

Eine multidisziplinäre Herausforderung

Das anorektale Melanom

Moritz Steib^a, Julian Schardt^b, Grischa Marti^c^a Innere Medizin, Spital Aarberg^b Klinik für medizinische Onkologie, Inselspital Bern^c Klinik für allgemeine Innere Medizin, Inselspital Bern**Einleitung**

Die Inzidenz des malignen Melanoms ist weiterhin zunehmend, und die Prognose korreliert direkt mit der Tumordicke. Deswegen kommt der Früherkennung entscheidende Bedeutung zu. Wir präsentieren hier einen Fall eines 43-jährigen Patienten, bei dem eine unscheinbare rektale Raumforderung zur Diagnose einer seltenen Entität des Melanoms führte, dem mukosalen anorektalen Melanom.

Fallbericht**Anamnese**

In der hausärztlichen Sprechstunde stellte sich ein gesunder 43-jähriger Familienvater aufgrund von Schmerzen beim Stuhlgang seit einer mehrtägigen Velotour vor.

Status

In der rektalen Untersuchung fand sich eine prall-elastische Raumforderung, die initial als Hämorrhoidal-knoten interpretiert wurde. Der übliche körperliche Status war unauffällig. Nach einer erfolglosen symptomatischen Behandlung während einer Woche mit Beschwerdepersistenz wurde der Patient zwecks weiterführender Diagnostik ins Spital überwiesen.

Befund

In der aufgrund des Lokalbefundes durchgeführten Rektoskopie mit Biopsie fand sich inspektorisch ein exulzierender Tumor 1 cm ab ano mit einer Ausdehnung über 10 cm.

Histologisch zeigte sich ein pigmentiertes malignes Melanom. Die molekularpathologische Untersuchung war negativ für eine BRAF-Mutation (modulierte Therapieplanung), in der Mutationsanalyse fand sich eine Exon-17-Mutation des c-KIT-Gens (D816Y).

Im MRI-Becken zeigte sich ein fortgeschrittener Tumor mit einer Ausdehnung von 83 mm sowie einer Dicke von 13,5 mm mit einer Infiltration der Levatorschlinge. Im anschliessenden PET-CT liessen sich neben dem stark stoffwechselaktiven Tumor lediglich diskret aktive Lymphknoten pararektal nachweisen. Ein direkter Hinweis auf eine ausgedehnte lymphogene Ausbreitung

fand sich nicht, in den Lungenunterlappen fanden sich nicht stoffwechselaktive Noduli.

Therapie

Nach interdisziplinärer Fallbesprechung (plastisch-dermatologisches Tumorboard) wurde die Indikation zur radikalen Tumorresektion gestellt. Nach präoperativer Endosonographie erfolgte eine Laparotomie, Rektumamputation (Abb. 1) und Descendostoma-Anlage. In der weiteren histologischen Aufarbeitung stellte sich ein die Muscularis propria infiltrierendes Melanom des Rektums mit perineuraler Infiltration sowie 4/11 positiven perirektalen von insgesamt 32 entnommenen Lymphknoten dar. Die Resektionsränder waren tumorfrei.

Postoperativ erfolgte eine Reevaluation am Tumorboard, in der eine adjuvante Radiotherapie zur Verbesserung der lokalen Kontrolle beschlossen wurde. Daraufhin erfolgte eine mehrwöchige Bestrahlung des kleinen Beckens und der Inguinae beidseits in Rapid-Arc-Technik in insgesamt 25 Fraktionen bis zu einer Gesamtdosis von zunächst 50 Gy und anschliessender Dosisaufsättigung bis auf 60 Gy im Bereich der ehemaligen Tumorregion.

Verlauf

Im weiteren Verlauf traten keine relevanten Komplikationen auf, der Patient befand sich in einem guten Allgemeinzustand und konnte bei subjektivem Wohlbefinden sowie guter Krankheitsbewältigung schrittweise seinen gewohnten Alltag wiederaufnehmen.

