

Czerniak złośliwy błon śluzowych jamy nosa i zatok przynosowych – opis przypadku

Mucosal malignant melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses – a case report

ANTONI BRUZGIELEWICZ, OLIMPIA STANISŁAWEK-SUT, EWA OSUCH-WÓJCIKIEWICZ, KAZIMIERZ NIEMCZYK

Katedra i Klinika Otolaryngologii Akademii Medycznej w Warszawie

Autorzy prezentują przypadek 62-letniego mężczyzny z czerniakiem złośliwym jamy nosa i zatok przynosowych, leczonego operacyjnie z następową radioterapią. Omówiono problemy diagnostyczne i metody leczenia.

Słowa kluczowe: czerniak złośliwy, jama nosa i zatoki przynosowe

A case of 62 year-old man with malignant melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses was described. He was treated by surgery and radiotherapy. Diagnostic problems and methods of treatment were also discussed.

Key words: malignant melanoma, nasal cavity and paranasal sinuses

WSTĘP

Czerniak błon śluzowych głowy i szyi po raz pierwszy został opisany przez Webera w 1856 roku. Z powodu rzadkiego występowania tego nowotworu piśmiennictwo nie jest bardzo obszerne [1]. Czerniak błon śluzowych nosa i zatok przynosowych jest nowotworem rzadkim i stanowi zaledwie 1% wszystkich czerniaków złośliwych. Około 20% czerniaków złośliwych występuje w obrębie głowy i szyi [2,3]. Nie więcej niż 10% z nich rozwija się w zakresie błon śluzowych, z czego 1/3–1/2 rozrasta się w jamie nosa czy zatokach przynosowych. Czerniak uznawany jest za drugi, co do częstości występowania, nowotwór tej okolicy po raku płaskonabłonkowym [4,5]. Rozwija się bardzo agresywnie. Jego patogenesa i etiologia wciąż pozostaje nie w pełni wyjaśniona. W literaturze spotyka się hipotezy dotyczące roli np. palenia tytoniu czy ekspozycji na formaldehyd w rozwoju czerniaka. Chorzy to zwykle ludzie w 60-70 roku życia. Czerniak częściej dotyczy rasy kaukaskiej [3,5,6]. W niewielkim stopniu przeważa płeć męska [3].

Nadesłano: 03.03.2006

Oddano do druku: 30.11.2006

Adres do korespondencji / Address for correspondence

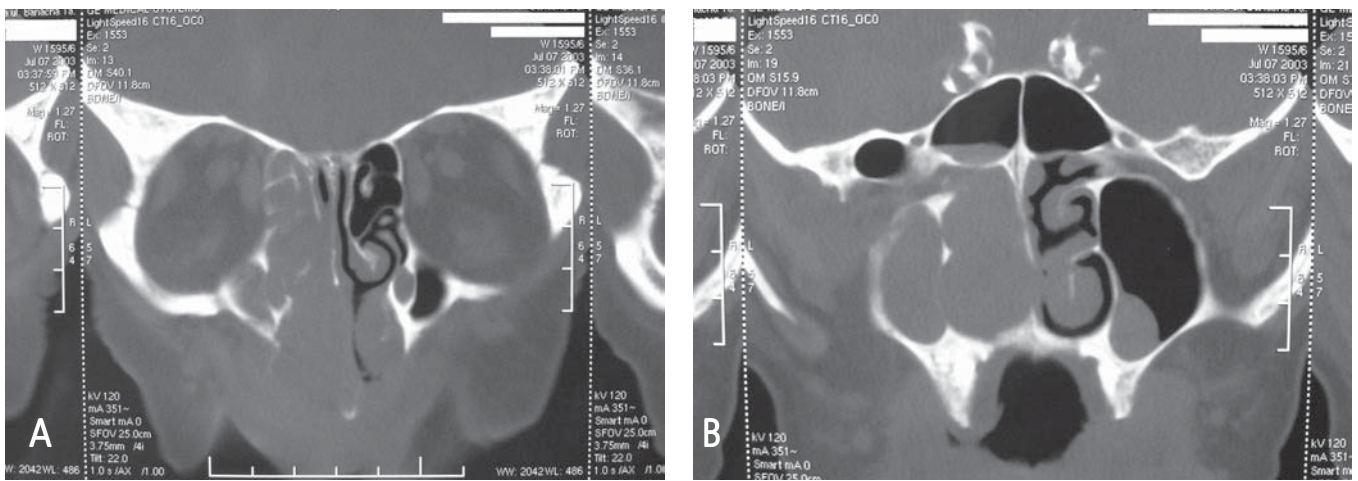
Antoni Bruzgielewicz

Katedra i Klinika Otolaryngologii AM w Warszawie, ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa; tel. (022) 599 25 21; (022) 599 25 23

