

Marta Biedka, Roman Makarewicz

Katedra i Klinika Onkologii i Brachyterapii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy

Przerzuty do wątroby u chorych z czerniakiem gałki ocznej

Liver metastases from ocular melanoma

Streszczenie

U chorych na czerniaka oka występuje duże ryzyko przerzutów przede wszystkim do wątroby. Średnie przeżycie po rozpoznaniu zmian w wątrobie nie przekracza 2–11 miesięcy. W niniejszej pracy przedstawiono 5 przypadków chorych, u których rozpoznano czerniaka oka, tylko u 1 osoby przebieg był bezobjawowy, zdiagnozowany na podstawie wykonanych badań kontrolnych, pozostałe osoby zgłaszały niepokojące objawy kilka miesięcy przed potwierdzeniem zmian przerzutowych w wątrobie. Zaawansowane stadium choroby w momencie potwierdzenia diagnozy wskazuje na fakt, że konieczna jest stała kontrola narządów miękkich i enzymów wątrobowych.

Słowa kluczowe: czerniak gałki ocznej, przerzuty, wątroba

Abstract

Ocular melanoma is associated with increased risk of liver metastases. The mean survival is only between 2–11 months after diagnosis. We describe 5 patients with liver metastases of ocular melanoma, only 1 patient being asymptomatic at the time of diagnosis. The most patients are diagnosed too late, so follow-up should include abdominal ultrasonography and liver enzymes.

Key words: ocular melanoma, metastases, liver

Wstęp

Od początku lat 80. w Polsce największą dynamiką wzrostu wśród nowych zachorowań cechuje się czerniak. Szacuje się, iż liczba zachorowań podwaja się co 10 lat! Natomiast znacznie wolniej wzrasta odsetek zgonów. Najczęściej występującą postacią jest czerniak skóry i błon śluzowych — stanowi 80% zachorowań, a czerniaki oka — 20% wszystkich zachorowań. Czerniak oka jest najczęściej występującym nowotworem pierwotnym u osób dorosłych i stanowi około 70% wszystkich nowotworów złośliwych oka. Stwierdza się go przede wszystkim u osób rasy białej. Czerniaki wewnątrzgałkowe w 85% rozwijają się w naczyniówce, w 9% w ciele rzęskowym, w 6% w tęczówce, a w 2% w spojówce

[1]. Czerniak rzadko występuje obustronnie. Objęcie naciekiem nerwu wzrokowego sprzyja powstawaniu przerzutów odległych [2]. Najczęstszą lokalizacją przerzutów jest wątroba — dotyczy 40–60% pacjentów, w ponad 50% oprócz wątroby przerzuty obejmują także płuca, kości, skórę, mózg [3–5]. Uważa się, że średnie przeżycie po rozpoznaniu przerzutu w wątrobie nie przekracza 2–11 miesięcy [6–9]. W przypadku pojedynczych przerzutów stosuje się leczenie chirurgiczne, natomiast podstawową metodą leczenia kilku ognisk jest chemioterapia, w której wykorzystuje się dakarbazynę.

W latach 1995–2003 w rejestrze nowotworów Centrum Onkologii w Bydgoszczy odnotowano 21 przypadków pacjentów z rozpoznaniem czerniaka oka. Analiza historii chorób tych osób wykazała, że

Adres do korespondencji: dr hab. med., prof. AM Roman Makarewicz
Katedra i Klinika Onkologii i Brachyterapii UMK w Toruniu, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy
e-mail: balickal@co.bydgoszcz.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2005, 4, 2, 77–80
Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1644–115X

przerzuty do wątroby pojawiły się u 7 pacjentów, u 1 chorego stwierdzono przerzuty do mózgu, u 2 pacjentów — do płuc, u 3 osób pozostających pod obserwacją nie ma cech nawrotu choroby, a losy pozostałych chorych są nieznane. W pracy przedstawiono dane kliniczne 5 chorych, u których stwierdzono przerzuty do wątroby w przebiegu czerniaka gałki ocznej w okresie od lipca do grudnia 2003 roku. U żadnej z tych osób nie stwierdzono naciekania nerwu wzrokowego w momencie leczenia ogniska pierwotnego.

