

Pacientka s metastazujícím slizničním melanomem anorekta

Linda Řandová¹, Ivana Krajsová¹, Miroslav Důra^{1,2}

¹Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

²Bioptická laboratoř, s. r. o., Plzeň

Předložená kazuistika popisuje případ pacientky s metastazujícím maligním melanomem anorekta. Vzhledem k synchronní generalizaci do lymfatických uzlin a plic, a tedy nemožnosti kurativního chirurgického či radioterapeutického řešení, byla pacientka léčena několika liniemi systémové léčby. V souladu s doporučenými postupy a též pro BRAF negativitu melanomu byla v 1. linii léčby indikována kombinovaná imunoterapie ipilimumabem a nivolumabem. Následně pro opakované progresi onemocnění absolvovala pacientka ještě dvě linie konvenční chemoterapie a poté s ohledem na metastatický rozsev do mozku ještě 3 cykly léčby temozolomidem. Mozkové metastázy byly ošetřeny Leksellovým gama nožem (LGN), později byla pro další progresi využita možnost paliativního celomozkového ozáření (WBRT – whole brain radiotherapy). V závěru života pacientka podstoupila paliativní radioterapii primárního ložiska anorekta s cílem ulevit od obtěžujících symptomů. Dále využívala ambulance hojení ran a podpůrnou péči paliativní kliniky, později domácího hospicu. Pacientka zemřela 33 měsíců od stanovení diagnózy metastazujícího melanomu a 12 měsíců od zjištění mozkových metastáz.

Klíčová slova: metastazující slizniční melanom, imunoterapie, ipilimumab, nivolumab, dakarbazin, temozolomid, mozkové metastázy.

Patient with primary metastasizing anorectal mucosal melanoma

The presented case report describes the case of a patient with mucosal primary metastasizing malignant melanoma of the anorectum. Due to the synchronous generalization to the lymph nodes and lungs and therefore the impossibility of a curative surgical or radiotherapy solution, the patient was treated with several lines of systemic treatment. In accordance with guidelines and for BRAF negativity, combined immunotherapy with ipilimumab and nivolumab was indicated in the 1st line of treatment. Subsequently, due to repeated progression of the disease, the patient completed two more lines of conventional chemotherapy and then, regarding metastatic spread to the brain, three more cycles of temozolomide treatment. Brain metastases were treated with the Leksell Gamma Knife (LGN), later for further progression the palliative whole brain radiotherapy (WBRT) was used. At the end of her life, the patient underwent palliative radiotherapy of the primary anorectal lesion with the aim of relieving the bothersome symptoms, she used a wound healing clinic and supportive care through a palliative clinic, later a home hospice. The patient died 33 months after the diagnosis of metastatic melanoma and 12 months after the diagnosis of brain metastases.

Key words: metastatic mucosal melanoma, immunotherapy, ipilimumab, nivolumab, dacarbazine, temozolomide, brain metastases.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2025;19(2):100-103

<https://doi.org/10.36290/xon.2025.020>

Článek přijat redakcí: 3. 3. 2025

Článek přijat k tisku: 15. 3. 2025

MUDr. Linda Řandová

linda.randova@vfn.cz

Úvod

Slizniční melanomy jsou vzácná onemocnění lišící se od kožních melanomů nejen incidencí, ale také genetickým profilem a klinickým průběhem. Slizniční melanomy nesou proti kožním melanomům méně často mutaci genu *BRAF* (0–21 % vs. 42–50 %) a genu *RAS* (5–25 % vs. 30 %), naopak je u nich častěji identifikována mutace genu *KIT* (10–15 % vs. 5–10 %). Vlivem lokality vzniku slizničních melanomů, která je ze své podstaty hůře přístupná běžnému klinickému vyšetření a nespecifickou manifestací tohoto onemocnění, dochází často k opožděnému stanovení diagnózy, což vede, spolu s dalšími možnými faktory, k nepříznivé prognóze (1). Melanomy anorektální oblasti mohou být zaměněny za hemoroidy či polypy, takže bývají většinou rozpoznány až ve fázi pokročilého onemocnění. Pouze asi 1/3 pacientů s anorektálním melanomem je diagnostikována v době lokalizovaného onemocnění s možností kurativní chirurgické léčby, zbylé 2/3 jsou odhaleny již v pokročilém stadiu se synchronními regionálními či vzdálenými metastázami (2). I z tohoto důvodu je prognóza melanomů anorektální oblasti nepříznivá. 5leté přežití pacientů s lokalizovaným onemocněním je udáváno 5–33 %, pacienti s pokročilým onemocněním se 5 let nedožívají (3). Management terapie je sice u slizničních a kožních melanomů obdobný, nicméně z dostupných údajů je zřejmé, že léčba slizničních melanomů nedosahuje takových výsledků jako léčba melanomů kožních. Pro nízký výskyt slizničních melanomů a časté vyřazení z klinických studií navíc není k dispozici dostatek dat ohledně léčby (4).