OPIS PRZYPADKU

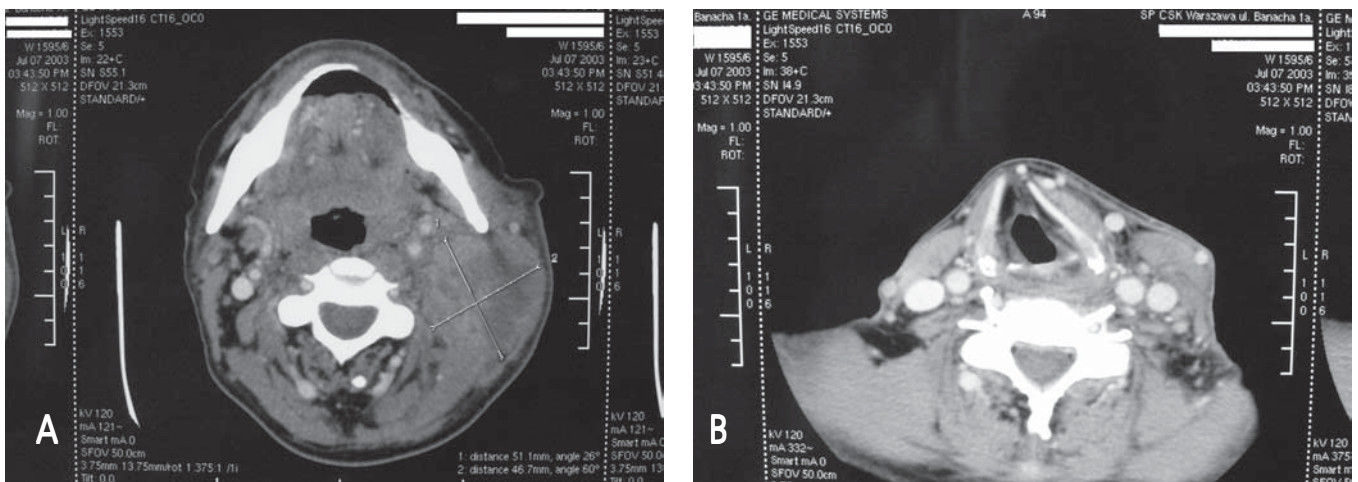
Chory A.R lat 62 (nr hist. 27462/03) ze schyłkową niewydolnością nerek leczoną hemodializami, wtórną niedokrwistością i cukrzycą typu II został przyjęty do Kliniki z powodu czerniaka przewodu nosowego lewego z przerzutami do węzłów chłonnych szyi po stronie lewej, rozpoznanego na podstawie badania histopatologicznego wycinka guza nosa. Od około 5-ciu miesięcy utrzymywały się krwawienia z lewej jamy nosowej, do których po miesiącu dołączyły się zaburzenia oddychania. Dwa miesiące przed przyjęciem do szpitala pojawił się guz na szyi po stronie lewej. W badaniu przedmiotowym stwierdzono wypełnienie jamy nosowej lewej polipowatymi masami barwy bladuróżowej. Na szyi po stronie lewej był wyczuwalny twardy, niebolesny palpacyjnie, nieprzesuwalny wobec podłoża guz o wymiarach około 6x7 cm, który rozpoczął się poniżej żuchwy i sięgał do poziomu chrząstki tarczowatej. Poza tym w badaniu laryngologicznym nie stwierdzano odchyleń. Gałki oczne były osadzone i ruchome prawidłowo. Okolica policzkowa lewa nie była zmieniona.

