. *Lancet* 1857; 1: 290.
2. Takahashi T, Velasco L, Zarate X, et al. Anorectal melanoma: report of three cases with extended follow-up. *South Med J*. 2004; 97: 311-313.
3. Stoidis ChN, Spyropoulos BG, Misiakos EP, et al. Diffuse anorectal melanoma; review of the current diagnostic and treatment aspects based on a case report. *World J Surg Oncol*. 2009; 7: 64.
4. van't Riet M, Giard RWM, de Wilt JHV, et al. Melanoma of the Anus Disguised as Hemorrhoids: Surgical Management Illustrated by a Case Report. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1745-1747.
5. Olinici CD, Muntean IL, Resiga L, et al. Anorectal melanoma. Case report and review of the literature. *Rom J Morphol Embryol*. 2007; 48(3): 299-302.
6. Yeh JJ, Shia J, Hwu WJ, et al. The role of abdominoperineal resection as surgical therapy for anorectal melanoma. *Ann Surg*. 2006; 244:1012–1017.

7. 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. *Cancer* 1998; 83: 1664-1678.

8. Biyikoğlu I, Öztürk ZA, Köklü S, et al. Primary anorectal malignant melanoma: two case reports and review of the literature. *Clin Colorectal Cancer*. 2007 May; 6(7): 532-5.

9. Weyandt GH, Eggert AO, Houf M, et al. Anorectal melanoma: surgical management guidelines according to tumour thickness. *Br J Cancer*. 2003 December 1; 89(11): 2019-2022.

10. Ramakrishnan AS, Mahajan V, Kannan R. Optimizing local control in anorectal melanoma. *Indian J Cancer* 2008; 45: 13-9.

11. Tanaka S, Ohta T, Fujimoto T, et al. Endoscopic Mucosal Resection of Primary Anorectal Malignant Melanoma: A Case Report. *Acta Med Okayama*. 2008; 62(6): 421-424.

12. Lotem M, Peretz T, Drize O, et al. Autologous cell vaccine as a post operative adjuvant treatment for high-risk melanoma patients (AJCC stages III and IV). *Br J Cancer*. 2002 May 20; 86(10): 1534-1539.

MUDr. Eva Kováčová, PhD.

*I. interná klinika LF UK a UN Bratislava
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
e.kovacova@zoznam.sk*
