

Czerniak złośliwy ucha środkowego u 58-letniej kobiety – opis przypadku klinicznego

Malignant melanoma of the middle ear in 58-year-old woman – case report

Andrzej Jankowski¹, Anna Szymańska¹, Małgorzata Wągorwska-Danilewicz², Tomasz Durko¹

¹Katedra Otolaryngologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. N. Barlickiego w Łodzi; kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Tomasz Durko

²Zakład Nefropatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Małgorzata Wągorwska-Danilewicz

Przeгляд Menopauzalny 2009; 3: 165–169

Streszczenie

Czerniak złośliwy błon śluzowych jest rzadkim nowotworem złośliwym, nieobjętym klasyfikacją TNM, stanowiącym 0,5–2% wszystkich czerniaków. W obrębie głowy i szyi występuje najczęściej w nosie i zatokach, jamie ustnej, nosogardle oraz uchu środkowym. Ze względu na nietypową dla czerniaka lokalizację jest rozpoznawany późno, a brak możliwości doszczętnego usunięcia guza z marginesem tkanek zdrowych w tym rejonie powoduje gorsze rokowanie niż dla czerniaka skóry. W pracy przedstawiono przypadek 58-letniej pacjentki przyjętej do Kliniki Otolaryngologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z objawami lewostronnego niedosłuchu i szumu usznego po tej stronie oraz surowiczno-krwistego wycieku z lewego ucha.

Słowa kluczowe: czerniak złośliwy błon śluzowych, ucho środkowe

Summary

Mucosal melanoma is a rare malignant tumor – 0.5–2% of all melanomas, which is not included in TNM classification. Among head and neck localisation, it arise most frequently in the nose and paranasal sinuses, oral cavity, nasopharynx and middle ear. According to this untypical place of melanoma, aggressive behavior and nonspecific symptoms the stage of investigation in this cases is usually late. Surgical resection with appropriate margin of normal mucosa in this localization is difficult, so the prognosis is poor. We report a case of primary melanoma of the middle ear in 58-year-old woman admitted to Otolaryngology Department of the Medical University of Łódź. On admission the patient presented left ear tinnitus and hypoacusis with serosanguineous exudate.

Key words: mucosal melanoma malignum, middle ear

Wstęp

Czerniak złośliwy (*melanoma malignum* – MM) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek barwnikowych – melanocytów, które są rozmieszczone głównie w warstwie podstawnej nabłonka skóry. Znacznie rzadziej melanocyty występują w innej lokalizacji, tzn. na drodze swej migracji z rynniki nerwowej w okresie wczesnozarodkowym, czyli wewnątrz gałki ocznej (siatkówka, naczyniówka, ciało rzęskowe, tęczówka), w błonach śluzowych górnego i dolnego odcinka drogi pokarmowej i oddechowej oraz oponach mózgu. Około 80% czerniaków to guzy skóry, z czego 25% rozwija

się w najmniej korzystnym rokowniczo umiejscowieniu, tj. na skórze głowy i szyi. Czerniaki oka stanowią ok. 18%, a czerniaki błon śluzowych ok. 2% wszystkich czerniaków. Ponad połowa zmian w obrębie błon śluzowych dotyczy głowy i szyi [1–8]. Odrębnym typem czerniaka jest czerniak pod paznokciowy [7].

Czynnikami ryzyka rozwoju czerniaka są nadmierna ekspozycja na promieniowanie słoneczne, zespół znamion dysplastycznych, jasna karnacja z piegami, niebieski lub zielony kolor oczu, jasne lub rude włosy, nadwrażliwość na światło słoneczne i skłonność do oparzeń słonecznych, rodzinne występowanie czerniaka, stany

Adres do korespondencji:

dr med. **Andrzej Jankowski**, I Katedra Otolaryngologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. N. Barlickiego, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, tel./faks +48 42 678 57 85

przedrakowe skóry i inne nowotwory skóry w wywiadzie oraz mnogie znamiona barwnikowe skóry. Do chorób dziedzicznych predysponujących do rozwoju czerniaka zalicza się skórę barwnikową pergaminową (*xeroderma pigmentosum*) oraz autosomalny dominujący zespół rodzinnego występowania znamion atypowych (*familial atypical multiple mole-melanoma* – FAMMM) [1, 12, 13].

