

(21)

Analiza dróg naciekania zewnątrzgałkowego czerniaka błony naczyniowej

Choroidal melanoma – routes of extraocular extension

Bożena Romanowska-Dixon, Barbara Jakubowska

Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Katedry Okulistyki Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

Streszczenie:	<p>Cel: analiza dróg zewnątrzgałkowego naciekania czerniaka błony naczyniowej.</p> <p>Material i metody: badaniami objęto 170 chorych, u których wykonano enukleację z powodu czerniaka ciała rzęskowego lub naczyniówki i stwierdzono obecność głębokiej inwazji twardówki i/lub zewnątrztwardówkowego nacieku czerniaka w postaci guzka.</p> <p>Wyniki: drogami naciekania zewnątrzgałkowego były naturalne kanały naczyniowe, żyły wirowate, nerw wzrokowy i osłonki nerwu wzrokowego oraz warstwowe naciekanie twardówki.</p>
Słowa kluczowe:	czerniak błony naczyniowej, nacieki zewnątrzgałkowe.
Summary:	<p>Purpose: To report the routes of extraocular extension of uveal melanoma.</p> <p>Material and methods: A retrospective study of 170 enucleated eyes with uveal melanoma and deep intrascleral tumor invasion and/or nodular extrascleral extension.</p> <p>Results: The routes of passages by sclera were natural channels: ciliary arteries, ciliary nerves, optic nerve, vortex veins, aqueous channels and intrascleral melanoma invasion.</p>
Key words:	uveal melanoma, extraocular extension.

Czerniak naczyniówki, najczęstszy nowotwór wewnątrzgałkowy u osób dorosłych rasy białej, występuje u około 6–7,5 osób na 1 milion populacji rocznie. Około 30–50% chorych na czerniaka naczyniówki umiera w ciągu 10 lat od jego rozpoznania z powodu odległych przerzutów. W pojedynczych doniesieniach wykazano, że rokowanie jest gorsze u chorych z naciekiem zewnątrzgałkowym tego nowotworu (1–5). Rozrastające się czerniaki naczyniówki mogą naciekać nabłonek barwnikowy siatkówki i powodować odwarstwienie siatkówki i/lub jej przerwanie. Początkowo w nabłonku barwnikowym położonym nad znamieniem lub rosnącym guzem powstają obszary zaniku i druzy. Na obszarach z aktywnością fagocytarną pojawia się charakterystyczny pomarańczowy barwnik w związku z akumulacją w makrofagach melaniny i lipofuscyny. Następstwem wzrostu grubości guza może być tendencja do gromadzenia się płynu podsiatkówkowego, wtórnego odwarstwienia siatkówki u podstawy czerniaka i/lub obwodowo dołem oraz torbielowatego obrzęku płamki. Czerniak naczyniówki może naciekać ciało rzęskowe, analogicznie czerniak ciała rzęskowego ma tendencję do rozrastania się ku tyłowi – w obwodowych obszarach naczyniówki, i ku przodowi, w stronę przedniej komory, naciekając tęczęwkę. Najbardziej niebezpieczne dla chorego jest wydostanie się zewnątrzgałkowego czerniaka w obszar tkanek oczodołu i pod spojówkę (5, 6). Nacieki zewnątrzgałkowe czerniaka może mieć bardziej agresywny charakter niż guz wewnątrzgałkowy (7–10). Taka sytuacja zwiększa ryzyko uogólnionego rozsiewu procesu nowotworowego.

Cel

Celem badań była analiza dróg zewnątrzgałkowego naciekania czerniaka błony naczyniowej.

