

Czerniak złośliwy błony śluzowej jamy nosa – opis dwóch przypadków

Malignant melanoma of the nasal cavity mucous membrane – two cases report

Wkład autorów:

A – projekt badań
B – wykonanie badań
C – analiza statystyczna
D – interpretacja danych
E – przygotowanie manuskryptu
F – przegląd piśmiennictwa

Przemysław Krawczyk^{1ABCDEF}, Dariusz Kaczmarczyk^{2DE}

1 Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Chirurgii Nowotworów Głowy i Szyi Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
2 Klinika Chirurgii Nowotworów Głowy i Szyi Uniwersytetu Medycznego w Łodzi Kierownik kliniki: prof. dr hab. med. Alina Morawiec-Sztandera ul. Paderewskiego 4 93-509 Łódź

Article history: Received: 19.01.2016 Accepted: 26.02.2016 Published: 30.09.2016

STRESZCZENIE:

Czerniak złośliwy jest wysoce agresywnym typem nowotworu złośliwego. Skóra rejonu głowy i szyi jest częstą lokalizacją dla rozwoju tego typu zmiany w związku z ekspozycją na światło słoneczne, jednak w części przypadków czerniak rozwija się w obrębie błon śluzowych. Najczęstsze objawy to krwawienia z nosa i jego niedrożność. Późno postawiona diagnoza wpływa na złe rokowanie kliniczne. W prezentowanych przez nas przypadkach, pomimo całkowitej resekcji chirurgicznej i terapii adjuwantowej, wynik leczenia był niesatisfakcjonujący z powodu wznowy miejscowej lub przerzutów odległych.

SŁOWA KLUCZOWE: czerniak złośliwy, błona śluzowa, jama nosa, zatoki przynosowe

ABSTRACT:

Malignant melanoma is highly aggressive type of malignant neoplasm. The skin of the head and neck region is common localisation for appearance of this tumour due to exposition to the sun light. However, some number of cases concern development of the malignant melanoma on the mucous membranes. Most common signs are epistaxis and nasal obstruction. Late diagnosis effects with poor clinical prognosis. In our case, despite complete surgical resection and adjuvant therapy, outcome of the treatment was unsatisfying, because of metastasis and local recurrence.

KEYWORDS:

malignant melanoma, mucous membrane, nasal cavity, paranasal sinuses

WPROWADZENIE

Czerniak jest wysoce złośliwym nowotworem wywodzącym się z komórek barwnikowych. Do najważniejszych czynników sprzyjających jego wystąpieniu zalicza się I lub II fenotyp skóry (włosy rude lub jasny blond, słaba pigmentacja skóry, piegi i niebieskie oczy) oraz narażenie na promieniowanie ultrafioletowe [1]. Około 20% wszystkich przypadków czerniaka dotyczy głowy i szyi, z czego jedynie nieco więcej niż 1/3 z nich zajmuje błony śluzowe [2]. Do negatywnych czynników rokowniczych zalicza się przerzuty do regionalnych i pozaregionalnych węzłów chłonnych oraz przerzuty do innych narządów [3]. Przerzuty odległe czerniaka błon

śluzowych najczęściej dotyczą płuc, wątroby i otrzewnej, rzadziej kości oraz ośrodkowego układu nerwowego [4].

W pracy przedstawiono opis dwóch przypadków czerniaka błony śluzowej nosa i zatok przynosowych oraz przegląd najnowszego piśmiennictwa na ten temat.

OPIS PRZYPADKU NR 1

82-letnia pacjentka została skierowana do Kliniki Chirurgii Nowotworów Głowy i Szyi Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

w celu diagnostyki i leczenia guza prawej jamy nosa. Pacjentka zgłaszała upośledzenie jej drożności i nawracające krwawienia z nosa trwające od 6 miesięcy. Przed przyjęciem do kliniki wykonano biopsję chirurgiczną guza, badanie histopatologiczne nie potwierdziło obecności nowotworu.

