

W pracy przedstawiono przypadek 67-letniego chorego z czerniakiem złośliwym jamy nosowej i zatok przynosowych. Zwrócono uwagę na rzadkie występowanie tego nowotworu w tym rejonie oraz jego leczenie.

Słowa kluczowe: czerniak złośliwy, jama nosowa i zatoki przynosowe.

The paper presents a case of a 67 year old patient with a melanoma malignum of the nasal cavity and paranasal sinuses. Attention has been drawn to the rare occurrence of this neoplasma in this area as well as its treatment.

Key words: melanoma malignum, nasal cavity and paranasal sinuses.

# Czerniak złośliwy jamy nosowej i zatok przynosowych

*Melanoma malignum of nasal cavity and paranasal sinuses*

Elżbieta Nazim-Zygadło, Jan Kochanowicz

Kliniczny Oddział Laryngologii 5. Wojskowego Szpitala Klinicznego w Krakowie

## WSTĘP

Czerniak złośliwy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek barwnikowych (melanocytów) występujących głównie u osób rasy białej. Może się rozwijać wszędzie tam, gdzie obecne są melanocyty, tzn. w skórze, gałce ocznej, błonach śluzowych, oponach miękkich. Najgroźniejszym aspektem czerniaka złośliwego są przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych lub odległych narządów, często obecne już w chwili rozpoznania.

W przypadku czerniaka zlokalizowanego w owłosionej skórze głowy, błonach śluzowych, w skórze dłoni lub stóp rokowanie jest niepomyślne ze względu na wczesne występowanie przerzutów. Badania epidemiologiczne w populacji białej wskazują na stały wzrost zachorowań na czerniaka złośliwego. Aktualnie jest on na 15. miejscu najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce [6, 12]. Jest przyczyną ponad 75 proc. zgonów na nowotwory złośliwe skóry. Liczba przypadków śmiertelnych wzrasta zwłaszcza wśród mężczyzn, uwarunkowane jest to mniej korzystną lokalizacją guzów w obrębie tułowia. Zagrożenie zachorowania w populacji czarnej jest 13-krotnie mniejsze w porównaniu z populacją białą. Guzy lokalizują się u niej głównie na stopach i dłoniach, błonach śluzowych oraz podpaźnokciowo.

Przyczyna czerniaka nie została jednoznacznie określona. Ustalono, że istnieje ścisły związek pomiędzy zapadalnością na ten nowotwór a ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe (UV). Najnowsze badania sugerują, że promieniowanie UVB obniża w melanocytach *in vivo* i *in vitro* poziom białka pRb (*retinoblastoma protein*). Proteina ta ma istotne znaczenie w przejściu z fazy G1 do S cyklu komórkowego, a spadek ekspresji genu kodującego białko pRb związany jest z kancerogenezą. Istnieje również niewielka liczba przypadków uwarunkowanych genetycznie. Rodzinne występowanie czerniaka potwierdza się u ok. 10-15 proc. chorych. Ostatnio udało się metodą transgenową na modelu mysim wywołać czerniaki doświadczalne wszczepiając melanocytom wirus SV-40. Jest to model

eksperymentalny i znaczenie *czerniaka wirusowego* dla człowieka jest dyskusyjne. Jako kolejną z przyczyn określono gen MC1R odpowiedzialny za produkcję melaniny. W przypadku uszkodzenia lub zaburzenia funkcji tego genu zabezpieczenie skóry przed szkodliwością promieniowania ultrafioletowego jest mniej efektywne [12].

W czerniaku złośliwym zachodzą zmiany w obrębie chromosomów 1, 6, 7, 9, 10, 11. Komórki czerniaka wydzielają: TGF  $\alpha$  i  $\beta$ , FGF, FGF-5 (czynniki wzrostu) oraz cytokiny (IL-1, IL-2, IL-8, TGF-beta2, TNF-alfa, GCSF).

W obrazie patoklinicznym rozróżniamy 4 postacie czerniaka złośliwego:

- 1) SSM – czerniak szerzący się powierzchownie (*superficial spreading melanoma*) stanowiący ok. 70 proc. wszystkich czerniaków,
- 2) NM – postać guza (*nodular melanoma*) stanowi ok. 15 proc.,
- 3) ALM – postać akralna (*acral lentiginous melanoma*) – ok. 10 proc. czerniaków złośliwych,
- 4) LMM – czerniak rozwijający się na podłożu plamy Hutchinsona (*lentigo maligna melanoma*) – stanowi 5 proc. przypadków [6].

## OPIS PRZYPADKU

Pacjent J.U., lat 67, nr historii choroby 7628/98, przyjęty do Klinicznego Oddziału Laryngologii 5. Wojskowego Szpitala Klinicznego w Krakowie 2 listopada 1998 r. z powodu stopniowo narastającej, jednostronnej trudności w oddychaniu przez nos.