Knapp sechs Monate nach Diagnosestellung erfolgte eine radiologische wie nuklearmedizinische Verlaufsuntersuchung. Es zeigten sich multiple Metastasen in der Leber, intrapulmonal sowie ossär. In den oben beschriebenen molekularen Zusatzanalysen des entnommenen Tumorgewebes liess sich eine Punktmutation des c-KIT-Gens (Exon 17, D816Y) nachweisen, das die Tyrosinkinase c-KIT codiert. Eine aktivierende Mutation (V600) des BRAF-Onkogens, die in 40–50% der kutanen Melanome vorliegt, liess sich im Tumorgewebe des Patienten nicht nachweisen [5].

Mutationen im Exon 17 (Codons 816) des c-KIT-Gens sind bei Melanomen seltener als die Punktmutationen in den Exons 11 oder 13. Eine zumindest vorüberge-



Moritz Steib



Abbildung 1: Anorektales Melanom: Resektionspräparat. (Institut für Pathologie der Universität Bern).

hende Stabilisierung der Erkrankung liess sich für 40% (2/5) der Patienten mit nachgewiesener Exon-17-Mutation unter einer Therapie mit Imatinib erzielen [3]. Somit bestand zumindest die Möglichkeit eines Therapieversuchs mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib (Gleevec®). Ein entsprechendes Kostengutsprachege-such wurde allerdings von der Krankenkasse des Patienten abgelehnt.

Bei weitestgehend asymptomatischem Patienten erfolgte zunächst eine Immunotherapie mit vier Zyklen von Ipilimumab (Anti-CTLA4-Antikörper). Subjektiv und objektiv wurde diese Therapie vom Patienten gut toleriert, Autoimmunphänomene (z.B. Hautausschlag, autoimmunvermittelte Kolitis, Hepatitis, Glandulopathien wie Hypophysitis) traten keine auf. Der Patient präsentierte sich weiterhin in sehr gutem Allgemeinzustand. In einer ersten computertomographischen Verlaufskontrolle in der Woche 12 nach Therapiestart zeigte sich indessen eine deutlich progrediente Metastasierung vor allem hepatisch, auch mit leichter Grös-senprogression der pulmonalen Metastasen und stationären ossären Metastasen. In Anbetracht der weiteren Progression wurde die Therapie von Ipilimumab auf eine Zweitlinien-Immunotherapie mit Pembrolizumab (Anti-PD1-Antikörper) gewechselt, das im Rahmen eines «Expanded Access Programme» kostenfrei von der Herstellerfirma zur Verfügung gestellt wurde.

Tabelle 1: Überleben nach Lokalisation des mukosalen Melanoms.

Überleben	Mukosale Melanome insgesamt	Vulva	Obere Luftwege	Gastrointestinal
2 Jahre	71,7%	91,2%	59%	47,4%
5 Jahre	55,8%	78,6%	40,6%	24,4%
10 Jahre	38,3%	64,5%	21,3%	0%

Primary Localization and Tumor Thickness as Prognostic Factors of Survival in Patients with Mucosal Melanoma, Mehra T, et al. 2014, PLOS one.

Diskussion

Das mukosale Melanom ist im Gegensatz zum kutanen Melanom bei der kaukasischen Bevölkerung eine seltene Entität (1% aller Melanome). Die Manifestationsorte sind in erster Linie der Kopf-Hals-Bereich (55%, Mund, Rachen, Nasennebenhöhlen), anorektal (24%) und vulvovaginal (18%). Des Weiteren treten mukosale Melanome im Urogenitaltrakt, Dünndarm und in der Gallenblase auf. Das anorektale Melanom ist in >60% der Fälle unpigmentiert. Betroffen sind in der Regel ältere Patienten (mittleres Manifestationsalter 70 Jahre) mit einer Bevorzugung des weiblichen Geschlechts [1].