Kazuistika

Pacientkou byla 49letá žena, v jejíž rodinné anamnéze stálo za povšimnutí úmrtí matky ve věku 29 let na bližší nespecifikované nádorové onemocnění. Sama pacientka se léčila s arteriální hypertenzí a endometriózou, dále byla sledována pro celiakii, astma bronchiale a myomy dělohy. Užívala metoprolol a norethisteron. Udávala polyvalentní alergii na pyl, roztoče, plísňe a z léků penicilin. Byla nekuřačka, alkohol neužívala.

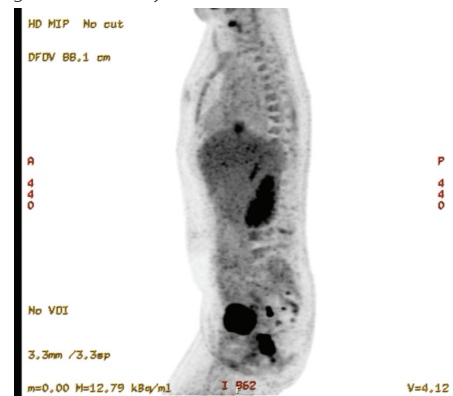
Od léta 2021 pozorovala čerstvou krev po stolici, později se přidaly tenesmy a prolaps části anu. V prosinci 2021 byla vyšetřena

v proktologické ambulanci, kde byla provedena sigmoidoskopie s nálezem křehkého exulcerovaného polypoidního tumoru v análním kanálu. Odebraná biopsie potvrdila diagnózu maligního melanomu. CT vyšetření trupu zobrazilo v pravé plicí dva mikronoduly velikosti 5 mm a 1 mm, ale oblast anu byla obtížně hodnotitelná. Následné MR vyšetření prokázalo tumor anu délky 40 mm zasahující částečně i do dolního rekta, vyplňující lumen análního kanálu, v celém rozsahu bez známek prorůstání přes muscularis propria, bez známek infiltrace intersfinkterického tuku. Pararektálně vlevo byly popsány známky extranodulárních depozit velikosti cca 5 mm, přítomny byly lymfatické uzliny mezorektálního tuku do velikosti 9 mm, dále lymfadenopatie laterálního kompartmentu vpravo do velikosti 13 × 11 mm a jedna suspektní lymfatická uzlina i v laterálním kompartmentu vlevo velikosti 9 mm (Obr. 1). Doplněné PET/CT vyšetření zobrazilo kromě výrazně FDG akumulujícího ložiska stěny anu a aborálního rekta také 6 mm velký nodul v pravé plicí bez zvýšené akumulace FDG, tři kulovité uzliny do velikosti 15 mm se zvýšenou akumulací FDG parailicky vpravo a presakrálně a oboustranně pararektálně drobnější uzliny do velikosti 10 mm se zvýšenou akumulací FDG (Obr. 2, 3). Na následném multidisciplinárním indikačním semináři, vzhledem k postižení laterálních kompartmentů pánve a suspektním plicním metastázám, a tedy nemožnosti dosažení R0 resekce, nebylo doporučeno chirurgické řešení (abdominoperineální amputaci rekta). S ohledem na rozsah onemocnění nebyla indikována ani radioterapie. Pacientka měla negativní *BRAF* V600 mutaci, a proto byla doporučena kombinovaná imunoterapie ipilimumabem a nivolumabem ve schématu ipilimumab 3 mg/kg + nivolumab 1 mg/kg – 4 infuze à 3 týdny a následně pokračování v monoterapii nivolumabem – 480 mg à 4 týdny či 240 mg à 2 týdny. Léčba byla zahájena v únoru 2022. Po aplikaci první dávky došlo k rozvoji laboratorní hypertyreózy bez klinické symptomatologie, po konzultaci s endokrinologem bez nutnosti léčby. Po 3. dávce si pacientka stěžovala na suchost v ústech a laboratorně již byly přítomny známky hypotyreózy, proto byla zahájena substituční léčba levothyroxinem. Pacientka absolvovala plánované