Opis przypadków

Przypadek 1

U 38-letniego mężczyzny w grudniu 2001 roku rozpoznano *Melanoma malignum oculi. St. post enucleatio*. Od listopada 2003 r. chory skarżył się na bóle nadbrzusza po prawej stronie. W Centrum Onkologii hospitalizowano go w grudniu 2003 roku. W badaniu przedmiotowym stwierdzono wątrobę wystającą 6 centymetrów spod łuku żebrowego. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej odnotowano powiększenie wątroby do 300 mm z licznymi hipoechogenicznymi ogniskami do 22 mm średnicy o charakterze meta. Analiza dokumentacji wykazała, że w okresie 6 miesięcy od operacji wystąpiło powiększenie wątroby o niejasnej etiologii, bez zmian ogniskowych. Na podstawie biopsji cienkoigłowej stwierdzono *melanoma malignum metastaticum*. W badaniu ogólnym moczu wykazano: bilirubina (+++), urobilinogen (++++), transaminazy (-). Pacjenta zakwalifikowano do leczenia z zastosowaniem dakarbazyny. Otrzymał dwa kursy leku w pełnych dawkach. Chory nie ukończył chemioterapii. Z powodu niewydolności wątroby i nerek zmarł w lutym 2004 roku.

Przypadek 2

U 47-letniej pacjentki w sierpniu 2001 roku rozpoznano *Melanoma malignum oculi. St. post brachyterapiam* (J131). Od marca 2003 roku chora skarżyła się na uczucie rozpierania w nadbrzuszu po prawej stronie, luźne stolce od 6 miesięcy, zmniejszenie masy ciała. W badaniu przedmiotowym stwierdzono wątrobę wystającą 7 cm spod łuku żebrowego, spoistą o ostrym brzegu. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej wykazano powiększenie wątroby do 220 mm z licznymi krągłymi obszarami hypoechogenicznymi o średnicy do 30 mm. W tomografii komputerowej jamy brzusznej potwierdzono obecność zmian przerzutowych. Na podstawie biopsji cienkoigłowej wątroby stwierdzono *cellulae neoplasticarum metastaticarum*. W badaniach laboratoryjnych w surowicy odnotowano podwyższone stę-

żenie transaminaz. Pacjentkę zakwalifikowano do chemioterapii z zastosowaniem dakarbazyny. Pierwszy cykl chora otrzymała w pełnej dawce, natomiast drugi — ze względu na niewydolność wątroby — w dawkach zredukowanych. Wykonano ponowne badanie tomografii jamy brzusznej, na podstawie którego stwierdzono dalszą progresję choroby. U chorej nie ukończono chemioterapii — pacjentka zmarła w sierpniu 2003 roku.

Przypadek 3

U 64-letniego mężczyzny w 1992 roku rozpoznano *Melanoma malignum oculi. St. post enucleatio*. Chory wskazywał na występujące od października 2003 roku nocne poty i uczucie odbijania, od maja 2003 roku — zmniejszenie masy ciała o 10 kg, a od lipca 2003 roku — zgrubienie oraz bolesność sutków. W Centrum Onkologii pacjenta hospitalizowano w październiku 2003 roku. W badaniu przedmiotowym stwierdzono twardą wątrobę powiększoną 10 cm w linii środkowo-obojęczykowej, sutki powiększone, w części górno-bocznej sutka prawego zgrubienie około 3 cm. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej odnotowano powiększoną wątrobę o długości 220 mm. W badaniu ogólnym moczu wykazano obecność urobilinogenu (+). Pacjenta zakwalifikowano do chemioterapii z zastosowaniem dakarbazyny. Ze względu na niewydolność wątroby stwierdzoną po drugim cyklu leczenia trzeci, czwarty oraz piąty cykl zastosowano w zredukowanych dawkach. W marcu 2004 roku w badaniach kontrolnych wykazano progresję choroby i przerwano chemioterapię. Obecnie u pacjenta stosuje się leczenie objawowe.