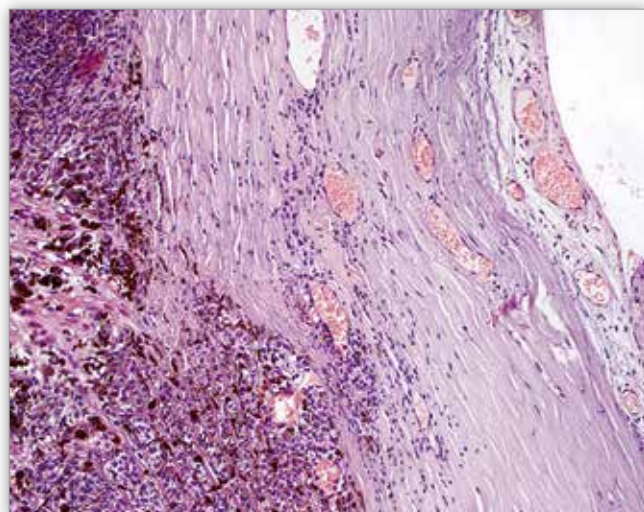
Material i metody

W okresie od stycznia 1993 roku do grudnia 2011 roku u 1144 chorych na czerniaka błony naczyniowej wyluszczone galkę oczną, ponieważ guzy wewnątrzgałkowe nie kwalifikowały się do innych metod leczenia. Ocenie retrospektywnej poddano 170 chorych na czerniaka błony naczyniowej, u których w badaniu histopatologicznym stwierdzono obecność nacieku zewnątrzgałkowego czerniaka lub głębokie naciekanie twardówki. W przypadkach podejrzenia obecności nacieku zewnątrzgałkowego wyluszczenie galki ocznej wykonywano z poszerzeniem zakresu usuwanych tkanek okołogałkowych na tym obszarze, a w przypadkach podejrzenia naciekania nerwu wzrokowego (n. II) z odcięciem tak długiego przygałkowego odcinka nerwu, jak to technicznie było możliwe. Wszystkie galki oczne poddane były badaniom histopatologicznym, które wykonano w Zakładzie Patomorfologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Przyjęto zmodyfikowaną przez McLeana klasyfikację Callendera, tj. zastosowano podział na następujące typy histopatologiczne: wrzecionowatokomórkowy B, nabłonkowatokomórkowy, mieszany i martwiczy (7, 8). Analizie histopatologicznej poddano sposób naciekania (wyjścia procesu nowotworowego) przez twardówkę na zewnątrz galki ocznej i sam nacieki zewnątrzgałkowy czerniaka. Czas obserwacji wynosił od pół roku do 16 lat (średnio 3,1 roku).

Wyniki

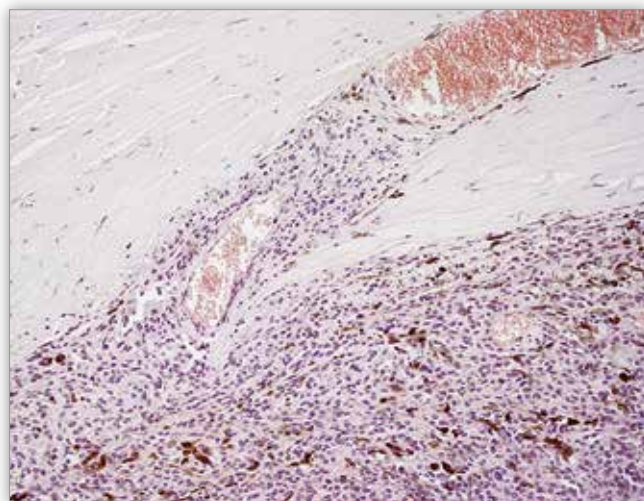
Naciek zewnątrzgałkowy w postaci guzka stwierdzono w 71 spośród wszystkich 1144 wyluszczonej gałek ocznych, stanowi to 6,20%. W 170 gałkach ocznych, które poddano analizie, naciek ten zaobserwowano w 41,76% przypadków. Pozostałe przypadki nacieków to głęboka inwazja śródtwardówkowa. W grupie 71 chorych z guzkowym naciekiem zewnątrzgałkowym naciekanie twardówki stwierdzono w badaniu histopatologicznym u 66 chorych (92,96%), u 5 chorych – pomimo obecności guzka zewnątrzgałkowego – nie znaleziono ani nacieku, ani miejsca, w którym doszło do przerwania ciągłości twardówki. Guzki zewnątrzgałkowe miały wymiary: grubość od 0,5 do 6,0 mm i średnicę podstawy od 1,0 mm do 15,0 mm, średnio odpowiednio 2,4 mm i 4,8 mm. U 2 chorych grubość nacieków przekraczała 4,0 mm (4,5 mm i 6,0 mm). Najmniejszy guzkowy naciek czerniaka miał 0,5 mm grubości i 1,0 mm średnicy podstawy, a największy 6,0 mm grubości i 15,0 mm średnicy podstawy. Naciekanie osł-