Wykonane zdjęcie TK wykazało obecność nieprawidłowej masy wypełniającej lewą zatokę czołową, lewy zachyłek czołowy, lewą zatokę szczękową, sitowie przednie lewe, częściowo sitowie tylne oraz przednio-dolną część zatoki klinowej lewej, lewą jamę nosową do przodu aż do nozdrzy tylnych. Wyraźna była destrukcja komórek sitowia przedniego, przyśrodkowej ściany zatoki szczękowej. Nie stwierdzono cech naciekania oczodołu (ryc. 1 A i B).



Ryc. 1. TK zatok przynosowych A. Przekrój przez oczodoły, B. Przekrój przez zatokę klinową

Widoczna obecność nieprawidłowej masy wypełniającej lewą zatokę czołową, lewy zachyłek czołowy, lewą zatokę szczękową, sitowie przednie lewe, częściowo sitowie tylne oraz przednio-dolną część zatoki klinowej lewej, lewą jamę nosową do przodu aż do nozdrzy tylnych.



Ryc. 2. TK szyi A. Przekrój przez kąt żuchwy, B. Przekrój przez krtań

Widoczna nieprawidłowa masa o maksymalnych wymiarach poprzecznych – 51x47 mm z cechami rozpadu, która rozpoczyna się na poziomie dolnego bieguna ślinianki przyusznej lewej a kończy się na poziomie chrząstki tarczowatej.

Ponadto nieprawidłowa masa ulegająca wzmocnieniu kontrastowemu z cechami rozpadu rozpoczynała się na poziomie dolnego bieguna ślinianki przyusznej lewej kończąc się na poziomie chrząstki tarczowatej o maksymalnych wymiarach poprzecznych – 51x47mm. Opisano ją jako najprawdopodobniej zmieniony przerzutowo pakiet węzłowy (ryc. 2 A i B).

Badanie rtg klatki piersiowej, usg jamy brzusznej i TK mózgu nie ujawniło obecności przerzutów. Wykonano maksylektomię przyśrodkową lewostronną z dojścia przez rydotomię boczną wraz z radykalną operacją Crille'a po stronie lewej po uprzedniej weryfikacji do-
rażnym badaniem histopatologicznym, które potwierdziło obecność czerniaka. Wynik histopatologicznego badania pooperacyjnego - *melanoma malignum* typ epithelioidny (immunohistochemicznie HMB45/+ LCA /-/-). W obrębie guza stwierdzono martwicę. Zatory z komórek nowotworowych obecne były w naczyniach. Ponadto opisano fragment tkankowy z guzem o średni-

cy 5,5 cm, który był przerzutem czerniaka do węzła chłonny z naciekiem tkanki okołowęzłowej i rozległą martwicą. Znalaziono także 5 węzłów chłonnych bez przerzutów czerniaka.

Wobec charakteru i rozległości zmiany chorego skierowano do Instytutu Onkologii na dalsze leczenie. U pacjenta początkowo zastosowano radioterapię (4 podania co 2 dzień po 600 Gy). Odstąpiono od chemioterapii z powodu obciążenia internistycznych. Pomimo prowadzonego postępowania pacjent zmarł po 4 miesiącach.

OMÓWIENIE

Zdaniem Rinaldo i wsp. [5] czerniak złośliwy jamy nosowej i zatok obocznych nosa częściej rozwija się w jamie nosa i bocznej ścianie nosa niż w zatokach przynosowych. Najczęściej lokalizuje się na bocznej ścianie nosa, pomiędzy małżowiną nosową dolną a środkową i na przegrodzie nosa [6]. Jak podaje Nazim-Zygadło czerniak rozwija się wszędzie tam, gdzie stwierdza się

obecność melanocytów. Wspomniane częstsze jego występowanie w obrębie małżowin nosowych i na przegrodzie nosa wiąże się ze zwiększoną ilością melaniny w tych obszarach [7]. Umiejscowienie nowotworu w zatokach przynosowych uznawane jest za zmianę gorzej rokującą [3,5]. Zwykle czerniak rozrasta się w zatoce szczękowej, rzadziej zaś w komórkach sitowych. Sporadycznie zajęte są zatoki czołowa i klinowa. Najczęściej jednak, z uwagi na znaczne zaawansowanie procesu chorobowego w momencie rozpoznania oraz nierzadkiej wieloogniskowości, trudno jednoznacznie określić skąd wychodzi nowotwór [5].