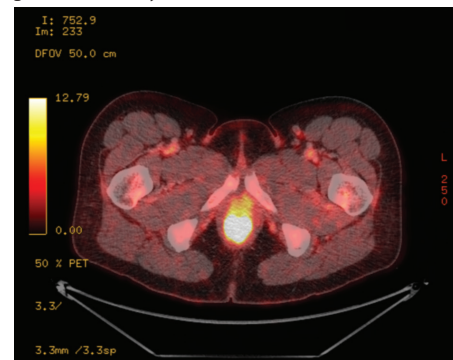
Obr. 1. MR pánve leden 2022. Archiv Radiodiagnostické kliniky 1. LF a VFN v Praze



Obr. 2. PET/CT leden 2022. Archiv Radiodiagnostické kliniky 1. LF a VFN v Praze



Obr. 3. PET/CT leden 2022. Archiv Radiodiagnostické kliniky 1. LF a VFN v Praze



4 dávky kombinované imunoterapie, po nichž bylo provedeno kontrolní CT vyšetření s nálezem progresse velikosti lymfatických uzlin obturatorových, pararektálních a uzlin v pravém tříse. Nález byl hodnocen jako pseudoprogrese a bylo naplánováno opakované CT v odstavu 6 týdnů. Toto vyšetření potvrdilo zvažovanou pseudoprogresi, jelikož byla přítomna výrazná parciální morfologická regrese většiny lymfatických uzlin. Před plánovanou aplikací 1. dávky nivolumabu v monoterapii v květnu 2022 pacientka začala pociťovat bolesti svalů a kloubů a došlo též k elevaci jaterních enzymů stupně závažnosti grade 2

dle CTCAE verze 5 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Za účelem parenterální pulzní terapie kortikosteroidy byla 3 dny hospitalizována. Po aplikaci 3 dávek 125 mg methylprednisolonu došlo k ústupu potíží a normalizaci jaterních enzymů, následně byla ještě zahájena perorální léčba prednisonem v iniciační dávce 40 mg denně s postupnou detrací během 4 týdnů. Po vysazení prednisonu v červenci 2022 byla zahájena monoterapie nivolumabem v dávce 240 mg à 2 týdny. Po aplikaci 1. dávky došlo k opětovné elevaci jaterních enzymů stupně závažnosti grade 1. Jednorázově byl aplikován methylprednisolon v dávce 125 mg a byla zahájena perorální léčba prednisonem v dávce 40 mg denně. Během 3 týdnů bylo díky poklesu hodnot jaterních enzymů možné prednison vysadit a mohla být aplikována 2. dávka nivolumabu. V září 2022 po podání 6 dávek nivolumabu à 240 mg každé 2 týdny byla na kontrolním CT vyšetření popsána v plicním parenchymu vícečetná drobná ložiska do 7 mm podezřelá z metastatické etiologie a současně progresivní lymfadenopatie v páni. Vzhledem k radiologicky potvrzené další progresi onemocnění byla imunoterapie ukončena. Pacientka byla opětovně prezentována na multidisciplinárním semináři a do další linie byla s ohledem na BRAF negativitu melanomu a přetrvávající nemožnost chirurgického řešení či radioterapie, doporučena kombinace konvenční chemoterapie vinblastin 5 mg + dakarbazin 1 600 mg + karboplatina 400 mg à 4 týdny. Tato léčba byla zahájena v říjnu 2022. V lednu 2023, po absolvování 4 cyklů chemoterapie, došlo dle CT vyšetření ke stabilizaci onemocnění. Pacientka poté absolvovala ještě další 3 cykly, nicméně CT provedené v dubnu 2023 prokázalo postupující progresi onemocnění, došlo ke zvětšení plicních ložisek a lymfadenopatie v tříselech. Do 3. linie léčby byla zvolena další kombinace konvenční chemoterapie vinkristin 2 mg + cisplatina 120 mg à 4 týdny. Pacientka absolvovala celkem 6 cyklů v období od dubna do září 2023. V září 2023 byla v rámci restagingového CT zjištěna další významná progresivní onemocnění. Kromě progresivní počtu a velikosti plicních metastáz, zvětšení velikosti uzlin v tříselech a v páni, progresivní tumorózní infiltrace anu a rekta nejspíše s infiltrační stěny poševní byla nově pop-

