

Przedstawiamy przypadek pacjenta leczonego z powodu czerniaka skóry okolicy łędźwiowej w II stopniu zaawansowania klinicznego. Podczas trwania choroby nastąpiła wznowa miejscowa oraz przerzuty do płuc i mózgu. Pacjent przeżył 9 lat od rozpoznania czerniaka, 5 lat od usunięcia przerzutów do płuc i 4 lata od usunięcia przerzutów do mózgu. Aktualnie nie stwierdza się objawów choroby i pacjent jest pod ścisłą kontrolą ambulatoryjną.

Chirurgiczne leczenie odległych przerzutów jest bezpieczną metodą diagnostyczną i leczniczą, związaną z małą śmiertelnością i pozwalającą na wydłużenie czasu przeżycia. Wyniki badań retrospektywnych dowodzą, że takie leczenie jest wskazane również w zaawansowanym czerniaku. Pacjenci z korzystnymi czynnikami rokowniczymi po weryfikacji powinni być odpowiednio kwalifikowani do radykalnego leczenia przerzutów.

Słowa kluczowe: czerniak, przerzuty do płuc, leczenie chirurgiczne.

Chirurgiczne leczenie przerzutów do odległych narządów w przebiegu czerniaka – opis przypadku

Surgical treatment of distant metastases of melanoma – a case report

Witold Kycler, Piotr Łaski, Marek Porzegowski, Marek Teresiak

II Oddział Chirurgii Onkologicznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Wstęp

Jednym z najważniejszych problemów współczesnej chirurgii onkologicznej jest leczenie zaawansowanej postaci nowotworów złośliwych. Możliwości skutecznego leczenia ogniska pierwotnego zostały w pewnym zakresie wyczerpane, osiągając granice maksymalnych korzyści dla pacjenta. Pojawienie się przerzutów odległych w znacznym procencie przypadków przesądza o losie chorego. Mechanizm powstawania przerzutów nie jest zjawiskiem do końca poznany, ale znane kolejne etapy prowadzą w konsekwencji do uszkodzenia zajętych narządów i powstawania kolejnych przerzutów. Na podstawie wyników badań wielu autorów wiemy, że wyniki leczenia pacjentów z przerzutem do płuc są bardzo zachęcające [1, 2]. Przeżycia 5-letnie mogą wynosić nawet 50 proc. Czerniak należy jednak do bardzo trudnych w leczeniu nowotworów złośliwych w IV stopniu zaawansowania. Brak skutecznych metod leczenia systemowego, przedłużających życie chorych, ogranicza nasze możliwości. Mediana przeżycia w IV stopniu zaawansowania wynosi 9 mies. i tylko 5 proc. chorych przeżywa 5 lat [3, 4]. Prowadzone są intensywne badania nowych metod leczenia i leków, w tym również próby terapii genowych. Obecnie jednak leczenie chirurgiczne pozostaje metodą z wyboru [2, 5], a leczenie systemowe powinno być zastosowane po wykluczeniu możliwości leczenia operacyjnego przerzutów.

W przedstawionej pracy opisaliśmy wieloletni przebieg leczenia pacjenta z czerniakiem skóry, u którego z dobrym rezultatem usunięto przerzuty czerniaka do płuc oraz do mózgu.

Opis przypadku

Pacjent, lat 46, zgłosił się do Poradni Chirurgicznej w Ostrowie w 1996 r. z powodu powiększającej się, sączącej zmiany barwnikowej o średnicy 1,5 cm na skórze pleców w okolicy łędźwiowej. Po jej wycięciu 25.11.1996 r. stwierdzono w badaniu histopatologicznym (badanie nr 95099, po konsultacji z Zakładem Patomorfologii Akademii Medycznej w Poznaniu) *melanoma malignum amelanoticum nodulare exulcerans*. Stopień naciekania warstw skóry wg Clarka II, głębokość naciekania w mm wg Breslow – 3 mm. Zmiana została usunięta z marginesem zdrowych tkanek. Klinicznie nie stwierdzano powiększonych węzłów chłonnych. W wykonanych badaniach RTG klatki piersiowej oraz USG jamy brzusznej nie stwierdzono zmian podejrzanych o obecność przerzutów i zastosowane leczenie chirurgiczne po konsultacji w Poradni Onkologicznej w Poznaniu uznano za wystarczające. Pacjent został skierowany do szczegółowej obserwacji w Rejonowej Poradni Chirurgicznej. W trakcie 3,5-letniej obserwacji nie stwierdzano żadnych miejscowych ani ogólnych objawów czerniaka. W maju 2000 r. usunięto w okolicy blizny guz o średni-