Przypadek 4

U 69-letniego mężczyzny w grudniu 2001 roku rozpoznano *Melanoma malignum oculi. St. post enucleatio*. Od listopada 2003 roku pacjent zgłaszał uczucie osłabienia, bóle okolicy podżebrowej po stronie prawej promieniujące do kręgosłupa, uczucie twardości w nadbrzuszu. W Centrum Onkologii pacjenta hospitalizowano w grudniu 2003 roku. W badaniu przedmiotowym odnotowano twardą wątrobę sięgającą 2 cm powyżej pępka. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej wykazano powiększoną wątrobę — 170 mm z ogniskiem 11 × 35 mm w prawym płacie. Na podstawie biopsji cienkoigłowej wątroby stwierdzono *cellulae metastaticae*. W badaniach laboratoryjnych w surowicy wykazano podwyższone stężenie transaminaz oraz bilirubiny. Chory otrzymał jeden kurs dakarbazyny w pełnej dawce. Chemioterapii nie ukończono, pacjent zmarł w grudniu 2003 roku.

Przypadek 5

U 48-letniej pacjentki w 2000 roku rozpoznano *Melanoma malignum oculi. St. post enucleatio III*. W styczniu 2002 roku stwierdzono zmianę w drugim oku i zastosowano brachyterapię. U chorej nie występowały dolegliwości. W wykonanym w listopadzie 2003 roku kontrolnym badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdzono zmiany o charakterze przerzutowym: jedną w płacie prawym, dwie w okolicy spływu żyły wątrobowej oraz jedną w lewym płacie wątroby. W Centrum Onkologii pacjentkę hospitalizowano w listopadzie 2003 roku. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono powiększenia wątroby. Wyniki badań laboratoryjnych były prawidłowe. Na podstawie biopsji cienkoigłowej wątroby wykazano *melanoma malignum metastaticum*. Pacjentkę zakwalifikowano do chemioterapii z podaniem dakarbazyny. Chora otrzymała 3 kursy leczenia. W badaniach kontrolnych stwierdzono progresję choroby. Odnotowano nowe ogniska przerzutowe w wątrobie oraz tkance płuc. Odstąpiono od dalszej chemioterapii i rozpoczęto hormonoterapię. Chora nadal pozostaje pod obserwacją.

Dyskusja

Celem pracy było przedstawienie problemu występowania przerzutów w wątrobie u osób chorych na czerniaka gałki ocznej. Dane te mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej sytuacji. Procedury Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10, *International Classification of Diseases*) uwzględniają czerniaka powieki łącznie z kątem oka, natomiast nie uwzględniają czerniaka gałki ocznej. Jest to przyczyna kwalifikacji rozpoznania u części chorych jako nowotworu oka — oko, nieokreślone (C 69,9). W efekcie może to powodować rejestrowanie mniejszej liczby rozpoznań niż w rzeczywistości. Niniejsze badanie ma charakter retrospektywny i dotyczy stosunkowo niewielkiej grupy chorych. Ogółem w rejestrze nowotworów Centrum Onkologii w Bydgoszczy w latach 1995–2003 odnotowano 21 przypadków czerniaka oka; nie uzyskano informacji o losach 8 spośród tych chorych. Aż u 7 pozostałych osób stwierdzono przerzuty do wątroby.

Na podstawie danych z piśmiennictwa można stwierdzić, że taka lokalizacja przerzutów jest dość częsta [3–5]. Leczenie przerzutów czerniaka złośliwego w wątrobie wiąże się z wieloma trudnościami. W przypadku pojedynczych przerzutów należy rozważyć leczenie chirurgiczne — wskazaniem do takiego postępowania jest usuwanie nie więcej niż 3 ognisk w obu płatach, położonych powierzchownie, z wyłączeniem zmian położonych głęboko

w płatach centralnych lub okolicy dużych naczyń [10]. Camp i wsp. [4] podają, że w momencie potwierdzenia przerzutów tylko 10% pacjentów można zakwalifikować do takiego leczenia. Overett i Shiu [11] badali wyselekcjonowaną grupę osób z pojedynczymi, resekcyjnymi przerzutami, u których 5-letnie przeżycie wynosiło około 33%, a średni czas przeżycia — 10–17 miesięcy. Liczne ogniska przerzutowe są wskazaniem do chemioterapii zastosowanej w postaci monoterapii lub polichemioterapii z wykorzystaniem dakarbazyny, pochodnych nitrozomocznika lub związków platyny. Obiecującymi lekami, z których działaniem wiąże się duże nadzieje, są analog dakarbazyny — temozolid, pochodne histaminy (Ceplene), a także dwa leki będące we wczesnych fazach badań klinicznych: nitrocamptotecyna oraz nowy analog taksanów (MMS-184476) [12].