nek nerwu wzrokowego (n. II) stwierdzono u 4 spośród 170 chorych (2,35%), naciekanie tarczy n. II – u 61 spośród 170 chorych (35,88%), naciekanie n. II – u 19 spośród 170 chorych (11,18%), głębokie naciekanie twardówki – u 99 spośród 170 chorych (58,24%), w tym naciekanie pełnej grubości twardówki – u 17 spośród 170 chorych (10%), i obecność zatorów komórek czerniaka w świetle naczyń krwionośnych – u 138 spośród 170 chorych (81,18%). Guzy naciekały osłonki na głębokość do 2,5 mm, a tarczę i włókna n. II na głębokość do 2,0 mm. U żadnego chorego nie stwierdzono obecności komórek nowotworowych w linii odcięcia n. II. Na podstawie badań histopatologicznych określono następujące drogi przetwardówkowego naciekania czerniaków: w postaci mufek wokół naturalnych szczelin i kanałów perforujących twardówkę, takich jak tętnice rzęskowe, kanały wodne, żyły wirowate, wzdłuż osłonek n. II oraz warstwowe nacieki sięgające głęboko w twardówkę. Sposoby naciekania twardówki przedstawiają ryciny 1.–6.



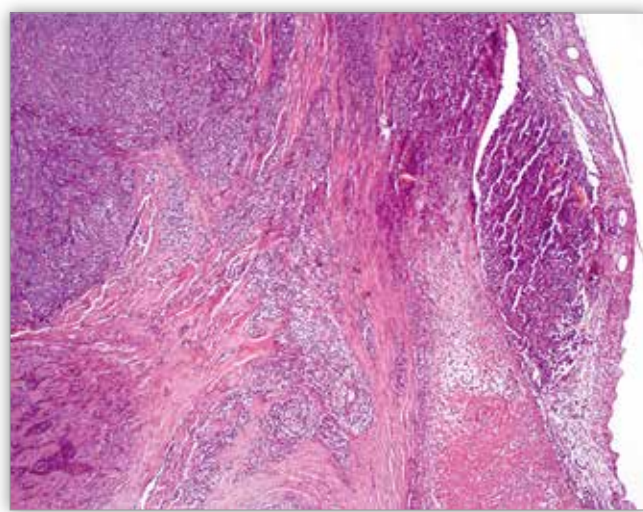
Ryc. 1. Komponenta nabłonkowatokomórkowa – naciekanie szczelin twardówki, zatory z komórek guza w naczyniach krwionośnych twardówki.

Fig. 1. Epithelioid component – infiltration of scleral fissures, embolic material from tumor’s cells in scleral vessels.



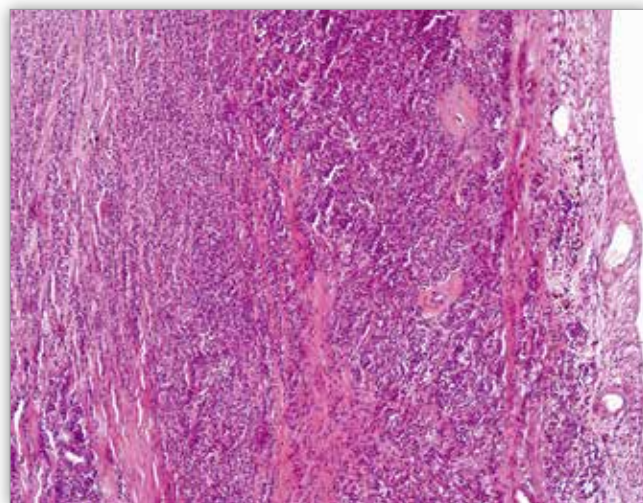
Ryc. 2. Komponenta wrzecionowatokomórkowa, naciekanie szczelin naczyniowych – mufka wokół naczyń krwionośnych.

Fig. 2. Spindle cells infiltration, vessels fissures infiltration – circumvascular muffs.