W badaniu laryngologicznym przy przyjęciu chorej do kliniki stwierdzono obecność owrzodzonego, krwawiącego guza wypełniającego prawy przewód nosowy, niewidocznego w rynoskopii tylnej. Palpacyjnie nie znaleziono powiększonych węzłów chłonnych w obrębie szyi. W wykonanym badaniu rezonansu magnetycznego twarzoczaszki i szyi z kontrastem, stwierdzono obecność guza w prawej jamie nosa bez cech naciekania kości i zatok (ryc. 1.). Nie stwierdzono powiększonych węzłów chłonnych na szyi. W wynikach badań laboratoryjnych nie było odchyleń. W znieczuleniu miejscowym ponownie pobrano wycinki z guza prawej jamy nosa. Wynik badania histopatologicznego pobranych wycinków wskazał na nacieki z komórek czerniaka złośliwego: HMB45+. Chora została zakwalifikowana do leczenia operacyjnego.

Wykonano maksylektomię przyśrodkową prawostronną z dojścia przez rymotnię boczną wraz z usunięciem błony śluzowej środkowej i tylnej części przegrody nosa po stronie prawej. W trakcie zabiegu otworzono komórki sitowia przedniego, tylnego, zatokę klinową oraz odbarczono zachyłek czołowy. Podstawa guza znajdowała się na błonie śluzowej małżowiny nosowej środkowej, w nieznacznym stopniu przechodziła na błonę śluzową bocznej ściany jamy nosa. Nie stwierdzono makroskopowych cech nacieku nowotworowego w obrębie zatok przynosowych. Ze względu na brak powiększonych węzłów chłonnych w badaniu MR oraz wiek chorej, odstąpiono od wykonania elektywnej limfadenektomii szyi.

W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym stwierdzono cechy przewlekłego zapalenia błony śluzowej oraz liczne fragmenty rozpadającego się guza – czerniaka złośliwego (ryc. 2.). Pacjentka została zakwalifikowana do leczenia uzupełniającego. Otrzymała radykalną radioterapię techniką IMRT o całkowitej dawce 50,0 Gy.

W trakcie kolejnych wizyt kontrolnych, ani w badaniu klinicznym, ani w badaniach obrazowych (tomografia komputerowa twarzoczaszki, USG szyi), nie stwierdzono wznowy guza. W związku z narastającymi bólami lewego barku, w 10. miesiącu po zabiegu operacyjnym wykonano badanie PET-TK z użyciem 18-FDG, które wykazało obecność aktywnych metabolicznie ognisk w węzłach węzkowych obu płuc i w lewej kości ramiennej. Obecność wysoce aktywnego przerzutu do kości potwierdziło również badanie scyntygraficzne. Chora została skierowana do leczenia paliatywnego, zmarła w 2. miesiącu po stwierdzeniu przerzutów odległych.

OPIS PRZYPADKU NR 2

74-letnia pacjentka zgłosiła się do Kliniki Chirurgii Nowotworów Głowy i Szyi Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z powodu nawracających i stopniowo nasilających się krwawień z prawej jamy nosa oraz narastającego uczucia niedrożności nosa.

Dziewięć lat wcześniej chora przeżyła operację usunięcia czerniaka błony śluzowej przegrody nosa. Pooperacyjne badanie histopatologiczne potwierdziło radykalność zabiegu. Po leczeniu chirurgicznym u chorej zastosowano uzupełniającą chemioterapię dakarbazyną, którą pacjentka zniosła dobrze.