Jednak zmiany w narządach mięszowych z wyjątkiem zmian w płucach nie reagują z reguły na leczenie cytostatykami. Odsetek wiarygodnych remisji nie przekracza kilku procent i w przypadku wątroby wynosi 5%, a średnie przeżycie 2–6 miesięcy [13]. Wyniki doświadczeń własnych potwierdzają powyższe obserwacje. U żadnego z 5 chorych nie odnotowano klinicznej odpowiedzi na leczenie.

Dodatkowym problemem jest niewydolność wątroby u chorych z rozsianymi zmianami przerzutowymi utrudniającymi prowadzenie leczenia. U osób, u których leczenie z wykorzystaniem właściwych dawek z różnych przyczyn jest niemożliwe, stosowanie tej terapii w zmniejszonych dawkach lub przedłużonym czasie wydaje się niecelowe, podobnie jak u chorych, u których spodziewany czas przeżycia jest krótki [13].

Zaobserwowano, że w przypadku zmian przerzutowych dominuje unaczynienie tętnicze, co wykorzystuje się w stosowaniu chemioterapii dotętnicznej pozwalającej na wybiórczą koncentrację cytostatyku w obrębie tkanki nowotworowej podczas tzw. pierwszego pasażu [14, 15]. Camp i wsp. [4] podają, że w chemioterapii przerzutów do wątroby czerniaka gałki ocznej odpowiedzi jest mniej niż 1%, podczas gdy u pacjentów, u których wykonano chemoembolizację z użyciem cisplatyny, odpowiedź wynosiła około 36%, jednak nie wpływało to na całkowity czas przeżycia w porównaniu z wynikami uzyskanymi w grupie kontrolnej — średnie przeżycie wynosiło 14,5 miesiąca. Przewodnikowa chemoembolizacja dotętnicza (TACE, *transarterial chemoembolization*) jest najskuteczniejszą metodą leczenia nieoperacyjnych dużych, dobrze unaczynionych guzów, a w przypadku zmian liczniejszych niż 3 — jedyną metodą z wyboru. W przypadku chorych z nowotwo-

rami słabo unaczynionymi próbuje się podawać czynnik martwicy nowotworów α (TNF, *tumor necrosis factor*) [6, 14–17], czasami w skojarzeniu z hipertermią [14]. Mimo ryzyka wystąpienia większej liczby objawów niepożądanych podejmuje się również intensywne próby stosowania skojarzonej chemioterapii ogólnoustrojowej lub chemoembolizacji w połączeniu z interferonem α , interleukiną 2 lub tamoksyfenem [3, 4, 6, 9, 10, 12, 16, 18, 19]. Becker i wsp. [3] przeprowadzili badanie, w którym raz w tygodniu część pacjentów leczono z wykorzystaniem fotemustyny w 60-minutowej infuzji do tętnicy wątrobowej lub 15-minutowej infuzji do żyły obwodowej-łokciowej, w zależności od lokalizacji zmian oraz obecności przerzutów także poza wątrobą. Po 3 tygodniach do leczenia włączono interferon α_2 oraz interleukinę 2 podawane podskórnie. W grupie chorych leczonych dotętniczo stwierdzono statystycznie istotnie wyższy odsetek odpowiedzi (21,7% vs. 8%), natomiast całkowity czas przeżycia był w obu grupach porównywalny i wynosił średnio około 1 roku. W piśmiennictwie uzasadnia się stosowanie interferonu α_2 w połączeniu z dakarbazyną w celu wykorzystania bezpośredniego efektu cytostatycznego i cytotoksycznego, działania antyangiogenego, aktywacji układu dopełniacza i zwiększenia ekspresji cząsteczek adhezji oraz swoistych antygenów, stymulacji komórek T oraz naturalnych komórek niszczących. Jednak w badaniu III fazy (ECOG 3690) przeprowadzonym przez *Eastern Collaborative Oncology Group* (ECOG) nie potwierdzono tych doniesień [12].

Tym samym powyższe obserwacje nie uzasadniają wyższości chemioterapii wielolekowej dakarbazyną w skojarzeniu z interferonem α lub tamoksyfenem nad monoterapią dakarbazyną [20].

W piśmiennictwie nie ma zgodności co do zasadności systematycznego wykonywania ultrasonografii jamy brzusznej oraz badań laboratoryjnych w wykrywaniu przerzutów do wątroby u osób z rozpoznaniem czerniakiem gałki ocznej. Na fakt ten wpływa brak efektywnego standardu postępowania w przypadku ich potwierdzenia, szczególnie w przypadku występowania mnogich przerzutów.