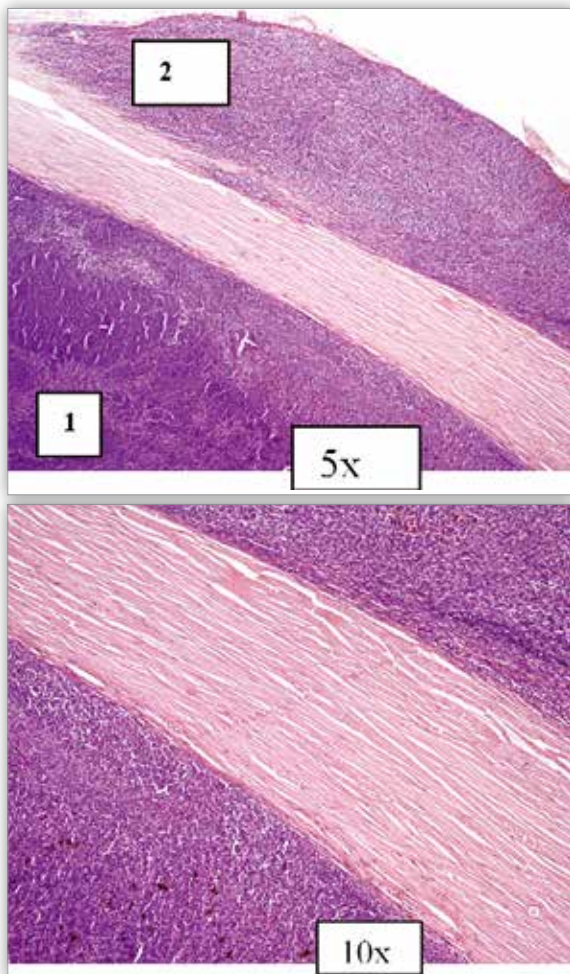
Ryc. 3. Czerniak nabłonkowatokomórkowy, naciekanie nerwu wzrokowego i osłonek nerwu wzrokowego oraz rozwarstwienie twardówki.

Fig. 3. Melanoma epithelioid, optic nerve, optic nerve sheaths infiltration and delaminated sclera.



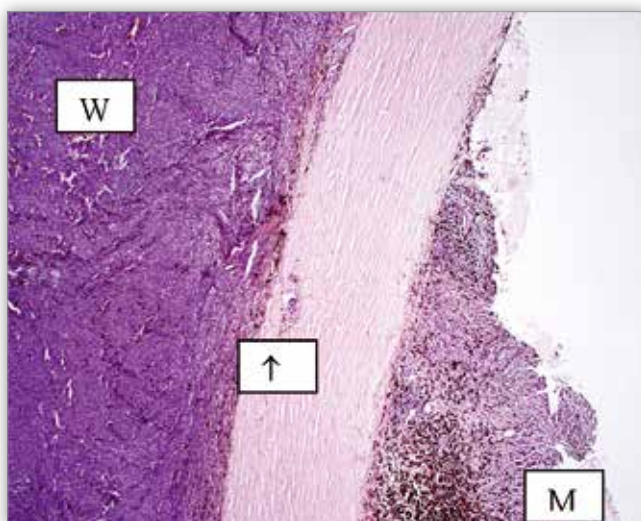
Ryc. 4. Komponenta nabłonkowatokomórkowa mieszanego czerniaka – rozwarstwienie twardówki na całej grubości przez nacieki nowotworowy.

Fig. 4. Epithelioid component of mixed cell uveal melanoma – scleral delamination (and full) all over thickness due to tumor infiltration.



Ryc. 5. Czerniak wrzecionowatokomórkowy (1) z naciekiem zewnątrzgałkowym (2), droga przetwardówkowego naciekania jest niewidoczna.

Fig. 5. Spindle cell uveal melanoma (1) with extraocular infiltration (2), the route of extrascleral extension is not visible.



Ryc. 6. Wrzecionowatokomórkowy czerniak wewnątrzgałkowy (W), niewidoczna droga naciekania, mieszany typ nacieku zewnątrzgałkowego (M), widoczne zatoki z komórek czerniaka w naczyniu krwionośnym twardówki (↑).

Fig. 6. Spindle cell intraocular melanoma (W), the route of scleral invasion is not visible, mixed type of extraocular melanoma extension (M), tumour cells embolic material in scleral blood vessels (↑).