Obecnie do oceny TNM czerniaka skóry stosuje się klasyfikację z 2001 r. z modyfikacją z 2002 r., wprowadzoną przez Komitet Klasyfikacji Czerniaka Amerykańskiego Towarzystwa Walki z Rakiem (*American Joint Committee on Cancer* – AJCC). Cecha T uwzględnia grubość nacieku naskórka oraz głębokość owrzodzenia, cecha N jest związana z liczbą węzłów chłonnych przerzutowych (w tym przerzuty satelitarne oraz typu *in transit*), a cecha M określa obecność przerzutów narządowych. Czerniak błon śluzowych nie podlega tej klasyfikacji [10].

Diagnostyka czerniaka opiera się na ocenie zmian skórnych wg dwóch równoległych klasyfikacji – amerykańskiego systemu ABCDE oraz 7-punktowej skali Glasgow [11]. Dla systemu ABCDE:

- A – asymetria (*asymmetry*),
- B – brzegi (*border irregularity*),
- C – kolor (*colour variegation*),
- D – duże rozmiary (*diameter* > 6 mm),
- E – wypukłość (*elevation*).

W skali Glasgow ocenia się:

- zmianę rozmiaru (*change of size*),
- zmianę kształtu (*change of shape*),
- zmianę koloru (*change of colour*),
- stan zapalny (*inflammatory process*),
- sączenie lub krwawienie (*weeping or bleeding*),
- zmianę czucia (*change of sensation*),
- rozmiar powyżej 7 mm (*size up 7 mm*).

Niezwykle pomocny w badaniu klinicznym jest dermatoskop (mikroskop powierzchniowy), który pozwala na dokładną ocenę podejrzanych zmian [9, 11]. Rozstrzygające znaczenie ma oczywiście badanie histopatologiczne materiału uzyskanego podczas biopsji czy usunięcia zmiany. Zasadniczym leczeniem czerniaka jest chirurgiczne wycięcie zmiany z odpowiednim marginesem tkanek zdrowych. W leczeniu uzupełniającym stosuje się pooperacyjną radioterapię oraz chemioterapię. Nadziej budzi najnowsza metoda, będąca w fazie badań klinicznych, jaką jest immunoterapia w postaci szczepionki czerniakowej [25].

Czerniak błon śluzowych rozwija się w postaci plam, guzków, guzów, także uszypułowanych, oraz owrzodzeń i nacieków. Ze względu na nietypową lokalizację i trudny dostęp (np. zmiany zlokalizowane w zatokach przynosowych czy uchu środkowym) jest późno rozpoznawany, co ma decydujące, niestety, złe znaczenie w rokowaniu. Pięć lat przeżywa 20–30% pacjentów, a 10 lat tylko 5% chorych [1, 2]. Rokowanie pogarsza może także występowanie postaci amelanotycznej czer-

niaka (7% wszystkich czerniaków), którego nietypowy wygląd (najczęściej płaskie zmiany nieodbiegające kolorem od otoczenia) opóźnia rozpoznanie [2, 9].

Opis przypadku

Pięćdziesięcioośmioletnia pacjentka została przyjęta do Kliniki Otolaryngologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (nr historii choroby 15124/07) z powodu niedosłuchu i szumu usznego po stronie lewej, trwających od 9 mies. Około miesiąc przed przyjęciem pojawił się surowiczo-krwisty wyciek z ucha lewego. W zakresie wywiadu rodzinnego chora zgłosiła choroby nowotworowe u najbliższych: mąż – rak jelita grubego, dwaj synowie – nowotwór złośliwy jądra. Pacjentka nie chorowała nigdy na choroby nowotworowe (w tym skóry). Ostatnia miesiączka wystąpiła w 56. roku życia, odbyła 2 porody siłami natury, nie stosowała nigdy leków hormonalnych, w tym hormonalnej terapii zastępczej.