sána suspektně infiltrovaná lymfatická uzlina v jaterním hilu, parailicky a v obou axilách, solitární metastáza jater a také drobná suspektivní metastáza mozku vlevo frontálně. Doplněné MR mozku zobrazilo v mozkovém parenchymu nejméně 5 suspektivních ložisek do velikosti 5 mm, dvě frontálně vlevo, jedno mediotemporálně vpravo a dvě ložiska v pravé a levé mozečkové hemisféře. Klinicky pacientka udávala pouze dysestezie až parestezie konečků prstů pravé ruky, jiné potíže neměla. Byla referována na pracoviště stereotaktické a radiační neurochirurgie, kde v listopadu 2023 podstoupila ošetření celkem osmi mozkových metastáz Leksellovým gama nožem (LGN). Vzhledem k další progresi onemocnění byla ukončena léčba chemoterapií. Pro zhoršení symptomů v souvislosti s nárůstem nádorové masy v oblasti anorekta jsme konzultovali pracoviště chirurgie ohledně možnosti paliativní redukce nádorové hmoty. V prosinci 2023 pacientka podstoupila neradiální excizi části tumoru s kryolizací spodiny v celkové anestezii s částečným efektem na zmírnění enteroragií. Po krátké rekonvalescenci byla v lednu 2024 ve 4. linii systémové léčby po schválení pojišťovnou zahájena terapie temozolomidem v tzn. off-label indikaci. Celkem pacientka absolvovala 3 cykly v denní dávce 360 mg po dobu 5 dnů à 4 týdny. Léčbu dobře tolerovala, nevyskytly se nežádoucí účinky, nicméně dle dalších restagingových vyšetření provedených v březnu 2024 došlo k další progresi lokálního nálezu v anorektu, tříselné a parailické lymfadenopatie i metastatického postižení plic i jater, v mozku se objevila nová vícečetná metastatická ložiska supra i infratentoriálně. Klinicky si pacientka stěžovala pouze na dysestezie levého předloktí a ruky, někdy až pocity horka a mravenčení, jinou symptomatologii neudávala. Vzhledem k vyčerpaným možnostem systémové léčby byla tato v březnu 2024 ukončena a po konzultaci s oddělením stereotaktické a radiační chirurgie bylo doporučeno paliativní ozáření celého mozku (WBRT). Od dubna do května 2024 probíhala radioterapie v celkové dávce 30 Gy v 15 frakcích à 2 Gy. Průběžně došlo k mírnému zlepšení neurologických příznaků, dysestezie pacientka nyní pociťovala pouze v oblasti levé dlaně. S ohledem na masivní lokální nález v oblasti anorekta, kom-

plikovaným rozvojem ztrátové anémie s nutností transfuzní léčby, byla pacientce navržena možnost paliativního ozáření primárního tumoru a obou třísel, které podstoupila v červnu 2024 v celkové dávce 45 Gy v 15 frakcích. Pacientka byla současně odeslána do ambulance hojení ran k nastavení vhodné lokální terapie a předána do péče paliativní kliniky. Od července 2024 docházelo ke zhoršování bolestí v oblasti anorekta s nutností posílení analgeterapie. Dále se začaly objevovat podkožní metastázy, zhoršovaly se také subjektivní příznaky, pacientka trpěla výrazným nechutenstvím, nauzeou, cefaleou, přidaly se dysestezie a parestezie obličeje, oblast primárního tumoru v oblasti anorekta mokvala, intermitentně krvácela, později se objevila také dušnost. Léčba symptomů byla nadále řešena cestou paliativní kliniky a na přání pacientky byl kontaktován domácí hospic, v jehož péči pacientka v domácím prostředí v září 2024 zemřela.