Właściwe rozpoznanie we wczesnym stadium stawiane jest rzadko, ponieważ początkowe objawy są niecharakterystyczne [4]. Stwierdza się: zaburzenia drożności nosa (głównie jednostronne), krwawienia, czasami obrzęk policzka lub nosa. Ból nie jest charakterystyczny, a gdy występuje to zwykle świadczy o zaawansowaniu choroby [3,5,8]. W rynoskopii przedniej u większości pacjentów stwierdza się obecność mas guzowatych w jamie nosa. Czerniak jednak może rozwijać się również jako zmiana polipowata, dlatego też czasami mylnie można rozpoznać przewlekłe zapalenie zatok czy polip nosa.

W rutynowym badaniu otolaryngologicznym wczesna diagnoza może być trudna i często opóźniona [5], zwłaszcza, gdy zmiana jest mało zaawansowana, słabo lub niepigmentowana (zdarza się w 1/3 przypadków) [4]. Należy zwrócić uwagę na bardzo istotną rolę endoskopii, która powinna być szerzej stosowana w przypadku niewyjaśnionych krwawień z nosa czy zaburzeń oddychania. Daje ona większe możliwości oceny jamy nosa, ujść zatok czy nosogardła niż klasyczna rynoskopia.

Czułość onkologiczną powinna też budzić melanoplakia tzn. znamię śluzówkowe. Bartnik [9] zwraca uwagę na fakt, że choć często jest to zmiana nie dająca dolegliwości, może zezłośliwieć i być źródłem przerzutów.

Czerniak jamy nosa i zatok daje przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych daje rzadziej niż rak płaskonabłonkowy. W czerniaku tej okolicy częściej są stwierdzane odległe przerzuty do płuc czy mózgu [5,10]. Stwierdzenie w węzłach chłonnych przerzutów czerniaka złośliwego często świadczy o rychłym pojawieniu się przerzutów odległych i nieuleczalnej fazy choroby [3,10]. Inni autorzy podają, że rzadko rozpoznaje się przerzut w węzle chłonnym bez jednoczesnej obecności wznowy regionalnej lub przerzutu odległego [11]. Wg Lund przerzuty odległe występują w stanie terminalnym, z reguły jednak nie dają objawów przed wystąpieniem wznowy [12].

Z badań obrazowych największe znaczenie ma tomografia komputerowa (TK) i rezonans magnetyczny (MR). Należy jednak pamiętać, iż rozrastające masy guza mogą zablokować ujścia zatok przynosowych, wówczas badanie TK wykazuje większe zaawansowanie procesu

nowotworowego. Taka sytuacja wystąpiła u przedstawianego pacjenta. Ostatnie doniesienia podkreślają wagę techniki pozytronowej, która jednak w Polsce, jak i na świecie, nie jest powszechnie stosowana ze względu na wysoki koszt badania [3].

Diagnostyka różnicowa czerniaka jamy nosa i zatok przynosowych obejmuje takie jednostki chorobowe, jak: neuroblastoma pnia węchowego, limfoma, plasmocytoma, rabdomyosarcoma, drobnokomórkowy, niezróżnicowany rak i inne drobnokomórkowe nowotwory [za 5]. Badania immunohistochemiczne są konieczne zwłaszcza w diagnostyce zmian bezbarwnikowych (zawartość proteiny S-100, przeciwciała monoklonalne HMB-45) [5].

W literaturze zwraca się uwagę na rolę różnych markerów w diagnostyce czerniaka. Należą do nich m.in. LDH, S-100B, 5-S-cysteina. Ich poziom w surowicy wzrasta w przypadku większości czerniaków z przerzutami i koreluje z progresją choroby. Głównie są one czynnikiem rokowniczym w rozsianych przypadkach czerniaka. Np. S-100B w ogóle nie może być używany do wykrywania patologii – prowadzenia skryningu, jak również wczesnej diagnozy [13]. Schmidt i wsp. zwraca uwagę na YKL-40. Jest to czynnik wzrostu dla komórek tkanki łącznej i stymuluje migrację komórek endotelium. Wydzielają go komórki raka, makrofagi i neutrofile. Wzrost poziomu YKL-40 jest czynnikiem prognozującym niskie przeżycie u pacjentów z czerniakiem z przerzutami [14]. Inni autorzy opisują galektynę 3 (Gal-3), której podwyższoną koncentrację stwierdzono u pacjentów z czerniakiem [15]. U naszego pacjenta nie stwierdziliśmy przerzutów. Wobec faktu, iż rola kliniczna markerów nie jest wystarczająco poznana, nie oznaczaliśmy ich poziomu u naszego chorego [13].