We report the case of a patient initially and continually treated with surgery for stage IIB melanoma involving the skin in the lumbar region. We observed local recurrence and distal metastases in the lungs and in the brain. Our patient has survived without relapse for 9 years after the initial diagnosis, 5 years after the pulmonary tumor excision, 4 years after the last cerebral metastatic tumor excision. The patient has been further observed as an ambulatory treated outpatient. Till now we have not observed a metastatic disease.

Surgical resection of distant metastasis is a treatment and diagnostic procedures associated with low mortality and good survival. The results of many retrospective studies demonstrate the benefit of surgical resection for advanced-stage melanoma. Patients with good prognostic features, carefully selected should be considered for curative resection regardless of the location of the disease.

Key words: melanoma, lung metastasis, surgical treatment.

cy 2–3 cm z towarzyszącym naciekiem zapalnym. W badaniu histopatologicznym stwierdzono wznowę czerniaka. Pacjent po konsultacji w Poradni Chirurgii Onkologicznej w Poznaniu został zakwalifikowany do wycięcia blizny pooperacyjnej. W stanie ogólnym dobrym został przyjęty na II Oddział Chirurgii Onkologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu w lipcu 2000 r. Blizna w okolicy łędźwiowej wygoiła się prawidłowo, nie stwierdzono powiększenia węzłów chłonnych. W wykonanym dodatkowo badaniu rentgenowskim klatki piersiowej zaobserwowano zmianę o charakterze pojedynczego przerzutu do płuc. W dolnym płacie płuca prawego obwodowo widoczny był pojedynczy, okrągły cień średnicy ok. 8 mm. Poza tym nie stwierdzono innych zmian ogniskowych. Ultrasonograficzny obraz jamy brzusznej był prawidłowy. 6.07.2000 r. wycięto bliznę pooperacyjną. Okres pooperacyjny przebiegał prawidłowo, bez powikłań. Pacjent został wypisany w 4. dobie po operacji do domu. W badaniu histopatologicznym (nr G-10887/00) nie stwierdzono zmian nowotworowych. Ustalono termin badania tomograficznego klatki piersiowej i wyznaczono termin ponownego przyjęcia na oddział za 2 mies. w celu usunięcia podejrzonej o przerzut czerniaka zmiany płuca. W wykonanym badaniu tomograficznym stwierdzono: w płucu prawym w segmencie 5 lity guzek średnicy 10 mm. Drugi guzek o średnicy 10 mm widoczny był na pograniczu segmentu 3 i 4. Trzeci lity guzek o średnicy 15 mm znajdował się w płacie dolnym prawym w segmencie 9. W płucu lewym nie stwierdzono zmian ogniskowych. 21.09.2000 r. pacjent ponownie został przyjęty na II Oddział Chirurgii Onkologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu. W laboratoryjnych badaniach uzupełniających i ponownie wykonanym USG jamy brzusznej nie stwierdzono zmian. Po uzyskaniu zgody na operację u pacjenta wykonano prawostronną torakotomię i klinowo wycięto 3 ogniska o charakterze przerzutów płuca prawego. Podczas zabiegu stwierdzono guz w środkowym płacie płuca prawego oraz 2 różne guzy o średnicy ok. 1 cm każdy w płacie dolnym. Przebieg pooperacyjny był prawidłowy bez powikłań. Pacjent w 6. dobie po operacji został wypisany do domu.