Diskuze

Stejně jako u kožních melanomů je v léčbě pokročilých slizničních melanomů využívána imunoterapie fungující na principu blokády kontrolních bodů imunity. Jedná se o ipilimumab, monoklonální protilátku proti antigenu CTLA-4 (cytotoxický antigen 4 asociovaný s T-lymfocyty), nivolumab a pembrolizumab, protilátku proti receptoru PD-1 (receptor programované buněčné smrti 1), recentně byl do klinické praxe zaveden také relatlimab, protilátka proti receptoru LAG-3 (gen pro aktivaci lymfocytů 3) (1).

Post hoc analýza klinického hodnocení Keynote-001, -002 a -006 prokázala efekt pembrolizumabu u pacientů s pokročilým slizničním melanomem bez ohledu na předchozí léčbu ipilimumabem (5). Sdružená analýza 5 randomizovaných klinických studií prokázala lepší přínos kombinované imunoterapie nivolumabu a ipilimumabu oproti monoterapii nivolumabem či monoterapii ipilimumabem (6). V klinické studii Relativity-047 prokázala kombinace relatlimabu s nivolumabem delší PFS (přežití bez progresivní onemocnění) oproti monoterapii nivolumabem (7). Nepřímé srovnání efektu kombinace ipilimumabu s nivolumabem oproti relatlimabu s nivolumabem vycházející z klinického hodnocení Relativity-047 a CheckMate

067 prokázalo u slizničního melanomu příznivější efekt kombinace ipilimumabu s nivolumabem, naproti tomu u kožního melanomu je efekt obou kombinací srovnatelný (8).

Z výše uvedených dat vyplývá doporučení kombinované imunoterapie ipilimumabem a nivolumabem do 1. linie systémové léčby u pacientů s pokročilým slizničním melanomem v případě, že klinický stav pacienta umožňuje zvládnutí případných nežádoucích účinků, které mají u této kombinace nejvyšší incidenci (9). V opačném případě je k dispozici kombinace s nižším výskytem nežádoucích účinků relatlimab s nivolumabem či monoterapie nivolumabem nebo pembrolizumabem, které mají oproti kombinovaným režimům nižší incidence nežádoucích účinků (10, 11).

Přestože je výskyt přítomnosti BRAF mutace u slizničních melanomů výrazně nižší než u melanomů kůže, lze v případě prokázání této somatické mutace zvážit cílenou terapii kombinací BRAF a MEK inhibitorů (1). Léky ze skupiny tyrosinkinázových inhibitorů (TKI – např. imatinib, dasatinib) byly zkušeny u paci-

entů s metastazujícím slizničním melanomem nesoucím mutaci c-KIT, nicméně nejspíše vlivem heterogenity mutací v genu KIT nebyl prokázán jednoznačný klinický přínos (12).

Terapie konvenční chemoterapií je od dob zavedení imunoterapie a cílené terapie využívána zejména do dalších linií léčby. Některé práce poukazují na možný přínos kombinace imunoterapie s chemoterapií dakarbazinem či příznivější efekt dakarbazinu u pacientů předléčených imunoterapií (13, 14).

K rozvoji mozkových metastáz dochází u cca 35–50 % pacientů s pokročilým melanomem, přičemž optimální management tohoto prognosticky nepříznivého stavu zůstává problematický. Nejúčinnějším terapeutickým přístupem se jeví multimodální léčba kombinací stereotaktické radiochirurgie a systémové léčby (15).

Temozolomid patří do skupiny alkylačních cytostatik a pro svou schopnost pronikat hematoencefalickou bariérou je využíván zejména pro léčbu glioblastomu. Existují starší práce popisující srovnatelný efekt tohoto léku

s dakarbazinem u pacientů s mozkovými metastázami melanomu (16).