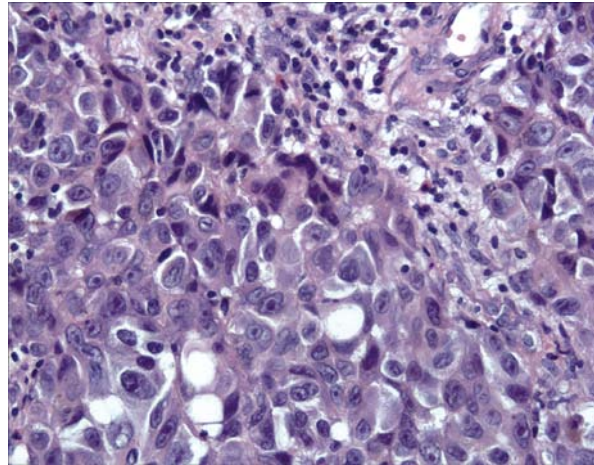
W badaniu ORL stwierdzono bladoszara, guzowatą masę w całości wypełniającą przewód słuchowy zewnętrzny po stronie lewej. Pozostałe narządy ORL nie wykazywały odchylenia od stanu prawidłowego. W badaniu audiometrycznym zarejestrowano niedosłuch mieszany lewego ucha z rezerwą ślimakową rzędu 30 dB. Wyniki badań laboratoryjnych i RTG płuc nie odbiegały od normy. Nie stwierdzono żadnych zmian onkologicznie podejrzanych w obrębie skóry pacjentki.

W wykonanych przed hospitalizacją chorej badaniach obrazowych odnotowano następujące zmiany: w tomografii komputerowej kości skroniowych – bezpowietrzność jamy bębnekowej, przewodu słuchowego zewnętrznego i komórek sutkowych wyrostka sutkowatego po stronie lewej z obecnością w ich obrębie jednorodnej, hipodensyjnej masy niewpływającej destrukcyjnie na ściany kostne komórek powietrznych wyrostka i jamy bębnekowej oraz kosteczki słuchowe (ryc. 1); w tomografii jądrowego rezonansu magnetycznego (NMR) uszu zaobserwowano, że *mesotympanum* i *hypotympanum* ucha lewego są wypełnione przez masę miękkotkankową ulegającą wzmocnieniu po podaniu kontrastu, przechodzącą na ucho zewnętrzne i całkowicie wypełniającą światło kostnej części przewodu słuchowego zewnętrznego (zróżnicowany stopień wzmocnienia kontrastowego wskazywał, że patologiczna masa w obrębie ucha środkowego jest silniej unaczyniona niż jej komponenta zewnątrzprzewodowa), w obrębie ząchylka nadbębenkowego, jamy sutkowatej i w pozostałych komórkach wyrostka sutkowatego zalegał płyn retencyjny, można było zauważyć obrzęk tkanek miękkich i patologiczne wzmocnienie kontrastowe w przebiegu lewej trąbki słuchowej z obecnością wydzieliny w jej ujściu gardłowym.

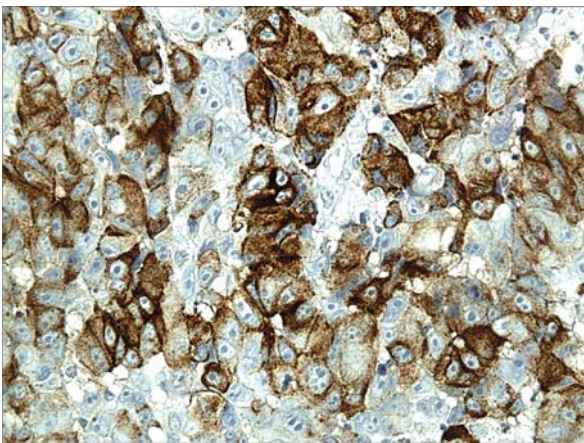
Zdecydowano o pobraniu wycinka ze zmiany w znieczuleniu miejscowym. Podczas zabiegu udało się niemal całkowicie usunąć zmianę z przewodu słuchowego ze-