W badaniu histopatologicznym (nr G-16180-3) stwierdzono: 1) guz płata środkowego płuca prawego: *infiltratio neoplasmatica pulmonis – neoplasma malignum epithelioides metastaticum*. Minimalny margines tkanek prawidłowych wynosił nie więcej niż 0,5 mm. Zwrócono uwagę na obecność pojedynczych komórek nowotworowych w otaczającym mięszu; 2) guz i jego łóżę z płata dolnego płuca prawego: *infiltratio neoplasmatica – melanoma malignum metastaticum. Cellulae neoplasmaticae In lumine alveolarum*; 3) *infiltratio neoplasmatica pulmonis et pleurae melanoma malignum metastaticum*. Pacjent został skierowany do kontroli w Poradni Chirurgii Onkologicznej II. Na kontrolnych zdjęciach rentgenowskich klatki piersiowej zmiany pooperacyjne prawie całkowicie się resorbowały i nie stwierdzano zmian ogniskowych w płucach. W maju 2001 r. pacjent zgłosił się z powodu bólów i zawrotów głowy. 11.06.2001 r. wykonano tomografię komputerową głowy. Stwierdzono w lewym płacie potylicznym ognisko izodensyjne o średnicy 3,5 cm oraz na pograniczu płata ciemieniowego i potylicznego po stronie prawej niejednorodne ognisko o wymiarach 5 x 3,5 cm. Zmiany te, otoczone szerokim palczastym obrzękiem z ogniskami niewielkiego krwawienia, ulegały brzeżnemu wzmocnieniu kontrastowemu po podaniu środka kontrastowego. Układ komorowy po stronie prawej był uciśnięty. W lipcu 2001 r. pacjent został przyjęty do Kliniki Neurochirurgii. 2.07.2001 r. wykonano kraniotomię potyliczno-ciemieniową prawostronną i radykalnie wycięto guz pogranicza płata ciemieniowego i potylicznego oraz wykonano kraniotomię potyliczną lewostronną usuwając guz lewego płata potylicznego.

Przebieg pooperacyjny był prawidłowy. W histopatologicznych badaniach pooperacyjnych stwierdzono 2 guzy o charakterze przerzutów czerniaka. Pacjent został ponownie skierowany do kontroli w II Poradni Chirurgii Onkologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii. Podczas ostatniej wizyty kontrolnej w listopadzie 2005 r. nie stwierdzono zarówno w badaniu klinicznym, jak i w ba-

daniach dodatkowych żadnych objawów czerniaka. Pacjent w stanie ogólnym bardzo dobrym pozostaje nadal pod kontrolą Poradni Chirurgii Onkologicznej II Wielkopolskiego Centrum Onkologii.

Omówienie

Opisany przez nas przypadek wieloletniego przeżycia pacjenta chorego na czerniaka skóry po usunięciu wznowy miejscowej, przerzutów do płuca oraz do mózgu jest przykładem na skuteczne wykorzystanie chirurgicznych metod leczenia zaawansowanej postaci czerniaka [4]. Przewaga leczenia operacyjnego nad leczeniem zachowawczym, szczególnie w grupie pacjentów z izolowanymi przerzutami, zgodnie z aktualną wiedzą jest oczywista [4, 5]. W przypadku nowotworów niewrażliwych na leczenie cytostatykami, z brakiem możliwości leczenia systemowego, alternatywą jest jedynie leczenie operacyjne. Wśród innych nowotworów jedynie w przypadku raku piersi, wg niektórych autorów [6] nie stwierdza się różnic w czasie przeżycia między pacjentkami, u których stosowano leczenie adjuwantowe z zastosowaniem nowoczesnej hormono- i chemioterapii po radykalnej i nieradykalnej operacji przerzutu do płuc. W dostępnej literaturze brak jest większych opracowań dotyczących operacyjnego leczenia przerzutów czerniaka. Najczęściej są to opisy przypadków [7]. Wg Pastorino i wsp. [1] czas przeżycia pacjentów po usunięciu przerzutu czerniaka do płuc w porównaniu z innymi nowotworami (zarodkowymi, rakami oraz mięsakami) jest najkrótszy. Dlatego ww. autorzy uważają, że należy poszukiwać czynników prognostycznych, umożliwiających zastosowanie agresywnych metod leczenia przerzutów u pacjentów, u których płuca są jedynym miejscem przerzutów i radykalna operacja będzie głównym czynnikiem przedłużającym życie. Udokumentowano dłuższy czas przeżycia pacjentów z czerniakiem po chirurgicznym usunięciu pojedynczego przerzutu odległego do płuca [5, 8]. Do badanych kryteriów kwalifikacyjnych należą również: stopień zaawansowania ogniska pierwotnego, stan węzłów chłonnych, liczba zmian przerzutowych oraz czas do podwojenia wielkości przerzutu, jedna strona lokalizacji przerzutów [4, 5].