W przedmiotowym badaniu laryngologicznym stwierdzono obecność polipa małżowiny nosowej dolnej prawej z towarzyszącym obrzękiem błony śluzowej. Poza tym narządy ORL bez zmian patologicznych. W wywiadzie udar mózgu przebyty 8 lat wcześniej z następczym niedowładem lewostronnym kończyny górnej i dolnej oraz nadciśnienie tętnicze. RTG płuc i wyniki rutynowych badań laboratoryjnych krwi i moczu w normie. Dnia 5 listopada 1998 r., w znieczuleniu miejscowym usunięto guz z prawego przewodu nosowego i przesłano

do badania histopatologicznego. Przebieg pooperacyjny bez powikłań. Pacjent wypisany w stanie ogólnym i miejscowym dobrym. Wynik histopatologiczny nr 6375/98<sup>1</sup>: w otrzymanych fragmentach tkankowych obecny naciek *malignant melanoma (nodular type)*. W pokrywającym wycinki nabłonku wielowarstwowym płaskim widoczne ogniskowo zmiany typu *znamienia pagetoidalnego*. Usunięty guz z marginesem zdrowych tkanek. Pacjent konsultowany onkologicznie z zaleceniem okresowej kontroli ORL oraz ze względu na radykalność zabiegu nie zlecono leczenia uzupełniającego.

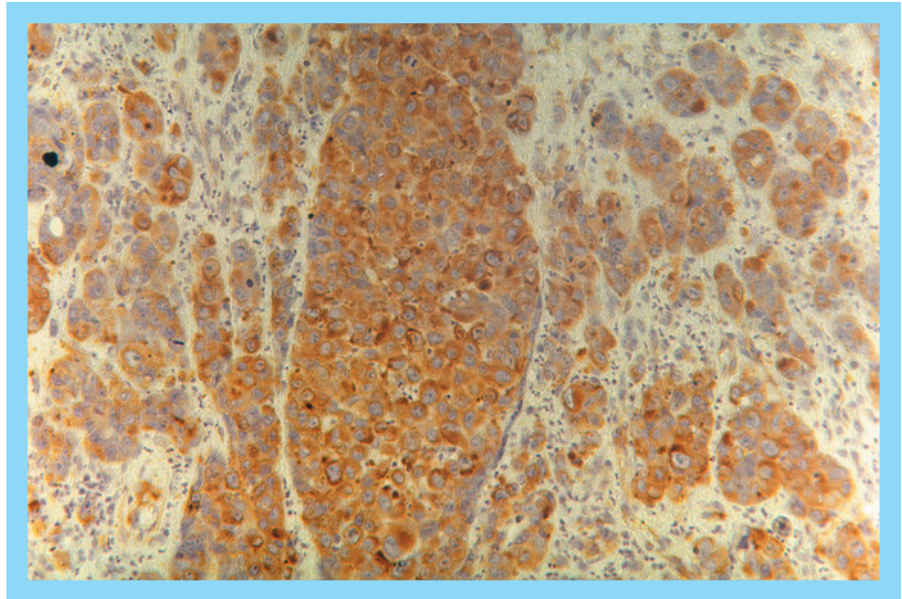
Ponownie pacjent zgłosił się na oddział laryngologii po 2 latach, historia choroby nr 10358, ze względu na pogorszenie drożności przewodów nosowych z towarzyszącymi krwawieniami. W badaniu wziernikowym stwierdzono obecność uszypułowanego guza wyrastającego z okolicy małżowiny nosowej dolnej prawej oraz kalafiorowatego przerostu małżowiny nosowej dolnej lewej i błony śluzowej przedsionka nosa.

Węzły chłonne obwodowe niepowiększone. Rutynowe badania laboratoryjne oraz USG jamy brzusznej w granicach normy. W wykonanym badaniu KT głowy, nr 1418, przed i po kontrastowaniu uwidoczniło w prawej półkuli w płacie skroniowym i ciemieniowym rozległy obszar hipodensyjny o współczynniku pochłaniania 13 jH, nie ulegający wzmocnieniu kontrastowemu. Pozostałe struktury mózgu i móżdżku bez zmian ogniskowych. W badanych zatokach przynosowych widoczny przerost błony śluzowej w lewej zatoce szczękowej oraz masywny przerost śluzówki w jamie nosa. Po stronie prawej w obrębie kikuta lewej małżowiny nosowej dolnej widoczny owalny obszar hiperdensyjny wzmocniający się po podaniu kontrastu. Struktury kostne nosa i zatok szczękowych zmian nie wykazują. 5 listopada 2000 r. wykonano: *Conchotomia inf. ad sin. Excisio tumoris vestibuli nasi ad dex.* Wynik histopatologiczny nr 4772/99<sup>2</sup>:

- ▶ muszla nosowa dolna prawa – w jednym z fragmentów muszli naciek czerniaka. Ponadto obfite, luźno leżące fragmenty utkania *melanoma*;
- ▶ guz przedsionka nosa po stronie lewej – drobny fragment chrząstki i skóry bez nacieku nowotworowego, luźno leżący strzęp czerniaka oraz guz o średnicy ok. 1,5 cm, odpowiadający utkaniu czerniaka. Ze względu na półfragmentowanie obu materiałów ocena doszczętności zabiegu operacyjnego nie jest możliwa. Konsultowany onkologicznie w CSK WAM ze zleceniem radykalizacji zabiegu.