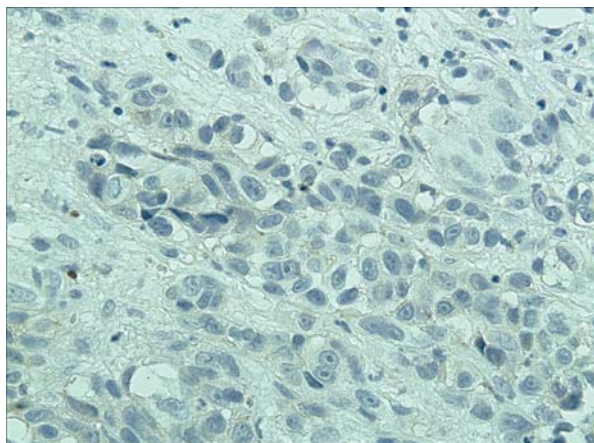
Ryc. 1. Tomografia komputerowa lewej kości skroniowej – widoczna zmiana patologiczna wypełniająca przewód słuchowy zewnętrzny oraz jamę ucha środkowego z zachowanymi kośćcami słuchowymi



Ryc. 2. Guz zbudowany z atypowych, dość dużych epitelioidalnych komórek z wyraźnymi jąderkami. Barwienie hematoksyliną i eozyną. Powiększenie 400 x



Ryc. 3. Silna immunoekspresja HMB45 w komórkach czerniaka złośliwego. Badanie immunohistochemiczne z przeciwciałem HMB 45. Powiększenie 400 x



Ryc. 4. Brak immunoekspresji cytokeratyny w komórkach czerniaka złośliwego. Odczyn immunohistochemiczny z przeciwciałem skierowanym przeciwko cytokeratynie. Powiększenie 200 x

wnętrznego, a dość silne krwawienie z pozostałości guza ustąpiło po wytamponowaniu przewodu słuchowego zewnętrznego spongostanem. Do badania histopatologicznego przestano materiał barwy ciemnobieżowej, złożony z kilku fragmentów tkankowych o łącznym wymiarze 2 x 1,5 x 1 cm. Mikroskopowo stwierdzono guz ulegający martwicy, zbudowany z dość dużych epitelioidalnych komórek o eozynochłonnej cytoplazmie, z dużymi jądrami o wyraźnej błonie jądrowej i grudkowatej chromatynie z widocznymi dużymi jąderkami (ryc. 2.). Obecne były również komórki wielojądrowe, najczęściej dwujądrowe. W obrębie jąder komórkowych stwierdzano wodniczki

śródjądrowe, szczeliny i pofałdowania błony jądrowej. Widoczne były liczne nieprawidłowe mitozy. Wykonano odczyn immunohistochemiczny z przeciwciałami (Dako, Denmark) skierowanymi przeciwko HMB45, EMA (*epithelial membrane antygen*) i cytokeratynie. Wizualizację odczynów przeprowadzono metodą immunoperoksydazową, stosując LSAB/Universal Kit (Dako, Denmark). Jako chromogenu użyto dwuaminobenzydyny (DAB, Dako, Denmark). Stwierdzono silnie dodatni odczyn w komórkach nowotworowych z przeciwciałem HMB 45 (ryc. 3.) Badanie immunohistochemiczne nie ujawniło obecności EMA i cytokeratyny (ryc. 4.) w komórkach guza. Na pod-

stawie mikroskopowej oceny komórek nowotworowych oraz wyników badań immunohistochemicznych rozpoznano czerniaka złośliwego (wynik badania histopatologicznego nr 9126 z 12.10.2007 r.).