Als möglicher Risikofaktor für das Auftreten eines anorektalen Melanoms wird eine HIV-Infektion diskutiert und in diesem Rahmen ein Zusammenhang mit einer Immunsuppression. Das Auftreten ist bei Kaukasiern zwar häufiger als bei Afroamerikanern, allerdings ist das Risiko im Gegensatz zu den kutanen Melanomen nur leicht erhöht (2-fach vs. 10- bis 20-fach) [1]. Das mukosale Melanom ist insgesamt mit einer schlechteren Prognose als das kutane Melanom vergesellschaftet. Die Tumoren werden meist in fortgeschrittenen T-Stadien (Einteilung Tumordicke nach Breslow) diagnostiziert. Die wenigen dokumentierten Fälle im T1-Stadium zeigen – im Gegensatz zu den fortgeschrittenen Stadien – ein gutes 10-Jahres-Überleben. Ein weiterer prognostisch relevanter Faktor ist die anatomische Lokalisation des Primärtumors. So zeigt sich neben einem niedrigen T-Stadium ein signifikant längeres Überleben für Patienten mit Lokalisation des Tumors im Bereich der Vulva. Diese Lokalisation hat eine ähnliche Prognose wie die kutanen Melanome, so dass diskutiert wird, diese als separate Gruppe (mukosale Vulvamelanome vs. weitere mukosale Melanome) anzusehen, da die weiteren Entitäten, insbesondere die mukosalen Melanome des Gastrointestinaltrakts, mit einer wesentlich schlechteren Prognose einhergehen (Tab. 1) [2].

Aufgrund der insgesamt niedrigen Prävalenz der mukosalen Melanome und deren im Vergleich zu kutanen Melanomen unterschiedlichen biologischen Eigenschaften sind diese in den meisten randomisierten Studien zu kutanen Melanomen ausgeschlossen worden. Es liegen daher nur beschreibende Fallserien über Behandlungskonzepte vor, die in der Regel in Anlehnung an die Behandlungspfade für kutane Melanome erfolgen.

Aktuell ist die chirurgische Therapie mit dem Ziel der vollständigen Tumoresektion die einzige etablierte Therapie mit kurativer Intention. Bei den mukosalen Melanomen besteht bereits eine frühzeitige Tendenz zur Fernmetastasierung. So ist auch die abdomino-

Korrespondenz:
Moritz Steib, pract. med.
Spital Aarberg
Lysstrasse 31
CH-3270 Aarberg
moritzsteib[at]web.de

perineale Resektion weniger invasiven und ggf. kontinenzhaltenden lokalen Eingriffen bezüglich des Gesamtüberlebens nicht überlegen. Auch eine erweiterte Lymphadenektomie, insbesondere eine präventive inguinale Lymphknotenresektion, bringt keine Überlebensvorteile (bei vermehrten postoperativen Lokal komplikationen). Der Effekt einer inguinalen Sentinel-Lymphknotenbiopsie ist ebenso wenig belegt, da wenig über das lymphogene Metastasierungsmuster des anorektalen, mukosalen Melanoms bekannt ist [1].

Der Stellenwert der (neo-)adjuvanten Bestrahlung zur Reduktion der Lokalrezidivrate im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts ist ebenfalls noch offen. Im Gegensatz dazu ist eine palliative Bestrahlung bei nichtresektablen Tumoren zur Symptomkontrolle etabliert [1].

Aufgrund der beschränkten Datenlage wird bei einer systemischen Therapie in der Regel auf Therapieregimes aus der Behandlung kutaner Melanome zurückgegriffen, die vor allem bei inoperablen Tumoren und Vorliegen von Fernmetastasen ihren Einsatz finden. Möglich sind neben konventioneller Chemotherapie die Immuntherapie und gezielte Therapien. Für die letztere Therapieoption ist die Mutationsanalyse Voraussetzung (BRAF und c-KIT) [4].