Niewielu pacjentów spełnia kryteria kwalifikujące ich do radykalnej operacji przerzutu. Najczęstszym powodem dyskwalifikacji jest ujawnienie przerzutów o innych lokalizacjach. Jedyna możliwość skutecznego leczenia operacyjnego to wczesne wykrycie ogniska przerzutowego poprzez intensywne monitorowanie tych pacjentów w okresie pooperacyjnym. W tych przypadkach jednak nie wiadomo z pewnością, czy mamy do czynienia z izolowanym przerzutem, czy jest to pierwszy symptom rozsianej choroby nowotworowej. Nasuwa się więc pytanie czy wykrycie ogniska lub ognisk mikroprzerzutów jest sygnałem do zaniechania usunięcia mierzalnego, resekcyjnego przerzutu? Podobny problem związany jest z depozytami komórkowymi wykrywanymi w wartowniczych węzłach chłonnych. Trwa dyskusja, czy pacjentów z takimi zmianami kwalifikować do radykalnego wycięcia regionalnych węzłów chłonnych czy przestać na ich obserwacji.

Dostępne badania obrazowe są obecnie niewystarczające do wykrywania mikroprzerzutów czerniaka. Prowadzone prace nad markerami oznaczanymi w krwi obwodowej

mogą w przyszłości umożliwić wczesne i proste wykrycie nawrotu czerniaka podczas pooperacyjnej obserwacji chorych. Przykładem mogą być spostrzeżenia Hoon i wsp. [9], którzy badali antygeny czerniaka w surowicy krwi (tyrozy-naza, p97, MUC-18 i MAGE-3) za pomocą techniki RT-PCR. Wykazali statystycznie znamiennej zależność pomiędzy liczbą wykrywanych markerów a stanem zaawansowania klinicznego czerniaka, wykazując przydatność oznaczania tych antygenów w monitorowaniu leczenia. Jednym z markerów najczęściej wykorzystywanych w monitorowaniu leczenia czerniaka jest białko S-100, jego wartość diagnostyczna została opisana m.in. przez Kaskel i wsp. [10].

W opisanym przez nas przypadku, po usunięciu 3 przerzutów z płuca prawego musiały pozostać rezydujące komórki czerniaka, które utworzyły kolejne ognisko przerzutowe w mózgu. Brak możliwości ich wykrycia nie zmienił decyzji o operacji. Teraz już wiemy, że kolejna operacja usunięcia przerzutu była dla chorego nie tylko konieczna ze względu na objawy neurologiczne, ale również korzystna dla czasu przeżycia i wyniku leczenia.

Jednym z najważniejszych czynników prognostycznych wpływających na czas przeżycia chorych jest czas wolny od choroby (*disease-free interval* – DFI). Im czas liczony od operacji ogniska pierwotnego do momentu pojawienia się przerzutu jest dłuższy, tym wyniki leczenia mierzone czasem przeżycia są lepsze. W opisanym przez nas przypadku DFI wyniosło 33 mies. Dla całej grupy leczonych operacyjnie przerzutów do płuc najczęściej podaje się rokowniczo korzystną granicę 36 mies. W przypadku pacjenta z czerniakiem dla DFI > 36 mies. i stwierdzenia pojedynczego operacyjnego przerzutu oczekiwany czas 5-letniego przeżycia przekracza 29 proc. Opisany przez nas pacjent znajdował się blisko takiego przedziału.

Pozostaje jeszcze pytanie: jak długo powinniśmy czekać, przy braku innych dostępnych metod diagnostycznych, na potwierdzenie, że w badaniach dodatkowych nie pojawią się nowe ogniska przerzutowe dyskwalifikujące operowanie pacjenta. Brak aktualnie danych mogących wyznaczyć nam algorytm postępowania. Decyzja i ocena jest indywidualna. W naszym przypadku pacjent od wykrycia przerzutu oczekiwał 2 mies. na operację. Po tym czasie ponownie oceniono w badaniach obrazowych obecność ewentualnych innych ognisk przerzutowych. Tsao i wsp. [11] ocenili wartość wczesnej diagnostyki bezobjawowych przerzutów czerniaka do płuc. Wykrycie bezobjawowego przerzutu nie poprawiło wyników leczenia w tej grupie chorych.

Zakres przeprowadzonych operacji w opisanym przez nas przypadku obejmował wycięcie przerzutów z oszczędzeniem zajętego narządu i z minimalnym marginesem tkanek zdrowych. Taki sposób postępowania jest ogólnie przyjęty i umożliwia zarówno oszczędzenie narządu, jak i stwarza możliwość przeprowadzenia kolejnych metastasektomii.