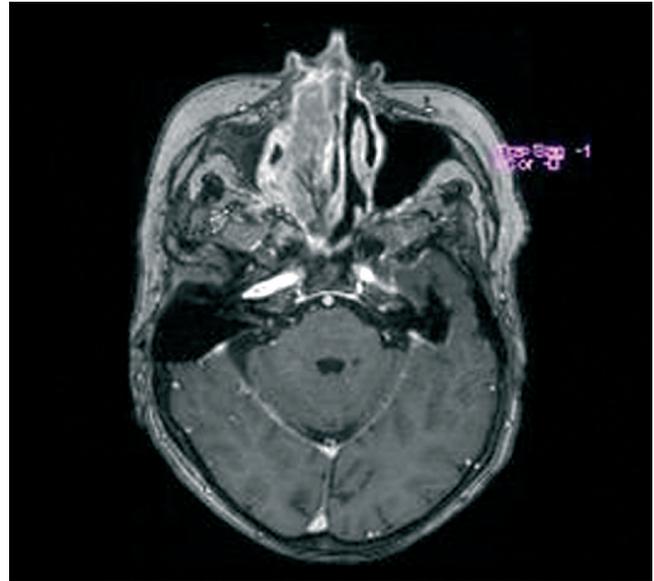
W badaniu laryngologicznym wykonanym przy przyjęciu do kliniki stwierdzono obecność guza koloru bladobłękitnego, umiejscowionego pod małżowiną nosową środkową, który całkowicie zasłaniał ujście zatoki szczękowej. Po uciśnięciu, na powierzchni guza pojawiały się ślady żywoczerwonej krwi. Chora została zakwalifikowana do pobrania wycinka z guza. Badanie histopatologiczne potwierdziło utkanie czerniaka złośliwego (typ wczcionowatokomórkowy). W wykonanych badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono odchyleń od normy za wyjątkiem nieznacznie obniżonego klirensu nerkowego (eGFR 58ml/min/1,72 m²). Chora podawała, że znajduje się pod stałą opieką poradni dermatologicznej w związku z licznymi zmianami barwnikowymi skóry całego ciała, które są regularnie kontrolowane w badaniu dermatoskopowym.

Pacjentce zlecono badanie TK, w którym stwierdzono zajęcie górnej części przewodu nosowego prawego przez zmiany o charakterze blizn lub ziarniny, pogrubienie błony śluzowej oraz obecność polipów w obu zatokach szczękowych. Nie stwierdzono powiększonych węzłów chłonnych (ryc. 3.).

Pacjentka została zakwalifikowana do zabiegu operacyjnego. Wykonano rymotnię boczną prawostronną z usunięciem guza, fragmentu przegrody nosa oraz małżowiny nosowej środkowej. Stwierdzono, że miejscem wyjścia guza była najprawdopodobniej błona śluzowa tylnogórnej części przegrody nosa. Zabieg przebiegł bez powikłań. W badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego stwierdzono obecność guza o utkaniu czerniaka złośliwego – typ wrzecionowatokomórkowy, którego utkanie sięgało do linii cięcia, bez cech zajęcia fragmentów kostnych i błony śluzowej. Pacjentkę zakwalifikowano do uzupełniającej radioterapii.

OMÓWIENIE

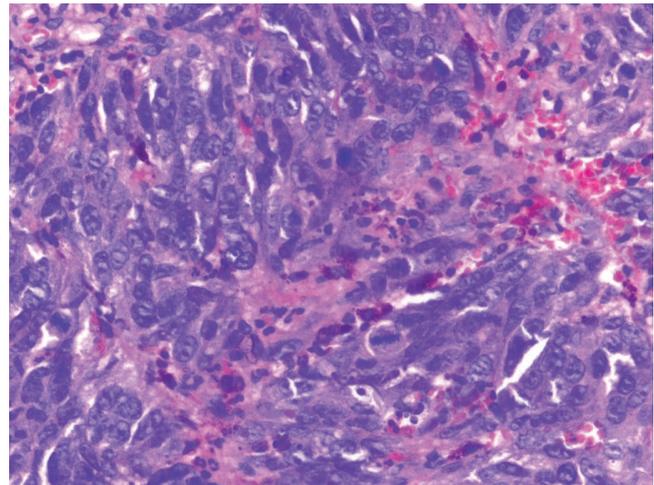
Czerniak złośliwy błon śluzowych występuje rzadko, stanowiąc jedynie 1,3% wszystkich odnotowanych przypadków *melanoma*



Ryc. 1. Zdjęcie rezonansu magnetycznego przedstawiające guz zajmujący prawą jamę nosa, prawą zatokę szczękową i sitowie po stronie prawej.