W okresie obserwacji u 9 spośród 170 chorych (5,29%) podejrzewano wystąpienie w oczodole wznowy procesu nowotworowego w postaci guzków o wymiarach od 2,0 do 8,0 mm. U 7 spośród 9 ww. chorych pierwotny guz umiejscowiony był w naczyniówce (w tym 6 czerniaków typu mieszanego i 1 wrzecionowatokomórkowy), natomiast u 2 w ciele rzęskowym (typ mieszanym). U 7 chorych wycięto podejrzany o wznowę guzek wraz z marginesem niezmiennych tkanek, u 1 chorego wycięto guzek i zastosowano uzupełniającą brachyterapię, u 1 chorego (u którego nacieki były rozległe) wykonano egzenterację. Badanie histopatologiczne wykazało: obecność czerniaka błony naczyniowej u 6 osób (w tym u chorego, u którego wykonano egzenterację), obecność ziarniaka u 1 osoby, obecność tkanki włóknistej u 1 osoby i obecność krwaka u 1 osoby.

Omówienie

Czerniak błony naczyniowej jest złośliwym nowotworem, a obecność nacieku zewnątrzgałkowego zwiększa ryzyko przetworzenia nie tylko drogą krwi, ale również naczyń chłonnych. Występowanie nacieków zewnątrzgałkowych czerniaka błony naczyniowej ocenia się na 1–14,6%. U naszych chorych nacieki zewnątrzgałkowe w postaci guzka stwierdzono w 6,20% przypadków (w 71 spośród wszystkich 1144 wyluszczonej gałek ocznych). Fakt, że w grupie 71 chorych z guzkowym naciekiem zewnątrzgałkowym, potwierdzonym badaniem histopatologicznym, droga przetwardówkowego naciekania została uwidoczniona w tym badaniu w 92,96%, a u 5 chorych pomimo obecności guzka zewnątrzgałkowego nie stwierdzono przerwania ciągłości twardówki, świadczy o tym, że prawdopodobnie do wydostania się komórek nowotworowych w obręb tkanek oczodołu mogło dojść wokół naturalnych perforatorów, które nie zawsze udaje się znaleźć podczas badania histopatologicznego. Analiza histopatologiczna wyluszczonej gałki ocznej wykazała, że naciekanie zewnątrzgałkowe czerniaka naczyniówki i czerniaka ciała rzęskowego może odbywać się poprzez szczeliny twardówki, tj. w postaci mufek wokół kanałów wodnych i tętnic rzęskowych, oraz poprzez naciekanie twardówki na całej jej grubości, ponadto czerniak naczyniówki może naciekać n. II i jego pochewki. Podobne wyniki badań histologicznych przedstawiali Shields i Coupland, zwracając uwagę na naciekanie w miejscach naturalnych kanałów perforujących twardówkę, takich jak kanały wodne, żyły wirowate, tętnice rzęskowe oraz nerwy rzęskowe (8). Grubość nacieków w naszym materiale przekraczała 4,0 mm tylko u 2 chorych. Niektórzy autorzy uważają, że grubsze niż 4,0 mm nacieki mogą stanowić większe ryzyko uogólnionego rozsiewu nowotworu (11–14). Inni autorzy twierdzą, że wielkość nacieku nie wpływa istotnie na szanse przeżycia pacjenta (8). Niewątpliwie istotne znaczenie dla rozprzestrzeniania się nowotworu ma typ komórkowy czerniaka. Najbardziej niekorzystnym guzem, z tendencją do szybkiego wzrostu masy i naciekania sąsiadujących z nim struktur i naczyń krwionośnych, jest nabłonkowatokomórkowy czerniak błony naczyniowej (12, 13). Również niekorzystna rokowniczo jest postać mieszanego tego nowotworu, zawierająca oprócz mniej agresywnych komórek wrzecionowatych komórki nabłonkowe. W naszym materiale wykazano, że większość czerniaków miała typ mieszanego komórek, a tendencję do naciekania wzdłuż naturalnych szczelin wykazywały zarówno bardziej

agresywne komórki nabłonkowe, jak i komórki wrzecionowate czerniaków. Prawdopodobnie przyczynami tego zjawiska były łatwość formowania nacieku i wzrost w miejscach pozbawionych oporu zarówno komponenty guza bardziej agresywnej, jak i komponenty mniej agresywnej. Na uwagę zasługuje fakt, że komponenta zewnątrzgałkowa czerniaka prezentowała w niektórych przypadkach bardziej agresywny charakter niż wewnątrzgałkowa (typ mieszany *versus* wrzecionowatokomórkowy). Podobne spostrzeżenia znajdujemy w artykule Lake'a i wsp. omawiającym zmiany chromosomalne, które zachodzą w komórkach czerniaka z naciekiem zewnątrzgałkowym (9). Nadal nie ma standardów postępowania terapeutycznego w przypadku stwierdzenia obecności nacieków zewnątrzgałkowych czerniaka błony naczyniowej (11–16).