Czerniak w obrębie jamy nosa i zatok występuje rzadko, toteż trudno o wyznaczenie jednoznacznych wytycznych właściwego postępowania leczniczego. Większość autorów pozostaje zgodna, że podstawą jest chirurgiczne wycięcie zmiany z marginesem tkanek zdrowych z lub bez następowej radioterapii [3-5,10]. W piśmiennictwie opisywane są różne dojścia i zabiegi operacyjne w zależności od rozległości zmian - sfenoetmoidektomia przednia, resekcja czaszkowo-twarzowa i inne [4,5]. Istnieje również doniesienie o usunięciu niedużej zmiany za pomocą techniki endoskopowej [5].

Anatomia omawianej okolicy często nie pozwala na radykalne usunięcie nowotworu. Zdaniem Kingdom i wsp. [4] wycięcie bez marginesu tkanek zdrowych nie wydaje się zmieniać zasadniczo rokowania. Wznowy lokalne są tak samo częste przy wycięciu z zachowaniem odpowiedniego marginesu jak też bez niego. Wycięcie węzłów chłonnych szyjnych też nie zwiększa szans na poprawę wyników leczenia [16].

Rola radioterapii jest wciąż dyskusyjna. Czerniaki były uznawane za radiooporne. Jednak większość autorów uważa, że radioterapia daje korzyści i powinna być

stosowana w przypadkach niedoszczętnego wycięcia, wznowy nowotworu czy jako postępowanie paliacyjne [2,5,11,17-19]. Jednak ostatnio opisano zarówno pozytywne efekty leczenia lokoregionalnego, jak i nawet całkowite remisje po radioterapii [5,11]. Krengli i wsp w procesie leczenia stosowali radioterapię u pacjentów z nie zachowanym odpowiednim marginesem tkanek zdrowych oraz w przypadkach nieoperacyjnych. Zlecali ją także chorym z wąskim marginesem, w szczególności przy występowaniu czerniaka w obrębie nosa i zatok przynosowych [1].

Niestety, częste wznowy, brak terapii wspomagającej, paliatywna właściwie tylko rola immuno- i chemioterapii nie są satysfakcjonujące. Nadzieją pozostają opracowywane szczepionki genetyczne. Umożliwiają one zastosowanie odpowiednich cytokin, które aktywują odpowiedź przeciwnowotworową, bez poważnych objawów ubocznych, gdyż ich działanie jest ukierunkowane. Wpływają one na komórki układu immunologicznego znajdujące się w okolicy tkanki zmienionej nowotworowo, jak i na te, które zajmują okoliczne węzły chłonne. Rekombinowane białka cytokin są z powodzeniem stosowane jako leczenie uzupełniające po zabiegu chirurgicznym [20].

Czerniak złośliwy jamy nosowej i zatok obocznych nosa jest nowotworem o bardzo złym rokowaniu. Wg różnych autorów 5-letnie przeżycie waha się od 14% do 30% [5,8,9,21]. Zwykle czerniak niepigmentowany rokuje mniej korzystnie [5].

Chociaż wydaje się możliwe wydłużenie przeżycia, to jednak trzeba pamiętać, że wznowa i przerzuty czerniaka mogą wystąpić wiele lat po leczeniu. Bardzo istotna jest obserwacja i czujność onkologiczna. Powinna ona obejmować regularne kontrole laryngologiczne z pełnym badaniem laryngologicznym z oceną endoskopową jamy nosa wraz z badaniem węzłów chłonnych oraz kontrolne badania obrazowe. Dicker i wsp. [22] proponują prowadzenie kontroli co 3 miesiące przez kolejne 3 lata od momentu operacji, a następnie 1 raz w roku. W literaturze, jak wspomniano powyżej, można znaleźć doniesienia o roli markerów w kontrolowaniu wystąpienia wznowy czy rozległości choroby.