Piśmiennictwo

1. Żygulska-Mach H. Epidemiologia czerniaka oka. *Współcz. Onkol.* 1998; 2: 226–227.
2. Żygulska-Mach H. Epidemiologia. W: Skowronek J., Mackiewicz A., Żygulska-Mach H. red. Czerniak złośliwy. *Termedia*, Poznań 1998; 145–149.
3. Becker J.C., Terheyden P., Kampgen E. i wsp. Treatment of disseminated ocular melanoma with sequential fotemustine, interferon alfa, and interleukin 2. *BJC* 2000; 87: 840–845.
4. Camp R., Lind D.S., Hemming A.W. Combined liver and pancreas resection with biochemiotherapy for metastatic ocular melanoma. *J. Hepat. Pancreat. Surg.* 2002; 9: 519–521.
5. Żygulska-Mach H. Nowoczesne leczenie złośliwych czerniaków wewnątrzgałkowych. *Klin. Oczna* 1996; 98: 61–66.
6. Alexander H.R., Libutti S.K., Bartlett D.L. i wsp. A phase I–II study of isolated hepatic perfusion using Melphalan with or without tumour necrosis factor for patients with ocular melanoma. *Clin. Cancer Res.* 2000; 6: 3062–3070.
7. Kulik A., Olszewska A., Bulski W. i wsp. Brachyterapia w zachowawczym leczeniu złośliwych czerniaków wewnątrzgałkowych. *Nowotwory* 1998; 48: 1077–1088.
8. Stankiewicz A., Figurska M. Czerniak oka. *Współcz. Onkol.* 2003; 7: 589–593.
9. Weinreich D.M., Alexander H.R. Transarterial perfusion of liver metastases. *Semin. Oncol.* 2002; 29: 136–144.
10. Kładny J., Al-Amawi T., Kozłowski M. Leczenie chirurgiczne guzów wtórnych wątroby — doświadczenie własne. *Pol. Przegl. Chirurg.* 2003; 75: 364–373.
11. Overett T.K., Shiu M.H. Surgical treatment of distant metastatic melanoma. Indications and results. *Cancer* 1985; 56: 1222–1230.
12. Pawlicki M., Ziobro M. Postępy w leczeniu czerniaka złośliwego. *Współcz. Onkol.* 2001; 5: 260–265.
13. Pawlicki M. Rola chemioterapii stosowanej samodzielnie lub z innymi metodami leczenia czerniaka. W: Skowronek J., Mackiewicz A., Żygulska-Mach H. red. Czerniak złośliwy. *Termedia*, Poznań 1998: 94–105.
14. Marszałek-Bieleńska K., Paradowski L. Nowotwory złośliwe wątroby — epidemiologia, etiopatogeneza, morfologia, klinika oraz przegląd metod leczniczych. *Adv. Clin. Exp. Med.* 1999; 8: 373–383.
15. Puchalski Z., Snarska J., Sokołowski Z. Chirurgia zmian guzowatych. *Post. Nauk Med.* 1995; 8: 76–82.
16. Alexander H.R. Jr, Libutti S.K., Pingpank J.F. i wsp. Hyperthermic isolated hepatic perfusion using melphalan for patients with ocular melanoma metastatic to liver. *Clin. Cancer Res.* 2003; 15; 9: 6343–6349.
17. Szyber P., Patrzalek D., Pawłowski S. i wsp. Leczenie chirurgiczne przerzutów nowotworowych do wątroby. *Pol. Przegl. Chirurg.* 1996; 68: 662–670.
18. Hsueh E.C., Essner R., Foshag L.J. i wsp. Wydłużony okres przeżycia po całkowitym usunięciu rozsianego czerniaka i czynnej immunoterapii za pomocą leczniczej szczepionki rakowej. *J. Clin. Oncol.* 2003; 1: 1.
19. Salomon R.J., Levy C., Plancher C. i wsp. Treatment of liver metastases from uveal melanoma combined surgery-chemiotherapy. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1998; 24: 127–130.
20. Krzakowski M. Leczenie systemowe czerniaka skóry. *Współcz. Onkol.* 2003; 7: 604–610.