W grudniu 2000 r. wykonano reoperację – operacja modo Denker. Przebieg pooperacyjny bez powikłań. Wynik hist.-pat. nr 5143/99<sup>3</sup>:

- ▶ tkanki miękkie przedsionka jamy ustnej – fragment skóry wraz z tkanką podskórną



Fot. Reakcja barwna na obecność HMB-45 w cytoplazmie komórek czerniaka złośliwego

oraz leżącą pod nią tkanką mięśniową szkieletową i utkaniem chrząstki z ogniskami przewlekłego nacieku zapalnego, nieswoistego ziarniny oraz (w jednym z wycinków) ogniskiem nacieku czerniaka złośliwego,

- ▶ przednia ściana zatoki szczękowej prawej i otwór gruszkowy – fragmenty tkanki kostnej wolne od utkania atypowego,
- ▶ część ściany dolnej prawego przewodu nosowego – fragmenty tkanki łącznej włóknistej z pojedynczymi strukturami gruczołowymi błony śluzowej nosa,
- ▶ małżowina nosowa dolna prawa – polipowatego kształtu fragmenty błony śluzowej nosa w części odpowiadającej polipowi włóknisto-naczyniowo-gruczołowemu,
- ▶ ściana boczna nosa strona prawa – fragmenty bogato unaczynionej błony śluzowej nosa wraz z podścieliskiem łącznotkankowym, wolne od nacieku atypowego,
- ▶ okolica otworu gruszkowatego i część przednia bocznej ściany nosa po stronie lewej – fragmenty tkanki kostnej w części z naciekiem czerniaka złośliwego,
- ▶ błona śluzowa bocznej ściany nosa po stronie lewej – fragmenty błony śluzowej nosa z naciekiem czerniaka złośliwego,
- ▶ błona śluzowa dna jamy nosa po stronie lewej – fragmenty błony śluzowej nosa wraz z podścieliskiem łącznotkankowym wolne od utkania atypowego.

Chorego skierowano do Kliniki Onkologii Centralnego Szpitala Klinicznego WAM w Warszawie<sup>4</sup>. W styczniu 2001 r. rozpoczęto chemioterapię paliatywną połączoną z immunoterapią. Pacjent otrzymał Dakabazyne (DTIC) 1 400 mg w pierwszym dniu i Cisplatinę 80 mg dnia pierwszego i drugiego. Trzeciego dnia terapii podano 9 mln j. Interferonu (IFN) z zaleceniem kontynuowania tego leczenia 3 razy w tyg. pomiędzy seriami chemioterapii (dawka IFN jw.). Kolejne serie chemioterapii co 4 tyg. (3 kursy). Tolerancja leczenia dobra. Obserwowano trombocytopenię wymagającą podania Fenicortu.

## OMÓWIENIE

Czerniak złośliwy błon śluzowych występuje rzadko, jest nowotworem o złym rokowaniu. Pierwotna lokalizacja w obrębie błon śluzowych stanowi 0,5–2 proc. wszystkich przypadków czerniaka złośliwego. Spośród wszystkich nowotworów złośliwych zlokalizowanych w jamie nosowej i zatokach przynosowych, czerniaka rozpoznaje się w 3,5–7 proc. przypadków [10, 11]. Umieszczenie w obrębie jamy nosowej obejmuje jej ścianę boczną, najczęściej między środkową i górną małżowiną oraz w części przedniej przegrody nosa. Związane jest to ze zwiększoną ilością melaniny w wymienionych okolicach. Trudności diagnostycznych mogą przysparzać przypadki czerniaka złośliwego bezbarwnikowego. Ta postać czerniaka, która pozbawiona jest melaniny, stanowi ok. 10 proc. wszystkich czerniaków [10]. Choroba dotyczy głównie osób w 6.–7. dekadzie życia. W trakcie diagnostyki patomorfologicznej często zachodzi potrzeba wykonania dodatkowo badań immunohistochemicznych (HMB 45), ułatwiających jednoznaczne postawienie rozpoznania. U większości chorych dochodzi do jednostronnego upośledzenia drożności nosa i krwawień, rzadziej pojawia się ból i obrzęk nosa. Guz może przypominać polip łatwo krwawiący przy dotyku. Przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych stwierdza się u ok. 20 proc. chorych, a do płuc u ok. 4 proc.