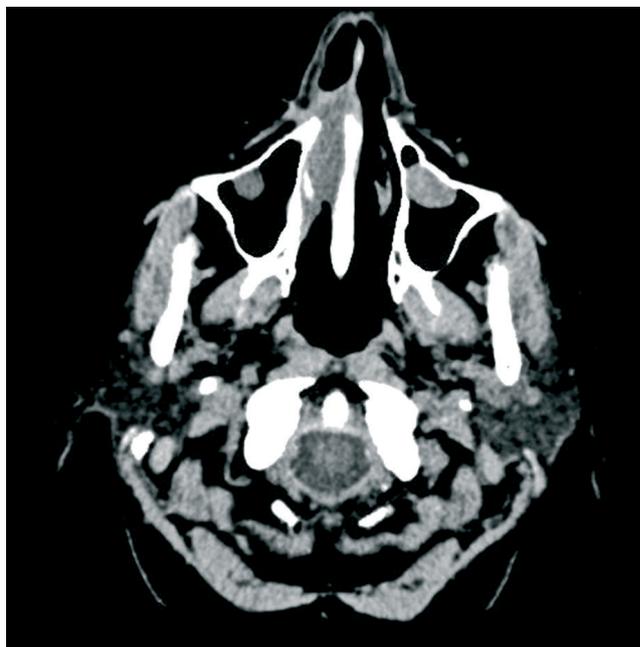
malignum, z czego 55% z nich jest zlokalizowanych w obrębie głowy i szyi. Liczba zachorowań na czerniaka błon śluzowych pozostaje stała w przeciwieństwie do rosnącej liczby zachorowań na czerniaka skóry [5]. Średni wiek chorych w chwili rozpoznania to 64 lata [6]. Głównym czynnikiem wpływającym na rozwój czerniaka jest ekspozycja na promieniowanie słoneczne, jednak w przypadku zmian w obrębie zatok przynosowych największy wpływ wydają się mieć związki chemiczne znajdujące się w dymie papierosowym oraz opary formaldehydu [7, 8].

Najczęstszą lokalizacją czerniaka błon śluzowych jest jama nosowa i zatoki oboczne nosa (50%) oraz jama ustna (45%). U pacjentów, u których doszło do miejscowego rozrostu guza, najczęściej zajęta jest zatoka szczękowa (75%) [9]. Guzy zlokalizowane w obrębie przewodów nosowych i zatok obocznych nosa są skąpoobjawowe, co ma wpływ na stadium zaawansowania guza w chwili rozpoznania. Najczęściej występującym objawem jest krwawienie z nosa (62%) i/lub jego jednostronna niedrożność (33%) [10]. W związku z częstymi problemami w postawieniu pewnego rozpoznania klinicznego, pomimo przeciwwskazań, musi zostać wykonana biopsja chirurgiczna zmiany wraz z oceną histopatologiczną [11]. Najbardziej wiarygodne wyniki uzyskuje się dzięki zastosowaniu barwienia immunohistochemicznego z wykorzystaniem przeciwciał przeciwko S-100, HMB-45 oraz Melan-A, które pozwalają postawić pewne rozpoznanie czerniaka [12]. Czerniak błony śluzowej nosa często rozpoznawany jest przypadkowo w badaniu histopatologicznym u chorych, u których wykonywana została polipektomia, dlatego w przypadku polipów nosa niezbędne jest badanie całego materiału pooperacyjnego [13].



Ryc. 2. Obraz mikroskopowy czerniaka złośliwego błon śluzowych w barwieniu H+E (pow. $\times 200$)

Różnorodność obrazu klinicznego oraz histopatologicznego czerniaka błon śluzowych głowy i szyi nie pozwala na określenie typowych tylko dla tego guza objawów. Często zmiany niecharakterystyczne, pozbawione pigmentu, są oceniane w badaniu klinicznym jako te niepodejrzane o rozrost czerniaka. Skryty rozwój choroby, zwłaszcza w obrębie zatok przynosowych i nosa powoduje, że rozpoznanie następuje w późnej fazie choroby (T3–T4). Niekiedy pierwszym objawem czerniaka zatok przynosowych jest przerzut do węzłów chłonnych szyi, co bezpośrednio koreluje z gorszym rokowaniem [14]. Podkre-



Ryc. 3. Zdjęcia tomografii komputerowej obrazujące wznowę miejscową w obrębie prawego przewodu nosowego.

ścić należy brak zależności między czynnikami predykcyjnymi w czerniaku skóry, takimi jak uboga pigmentacja i narażenie na promieniowanie słoneczne, a czerniakiem błon śluzowych [15].