Wykonywanie takich zabiegów ułatwia wykorzystanie w przypadku przerzutów do mózgu noża gamma [12], czy w przypadku przerzutów do płuc lasera Nd:YAG [13]. W grupie chorych z przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego dostępne są obecnie mało inwazyjne metody ablacji gu-

zów przerzutowych, takie jak termoablacja (RFA: *Radiofrequency ablation*). Metoda RFA, początkowo stosowana w leczeniu przerzutów do wątroby, jest obecnie w niektórych ośrodkach z powodzeniem wykorzystywana do niszczenia przerzutów do płuc [14].

Podsumowując należy podkreślić trudności w ustaleniu najlepszego sposobu leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Krótki czas przeżycia uniemożliwia przeprowadzenie badań z randomizacją w tej grupie chorych [15]. Na podstawie danych z piśmiennictwa wiadomo, że najlepszym wskaźnikiem rokowniczym jest długi czas przeżycia wolnego od choroby do wystąpienia przerzutów. Przewidywany korzystniejszy dla tych pacjentów przebieg choroby jest wskazaniem do stosowania radykalnego leczenia resekcyjnych przerzutów czerniaka.

Piśmiennictwo

1. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 37-49.
2. Pages Navarrete C, Ruiz Zafra J, Simon Adiego C, Diez Pina JM, Cueto Ladrón de Guevara A, Sanchez-Palencia Ramos A. Surgical treatment of pulmonary metastasis: survival study. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 569-73.
3. Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, Coates AS, Atkins MB, Blum RH. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1743-51.
4. Essner R, Lee JH, Wanek LA, Itakura H, Morton DL. Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Arch Surg* 2004; 139: 961-7.
5. Leo F, Cagini L, Rocmans P, Cappello M, Geel AN, Maggi G, Goldstraw P, Pastorino U. Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *Br J Cancer* 2000; 83: 569-72.
6. Plancharth D, Soria JC, Michiels S, Grunenwald D, Validire P, Caliandro R, Girard P, Le Chevalier T. Uncertain benefit from surgery in patients with lung metastases from breast carcinoma. *Cancer* 2004; 100: 28-35.
7. Ferri RM, Thomas P, Tramier H, Guidicelli R, Kleisbauer JP. Long-term survival of a patient with melanoma with late recurrence of pulmonary metastasis treated by repeat surgery. *Rev Mal Respir* 1999; 16: 204-5.
8. Tafra L, Dale PS, Wanek LA, Rammung KP, Morton DL. Resection and adjuvant immunotherapy for melanoma metastatic to the lung and thorax. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 119-28.
9. Hoon DS, Bostick P, Kuo C, Okamoto T, Wang HJ, Elashoff R, Morton DL. Molecular markers in blood as surrogate prognostic indicators of melanoma recurrence. *Cancer Res* 2000; 60: 2253-7.
10. Kaskel P, Berking C, Sander S, Volkenandt M, Peter RU, Krahn G. S-100 protein in peripheral blood: a marker for melanoma metastases: a prospective 2-center study of 570 patients with melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 962-9.
11. Tsao H, Feldman M, Fullerton JE, Sober AJ, Rosenthal D, Goggins W. Early detection of asymptomatic pulmonary melanoma metastases by routine chest radiographs is not associated with improved survival. *Arch Dermatol* 2004; 140: 67-70.
12. Kondziolka D, Martin JJ, Flickinger JC, et al. Long-term survivors after gamma knife radiosurgery for brain metastases. *Cancer* 2005; 104: 2784-91.
13. Piwkowski C, Dyszkiewicz W, Zieliński P, Pawlak K, Adamczewski J, Kasprzak M, Kasprzak P. Resekcja mnogich przerzutów do płuc za pomocą lasera Nd:YAG 1318 nm. *Kardiochir Torakochir Pol* 2004; 1: 79-84.
14. Steinke K, Glenn D, King J, Morris DL. Percutaneous pulmonary radiofrequency ablation: difficulty achieving complete ablations in big lung lesions. *Br J Radiol* 2003; 76: 742-5.
15. Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, et al. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 131-49.

Adres do korespondencji

dr n. med. **Witold Kycler**
 II Oddział Chirurgii Onkologicznej
 Wielkopolskie Centrum Onkologii
 ul. Garbary 15
 61-866 Poznań
 e-mail: kycler@interia.pl