Powyżej opisany przypadek przedstawiliśmy ze względu na rzadkość występowania tego nowotworu w obrębie jamy nosa i zatok przynosowych oraz nieliczne doniesienia na ten temat w piśmiennictwie polskim.

Piśmiennictwo

- Kregli M, Masini L, Jahnnes H. Radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract: analysis of 74 cases. A rare cancer network. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2006; 65(3): 751-759.
- Folz BJ, Niemann AM, Lippert BM, Hauschild A, Werner JA. Mucous membrane melanoma of the upper aerodigestive tract. An analysis of 34 cases. *Laryngorhinootologie* 1997; 76(5): 289-294.
- Manolidis S, Donald PJ. Malignant mucosal melanoma of the head and neck: review of literature and report of 14 patient. *Cancer* 1997; 15(8): 1373-1386.
- Kingdom TT, Kaplan MJ. Mucosal melanoma of nasal cavity and paranasal sinuses. *Head Neck* 1995; 17(3): 184-189.
- Rinaldo A, Shaha AR, Patel SG, Ferlito A. Primary mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Acta Otolaryngol* 2001; 121: 979-982.
- Krzieski A, Janczewski G. Choroby nosa i zatok przynosowych. *Urban&Partner* 2003: 314-?
- Nazim-Zygadło E, Kochanowicz J. Czerniak złośliwy jamy nosowej i zatok przynosowych. *Współcz Onkol* 2001; 5(3): 95-98.
- Nakaya M, Mochiki M, Takeuchi S. Malignant melanoma of nasal cavity: report of 16 Japanese patient. *Auris Nasus Larynx* 2004; 31: 233-237.
- Bartnik W. Czerniak złośliwy błony śluzowej nosa. *Otolaryngol Pol* 1987; 41(3): 213-218.
- Sekuła J, Dobroś W. Czerniaki błony śluzowej nosa w materiale Krakowskiej Kliniki Otolaryngologii. *Otolaryngol Pol* 1989; 43(5-6): 349-352.
- Pysz M. Czy czerniak jamy nosowej jest promieniooporny? Przypadek długotrwałej kontroli przerzutu do węzła szyjnego napromienianiem. *Otolaryngol Pol* 1999; 53(6): 727-729.
- Lund V. Distant metastases from sinonasal cancer. *Otorhinolaryngol Relat Spec* 2001; 63(4): 212-213.
- Banfalvi T, Boldizsar M, Gergue M. Comparison of prognostic significance of serum 5-S cysteinyl-dopa, LDH and S-100 B protein in stage III-IV malignant melanoma. *Path Oncol Res* 2002; 8: 183-187.
- Schmidt H, Joasen JS, Gehl JS. Elevated serum level of YKL-40 is an independent prognostic factor for poor survival in patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2006; 106(5): 1130-1139.
- Vareecken P, Bondjeltia K. High serum galectin-3 in advanced melanoma: preliminary results. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31(1): 105-109.
- Fruba J, Osuch-Wojcikiewicz E. Czerniaki złośliwe głowy i szyi. *Otolaryngol Pol* 1994; 48(5): 417-422.
- Brandwein MS, Rothstein A, Lawson W, Bodian C, Urken ML. Sinonasal melanoma. A clinicopathologic study of 25 cases and literature metaanalysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123(3): 290-296.
- Burmeister BH, Smithers BM, Poulsen M, McLeod GR, Bryant G, Tripcony L, Thorpe C. Radiation therapy for nodal disease in malignant melanoma. *World J Surg* 1995; 19(3): 369-371.
- Kuśkowski A, Towpik E. Zasady rozpoznawania i leczenia nowotworów. Wydawnictwo Polskiej Fundacji Europejskiej Szkoły Onkologii, Warszawa 1997: 92-96.
- Wysocki PJ, Karczewska A, Mackiewicz A. Szczepionki genetyczne w terapii czerniaka złośliwego. *Otolaryngol Pol* 2002; 56(2): 147-153.
- Yii NW, Eisen T, Nicolson M. Mucosal malignant melanoma of the head and neck: the Marsden experience over half a century. *Clin Oncol* 2003; 15: 199-204.
- Dicker TJ i in. Melanoma follow-up: a rational approach. *Melanoma Res* 1997; 7(suppl 1): 70-76.