Podstawową metodą leczenia czerniaka złośliwego jest radykalna resekcja guza z zachowaniem odpowiednich marginesów wycięcia połączona z limfadenektomią lub biopsją węzła wartowniczego [16, 17]. Aby zmniejszyć ryzyko nawrotów miejscowych i odległych oraz wydłużyć czas przeżycia pacjentów, stosuje się leczenie adjuwantowe w postaci radio- lub chemioterapii. Przeprowadzenie standardowego napromieniania w okresie pooperacyjnym nie wpływa na wydłużenie ogólnego przeżycia chorych, ale pozwala na lepszą kontrolę regionalną, co wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka wznowy odległej [18, 19]. Warto zwrócić uwagę na terapię protonową z zastosowaniem wysokich dawek, która zapobiega powstaniu wznowy miejscowej u 62% pacjentów [20].

Wykorzystanie biopsji węzła wartowniczego (SLNB) w leczeniu operacyjnym czerniaka złośliwego skóry, gdy brak jest potwierdzonych badaniami obrazowymi przerzutów do węzłów chłonnych, jest metodą powszechnie uznaną, jednak w przypadku czerniaka błon śluzowych nadal budzi kontrowersje, prawdopodobnie z powodu zaawansowania choroby w chwili rozpoznania oraz trudnego dostępu do guza, co ogranicza możliwość wykonania SLNB [21, 22].

Pięcioletnie przeżycie chorych z rozpoznaniem czerniakiem złośliwym błon śluzowych wynosi około 25%, pomimo radykalne-

go leczenia chirurgicznego i terapii adjuwantowej [4]. Wskaźnik przeżycia u chorych leczonych z powodu czerniaka błon śluzowych wynosi około 24,4 miesiący i wzrasta do 34,6 miesięcy w grupie, w której udało się wykonać radykalną resekcję guza [23]. Przedstawione przez nas przypadki potwierdzają, że pomimo całkowitej resekcji zmiany, potwierdzonej badaniami histopatologicznymi oraz przeprowadzenia pooperacyjnego leczenia uzupełniającego (radioterapii lub chemioterapii), często dochodzi do wznowy miejscowej i rozwoju odległych przerzutów.

PODSUMOWANIE

- 1. Czerniak złośliwy błon śluzowych głowy i szyi jest rzadkim nowotworem o bardzo złym rokowaniu klinicznym i licznych odrębnościach w stosunku do czerniaka skóry.
- 2. Wystąpienie przerzutów regionalnych oraz odległych znacząco pogarsza rokowanie u pacjentów leczonych z powodu czerniaka błon śluzowych.
- 3. Największy wpływ na polepszenie rokowania ma radykalność zabiegu chirurgicznego i zastosowanie leczenia adjuwantowego w celu zapobiegania wznowie miejscowej oraz rozwojowi przerzutów odległych.
- 4. Pomimo całkowitej resekcji oraz zastosowania leczenia uzupełniającego, ryzyko nawrotów miejscowych oraz rozwoju odległych przerzutów pozostaje wysokie.