Podsumowując, można stwierdzić, że przetrwałowo nacieki zewnątrzgałkowe dokonują się przez naturalne kanały tętnic rzęskowych, żyły wirowate, kanały wodne i w wyniku warstwowego – pełnej grubości – naciekania twardówki; również zewnątrzgałkowo czerniak naczyńki może rozrastać się wzdłuż osłonek nerwu wzrokowego i naciekać nerw wzrokowy.

Piśmiennictwo:

1. Isager P., Ehlers N., Overgaard J.: *Prognostic factors for survival after enucleation for choroidal and ciliary body melanomas*. Acta Ophthalmol. Scand. 2004; 82: 509–516.
2. Pach J.M., Robertson D.M., Taney B.S.: *Prognostic factors in choroidal and Ciliary body melanomas with extrascleral extension*. Am. J. Ophthalmol. 1986; 101: 325–331.
3. Rennie I.G.: *Uveal melanoma; the past, the present and the future. The Ashton lecture*. Eye 1997; 11: 255–264.
4. COMS report No. 15: *Assesment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS)*. Arch. Ophthalmol. 2001; 119: 670–676.
5. Kersten R.C., Tse D.T., Anderson R.L.: *The role of orbital exenteration in choroidal melanoma with extrascleral extension*. Ophthalmology 1985; 92: 436–443.
6. COMS report No. 6: *Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS)*. Am. J. Ophthalmol. 1998; 1235: 745–766.
7. Bechrakis N.E., Weng Sehu K., Lee R., Damato B., Foerster M.H.: *Transformation of cell type in uveal melanomas*. Arch. Ophthalmol. 2000; 118: 1406–1412.
8. Coupland S.E., Campbell I., Damato B.: *Routes of extraocular extension of uveal melanoma: risk factors and influence on survival probability*. Ophthalmology 2008; 115: 1778–1785.
9. Lake S.L., Damato B.E., Dopierala J., Baudo M.M., Taktak AFG., Coupland S.E.: *Multiplex ligation-dependent probe amplification analysis of uveal melanoma with extraocular extension demonstrates heterogeneity of gross chromosomal abnormalities*. IOVS manuscript 2011; 52: 5559–5564
10. COMS report No. 8: *Clear cell differentiation in choroidal melanoma*. Arch. Ophthalmol. 1997; 115: 894–898.
11. Shamma H.F., Blodi F.C.: *Orbital extension of choroidal and ciliary body melanomas*. Arch. Ophthalmol. 1977; 95: 2002–2005.
12. Hykin P.G., McCartney A.C., Plowman P.N.: *Postenucleation orbital radiotherapy for the treatment of malignant melanoma of the choroid with extrascleral extension*. Br. J. Ophthalmol. 1990; 74: 36–39.
13. Gunduz K., Shields C.L., Shields J.A.: *Plaque radiotherapy for management of ciliary body and choroidal melanoma with extraocular extension*. Am. J. Ophthalmol. 2000; 130: 97–102.
14. Romanowska B., Żygulska-Mach H., Księżyk M.: *Szansa przeżycia osób młodych leczonych zachowawczo z powodu czerniaka naczyńki*. Klin. Oczna 1998; 100, 211–216.
15. Mirkiewicz-Sieradzka B., Żygulska-Mach H., Romanowska B., Bryk J., Heitzman J., Księżyk M.: *Próba naświetlania oczodołu po usunięciu oka z czerniakiem naczyńki. Część I*. Klin. Oczna 1999; 101: 287–290.
16. Bellmann C., Lumbroso-Le Rouic L., Levy C., Plancher C., Den-dale R., Saastre-Garau X., Asselain B., Desjardins L.: *Uveal melanoma: management and outcome of patients with extraocular spread*. Br. J. Ophthalmol. 2010; 94: 569–574.

Praca wpłynęła do Redakcji 19.11.2012 r. (1415)
Zakwalifikowano do druku 20.04.2013 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon
Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Katedry
Okulistyki Uniwersytetu Jagiellońskiego
31-501 Kraków
ul. Kopernika 38
e-mail: romanowskadixonbozena1@gmail.com