Die konventionelle Chemotherapie wird in der Regel mit Dacarbazin oder auch einer Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel durchgeführt, die allerdings bei den kutanen Melanomen mit einer nur geringen Ansprechrate von unter 20% verbunden ist. Für die Immuntherapie mit Ipilimumab bei mukosalen Melanomen liegen retrospektiv erhobene Daten mit Ansprechraten zwischen 6 und 12% mit einem mittleren Gesamtüberleben von 6,4 Monaten vor.

Bezüglich gezielter Systemtherapien stehen Inhibitoren des mutierten BRAF-Onkogens (V600) sowie für

das mutierte c-KIT-Onkogen zur Verfügung. Aktivierende BRAF-Mutationen treten beim mukosalen Melanom im Vergleich zu den kutanen Melanomen seltener auf. Hingegen lassen sich in einem höheren Anteil der mukosalen Melanome Mutationen des c-KIT-Gens nachweisen (10–20%).

Die c-KIT-Mutationen sind bezüglich Mutationshäufigkeit je nach anatomischer Primärlokalisierung unterschiedlich verteilt, so dass bei vulvovaginalen Melanomen die Mutation signifikant häufiger auftritt als bei analem oder im Bereich der Luftwege lokalisiertem Primärtumor. Somit qualifizieren Patienten mit vulvovaginalen Melanomen häufiger für eine gezielte Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie [6].

In den beiden bisher veröffentlichten Phase-II-Studien fanden sich für Patienten mit mukosalem Melanom und mutiertem c-KIT-Gen Ansprechraten (partielle Remission) von 23–50%; die mittlere progressionsfreie Zeit lag um 3 Monate, das mittlere Gesamtüberleben um 11 Monate [5].

Im vorliegenden Fall wurde durch die chirurgische Resektion mit anschliessender adjuvanter Bestrahlung eine lokale Tumorkontrolle erreicht. Eine zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erfolgte Erstlinientherapie mit Ipilimumab zeigte kein Ansprechen, so dass in der Folge eine Zweitlinientherapie mit Pembrolizumab (anti-PD1-AK) eingeleitet wurde.

Da bei diesem jungen und sonst gesunden Patienten eine seltene, aggressive maligne Erkrankung vorliegt, zu der eine bezüglich Behandlungsleitlinien sehr schmale Datenlage besteht, ist eine sorgfältige Abwägung der Therapieoptionen mit multidisziplinärer Diskussion und Beurteilung zwingend notwendig.

Danksagung

Die Autoren danken dem Institut für Pathologie der Universität Bern für die zur Verfügung gestellte Abbildung.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- Row D, et al. Anorectal Melanoma. ClinColonRectalSurg. 2009;May.
- Mehra T et al. Primary Localization and Tumor Thickness as Prognostic Factors of Survival in Patients with Mucosal Melanoma. 2014, PLOS one.
- Jun Guo et al. Phase II, Open-Label, Single-Arm Trial of Imatinib Mesylate in Patients with Metastatic Melanoma Harboring c-KIT Mutation or Amplification, Journal of Clinical Oncology.
- DelVecchio M, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in Patients with pretreated, metastatic mucosal melanoma, European Journal of Cancer. 2013;October.
- Tacastacas JD, et al. Update on primary mucosal melanoma. American Academy of Dermatology. 2014;May.
- Schoenewolf NL. Sinonasal, genital and acrolentiginous melanomas show distinct characteristics of KIT expression and mutations.

Das Wichtigste für die Praxis

- Aufgrund der Seltenheit des anorektalen Melanoms und geringer Datenlage für einheitliche Behandlungskonzepte ist ein fallbezogenes, multidisziplinär geplantes Herangehen notwendig.
- Therapiegrundlage ist die vollständige chirurgische Resektion, wobei weniger invasive Methoden gegenüber der perinealen Resektion nicht sicher unterlegen sind. Die Lokalisation des Primärtumors spielt zur Prognoseabschätzung eine wichtige Rolle.
- Durch Evaluation einer gezielten Systemtherapie kann trotz fortgeschrittenem Stadium je nach Mutationsstatus die Krankheitsprogression verlangsamt und teilweise eine Remission erreicht werden.