Piśmiennictwo

- Nikolaou V., Stratigos A.: Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *The British Journal Of Dermatology*. January 2014;170 (1): 11–19.
- Bruzgilewicz A., Stanisławek-Sut O., Osuch-Wójcikiewicz E., Niemczyk K.: Czerniak złośliwy błon śluzowych jamy nosa i zatok przynosowych – opis przypadku. *Otolaryngologia* 2006; 5 (4): 195–198.
- Nazim-Zygadło E., Kochanowicz J.: Czerniak złośliwy jamy nosa i zatok przynosowych. *Współ. Onkol.* 2001; 5 (3): 95–98.
- O'Regan K., Breen M., Ramaiya N. et al.: Metastatic mucosal melanoma: imaging patterns of metastasis and recurrence. *Cancer Imaging*. 2013; 13 (4): 626–632.
- Chang A.E., Karnell L.H., Menck H.R.: The National Cancer Data Base report on cutaneous and non-cutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. *Cancer*. 1998; 83: 1664–1678.
- Thompson L.D.R., Wieneke J.A., Miettinen M.: Sinonasal Tract and Nasopharyngeal Melanomas A Clinicopathologic Study of 115 Cases With a Proposed Staging System. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2003; 27 (5): 594–611.
- Axéll T., Hedin C.A.: Epidemiologic study of excessive oral melanin pigmentation with special reference to the influence of tobacco habits. *Scand. J. Dent. Res.* 1982; 90: 434–442.
- Holmstrom M., Lund V.: Malignant melanomas of the nasal cavity after occupational exposure to formaldehyde. *British Journal Of Industrial Medicine*. 1991; 48 (1): 9–11.
- Tas F., Keskin S.: Mucosal Melanoma in the Head and Neck Region: Different Clinical Features and Same Outcome to Cutaneous Melanoma. *ISRN Dermatology [serial online]*. January 2013; 1–5.
- Xin-Jun M., Hua-Fei A., Wei-Ting H. et al.: Impact of different surgical and postoperative adjuvant treatment modalities on survival of sinonasal malignant melanoma. *BMC Cancer* 2014; 14: 608
- Ballester Sánchez R., de Unamuno Bustos B., Navarro Mira M., Botella Estrada R.: Mucosal Melanoma: An Update. *Actas Dermosifiliogr. (DNLM)* 2015; 106 (2): 96–103.
- Yuichi O., Masahiro W., Kenji K. et al.: A rare case of amelanotic malignant melanoma in the oral region: Clinical investigation and immunohistochemical study. *Oncology Letters*. 2015; 10 (6): 3761–3764.
- Kung B., Deschenes G., Keane W. et al.: Paranasal sinus melanoma masquerading as chronic sinusitis and nasal polyposis. *Ear, Nose & Throat Journal*. 2007; 86 (9): 561–564.
- Ettl T., Irga S., Gosau M. et al.: Value of anatomic site, histology and clinicopathological parameters for prediction of lymph node metastasis and overall survival in head and neck melanomas. *Journal Of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2014; 42: 252–258.
- Kerr E.H., Hameed O., Lewis J.S. et al.: Head and neck mucosal malignant melanoma: clinicopathologic correlation with contemporary review of prognostic indicators. *International Journal of Surgical Pathology*. 2012; 20 (1): 37–46.
- Witkowski W.: Miejscowe leczenie chirurgiczne czerniaka. *Współ. Onkol.* 2003; 7 (8):572–579.
- Seetharamu N., Ott P.A., Pavlick A.C.: Mucosal Melanomas: A Case-Based Review of the Literature. *Oncologist*. 2010; 15 (7): 772–781.
- Owens J., Roberts D., Myers J.: The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region. *Archives Of Otolaryngology, Head & Neck Surgery*. 2003; 129 (8): 864–868.
- Bakkal F., Başman A., Aydil U. et al.: Oral and maxillofacial surgery: Mucosal melanoma of the head and neck: recurrence characteristics and survival outcomes. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology And Oral Radiology*. 2015; 120: 575–580.
- Fuji H., Yoshikawa S., Kasami M. et al. High-dose proton beam therapy for sinonasal mucosal malignant melanoma. *Radiation Oncology*. 2014; 9: 162.
- Clark R.R., Shoaib T.: Sentinel lymph node biopsy: A new perspective in head and neck mucosal melanoma? *Melanoma Res*. 2007; 17: 59.
- Govers T.M., Hannink G., Merks M.A.W., Takes R.P., Rovers M.M.: Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: A diagnostic meta-analysis. *Oral Oncol*. 2013 Aug; 49 (8): 726–732.
- Kim H., Kim E., Lee J. et al.: Noncutaneous malignant melanoma: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *BMC Cancer*. 2010; 10: 167.

Word count: 1620 Tables: – Figures: 3 References: 23

Access the article online: DOI: 10.5604/20845308.1201906 Full-text PDF: www.otorhinolaryngologypl.com/fulltxt.php?ICID=1201906

Corresponding author: Dariusz Kaczmarczyk; Klinika Chirurgii Nowotworów Głowy i Szyi Uniwersytetu Medycznego w Łodzi Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. med. Alina Morawiec-Sztandera ul. Paderewskiego 4 93-509 Łódź, e-mail: dariusz.kaczmarczyk@umed.lodz.pl

Copyright © 2016 Polish Society of Otorhinolaryngologists Head and Neck Surgeons. Published by Index Copernicus Sp. z o.o. All rights reserved

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Cite this article as: Krawczyk P., Kaczmarczyk D.: Malignant melanoma of the nasal cavity mucous membrane – two cases report. *Pol Otorhino Rev* 2016; 5(3): 33-37