Případová studie a meta-analýza hodnotila efekt dakarbazinu a temozolomidu v další linii léčby po selhání imunoterapie. Dle této práce nedosáhli pacienti předléčení imunoterapií oproti pacientům, kteří nebyli léčeni imunoterapií, delšího celkové přežití či přežití bez progresu, ale vykazovali vyšší četnost odpovědí na léčbu. To je dáno nejspíše schopností imunoterapie ovlivňovat mikroprostředí nádoru a tím zlepšovat odpověď na následnou léčbu konvenční chemoterapií. Z toho důvodu se doporučuje u pacientů v dobrém klinickém stavu zvážit konvenční chemoterapii do dalších linií léčby po selhání imunoterapie (17).

Kazuistika naší pacientky ukazuje, ve shodě s výsledky řady klinických studií, že i přes významné pokroky v léčbě slizničních melanomů se stále jedná o onemocnění s velmi závažnou prognózou. Nadále trvá nutnost včasné diagnostiky nádoru a multioborový přístup v hledání optimální léčby, nejlépe v rámci randomizovaných klinických studií.

LITERATURA

- Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2024. *Eur J Cancer*. 2025;215:115152.
- Smith HG, Bagwan I, Board RE, et al. Ano-uro-genital mucosal melanoma UK national guidelines. *Eur J Cancer*. 2020; 135:22-30.
- Falch C, Stojadinovic A, Hann-von-Weyhern C, et al. Anorectal malignant melanoma: extensive 45-year review and proposal for a novel staging classification. *J Am Coll Surg*. 2013;217:324e35.
- Jung S, Johnson DB. Management of Acral and Mucosal Melanoma: Medical Oncology Perspective. *Oncologist*. 2022;27(8):703-710.
- Hamid O, Robert C, Ribas A, et al. Antitumour activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: a post-hoc analysis of KEYNOTE-001, 002, 006. *Br J Cancer*. 2018;119:670-674.
- D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, et al. Efficacy and safety of nivolumab alone or in combination with ipilimumab in patients with mucosal melanoma: a pooled analysis. *J Clin Oncol*: J Am Soc Clin Oncol. 2017;35:226-235.
- Tawbi Hussein A, Schadendorf D, Lipson Evan J, et al. Relat-

- limab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2022;386:24-34.
- Long GV, Lipson EJ, Hodi FS, et al. First-line nivolumab plus relatlimab versus nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma: an indirect treatment comparison using RELATIVITY-047 and CheckMate 067 trial data. *J Clin Oncol*. 2024;JCO.24.01125.
- Almutairi AR, McBride A, Slack M, et al. Potential Immune-Related Adverse Events Associated With Monotherapy and Combination Therapy of Ipilimumab, Nivolumab, and Pembrolizumab for Advanced Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Oncol*. 10:91.
- Kielkowski B, Mansour D, Ebbert B, et al. Real world comparison of immune-related adverse events with nivolumab-relatlimab versus ipilimumab-nivolumab in patients with advanced cutaneous melanoma. *J Oncol Pharm Pract*. 2024;10781552241303698.
- Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2022;386(1):24-34.

- Tyrrell H, Payne M. Combatting mucosal melanoma: recent advances and future perspectives. *Melanoma Manag*. 2018;5(3).
- Apetoh L, Ladoire S, Coukos G, et al. Combining immunotherapy and anticancer agents: the right path to achieve cancer cure? *Ann. Oncol*. 2015;26(9):1813-1823.
- Bouchereau S, Chaplain L, Fort M, et al. Impact of prior treatment with immune checkpoint inhibitors on dacarbazine efficacy in metastatic melanoma. *Br J Cancer*. 2021;125(7):948-954.
- Zhang D, Wang Z, Shang D, et al. Incidence and prognosis of brain metastases in cutaneous melanoma patients: a population-based study. *Melanoma Res*. 2019;29:77-84.
- Quirt I, Verma S, Petrella T, et al. Temozolomide for the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. *Oncologist*. 2007;12(9):1114-1123.
- Rydén V, El-Naggar Al, Koliadi A, et al. The role of dacarbazine and temozolomide therapy after treatment with immune checkpoint inhibitors in malignant melanoma patients: A case series and meta-analysis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2024;37(3):352-362.