Metodą leczenia z wyboru jest chirurgiczne, radykalne wycięcie ogniska pierwotnego i powiększonych okolicznych węzłów chłonnych. Większość chirurgów nie stosuje elektywnego, tj. profilaktycznego wycięcia okolicznych węzłów chłonnych, klinicznie niepodejrzanych [4, 6]. Chemioterapia jako leczenie wspomagające jest mało efektywna. Za najbardziej skuteczny lek uważana jest dakarbazyna. Chemioterapia wielolekowa nie daje wyraźnych korzyści. W przypadkach bardziej zaawansowanego

czerniaka istnieją przesłanki kliniczne do zastosowania w leczeniu immunochemioterapii. Podawanie interferonów *alfa 2a* i *2b* ma na celu podtrzymanie remisji.

Radioterapia może być stosowana w pojedynczych przypadkach o typie plam soczewicowych oraz paliatywnym leczeniu przerzutów do mózgu lub w leczeniu miejscowej wznowy.

Niska skuteczność klasycznych metod leczenia spowodowała, że w ostatnich latach podejmowane są próby nowych metod leczenia, np.:

- ▶ stosowanie czynników zmieniających odpowiedź biologiczną organizmu, jak interferon, interleukiny,
- ▶ immunoterapia przystosowawcza – wykorzystuje aktywowane limfokinami komórki K (LAK),
- ▶ stosowanie przeciwciał monoklonalnych,
- ▶ leczenie hormonalne tamoksifenem, dietylostilbestrolem oraz hormonem pobudzającym melanocyty MSH,
- ▶ użycie prekursorów melaniny, jak lewodopa i dopamina [4, 6, 7, 9].

Istnieją też pierwsze doniesienia o stosowaniu tzw. NST, czyli *allogenic non-myeloablative stem cell transplantation*. Chorzy po leczeniu czerniaka złośliwego powinni być poddawani regularnym badaniom kontrolnym. Długotrwała opieka jest konieczna dla wykrycia wznowy lub nowych ognisk nowotworu.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Ballantyne AJ. *Malignant melanoma of the skin of the head and neck*. Am J Surg 1970; 120: 425.
2. Byers RM. *Czerniak głowy i szyi*. Med. Praktyczna 1992; 9: 58.
3. Fruba J, Osuch-Wójcikiewicz E. *Czerniaki złośliwe głowy i szyi*. Otolaryngologia Pol 1994; 48: 417.
4. Gluckam J, Gullane P, Johnson J. *Praktyczne postępowanie w guzach głowy i szyi*. PZWL W-wa 1996; 206.
5. Gniazdowski R, Domaniewski J. *O czerniakach jam nosa*. Otolaryngologia Pol 1965; 19: 543.
6. Hossfeld DK, Sherman CD, Bosch FX. *Podręczniki onkologii klinicznej* 1994; 209.
7. Krzeski A, Janczewski G. *Choroby nosa i zatok przynosowych* 1997; 312.
8. Kuś J, Fedorowicz M, Zembrzuska J. *Czerniak błon śluzowych głowy i szyi*. Otolaryngologia Pol 1994; 48 supl., 16: 284.
9. *Ogólne wytyczne American Academy of Dermatology dotyczące postępowania z chorymi na czerniaka złośliwego skóry*, 1994; 638.
10. Namysłowski G, Nowińska E, Lange D, Nikiel B. *Przypadek bezbarwnikowego czerniaka złośliwego jamy nosowej i zatok przynosowych*. Otolaryngologia Pol 1996; 1: 91.
11. Sekuła J, Dobroś W. *Czerniaki błony śluzowej jamy nosa w materiale Krakowskiej Kliniki Otolaryngologii*. Otolaryngologia Pol 1989; 43: 349.
12. Włodarkiewicz A. *Dermatologia – Nowości* 1999; 14: 4.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. med. **Elżbieta Nazim-Zgadło**  
 Kliniczny Oddział Laryngologii  
 5. Wojskowego Szpitala Klinicznego  
 z Polikliniką SP ZOZ  
 ul. Wrocławska 103  
 30-901 Kraków

<sup>1</sup> Zakład Patomorfologii 5. WSzK w Krakowie, kierownik ppłk lek. med. K. Czajęcki

<sup>2</sup> Zakład Patomorfologii 5. WSzK w Krakowie, kierownik ppłk lek. med. K. Czajęcki

<sup>3</sup> Zakład Patomorfologii 5. WSzK w Krakowie, kierownik ppłk lek. med. K. Czajęcki

<sup>4</sup> kierownik Kliniki:

ptk prof. dr hab. n. med. C. Szczylik,  
 lekarz prowadzący: P. Langiewicz