Po otrzymaniu wyniku badania histopatologicznego u chorej wykonano badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej, w którym nie stwierdzono zmian narządów brzucha, z wyjątkiem torbieli lewego płata wątroby. W badaniu USG szyi po stronie lewej i prawej między ślinianką podżuchwową i trzonem żuchwy były widoczne hipoechogeniczne ogniska owalne o długości ok. 13 mm, prawdopodobnie o charakterze węzłowym, pod mięśniem mostkowo-obojczykowo-sutkowym po stronie lewej kilka powiększonych węzłów chłonnych, największy o długości 17 mm, na wysokości rozwidlenia tętnicy szyjnej, po prawej stronie na szyi powiększonych węzłów chłonnych nie uwidoczniło. W badaniu okulistycznym narząd wzroku nie wykazywał odchyłań od normy.

Chorej przedstawiono charakter choroby, rokowanie i możliwości jej leczenia. Omówiono opinie konsultantów co do leczenia chirurgicznego (petrosektomia, ewentualnie szeroka radykalna operacja ucha środkowego) i dalszej terapii onkologicznej, informując pacjentkę o wszelkich następstwach tego rodzaju leczenia. Pacjentka nie wyraziła zgody na operację i zdecydowała się na dalsze leczenie w ośrodku onkologicznym w miejscu zamieszkania.

Od 6.11.2007 r. do 04.01.2008 r. chora była poddawana radykalnej radioterapii techniką IMRT obszaru guza z marginesem, otrzymując całkowitą dawkę 60 Gy/30 fr, Rycony 4 MeV, Clinac-B. Otrzymała również szczepionkę czerniakową AGITAM, podawaną przez 6 mies. chorym na zaawansowanego czerniaka w ramach trwającego aktualnie otwartego badania pomostowego prowadzonego przez ośrodek onkologii w Poznaniu [25]. Jest to szczepionka alogeniczna, złożona z dwóch zmodyfikowanych genetycznie linii komórek czerniakowych, podawana podskórnie przez 26 tyg. W chwili obecnej, w 16 mies. od rozpoznania pacjentka czuje się dobrze, nie występuje widoczna progresja choroby. Po długim zwolnieniu lekarskim chora podjęła ponownie pracę zawodową.

Dyskusja

Czerniak złośliwy, mimo że stanowi tylko 4% nowotworów złośliwych skóry, jest odpowiedzialny za 79% zgonów wywołanych tymi nowotworami. Współczynnik zachorowań na świecie wynosi średnio 4–12 na 100 tys. mieszkańców i wciąż wzrasta. W Polsce obserwuje się mały wskaźnik zachorowalności – 2,6% rocznie dla mężczyzn oraz 4,4% dla kobiet, lecz również on wzrasta sukcesywnie [1, 11]. Rokowanie w przypadku czerniaka błon śluzowych jest niepomyślne i wyraźnie pogarsza się przy lokalizacji choroby w obrębie głowy i szyi. Pięć lat przeżywa 20–30% chorych, jednak wznovy mogą wystąpić nawet po kilku latach. Mimo że czerniak błon śluzowych

nie podlega klasyfikacji TNM ani podziałowi głębokości nacieku wg Clarka, stopień naciekania śluzówki ma wpływ na czas przeżycia [1, 2, 14, 15]. Czerniak błon śluzowych występuje częściej u osób rasy żółtej i czarnej, przy czym wśród Japończyków najczęściej występuje w jamie ustnej, a u Afrykanów w obrębie nosa i zatok przynosowych [16, 17]. Mimo że czerniak złośliwy nie jest nowotworem hormonozależnym i trudno udowodnić związek między jego występowaniem a okresem menopauzy u kobiet, występuje najczęściej w 5. i 6. dekadzie życia, a więc w okresie wzmożonej hiperpigmentacji skóry oraz błon śluzowych związanej z wiekiem. Również wskaźnik zachorowalności dla kobiet jest większy niż dla mężczyzn. Jest drugim co do częstości występowania guzem złośliwym sromu po raku płaskonabłonkowym [26].

Czerniak ucha środkowego rozwija się najczęściej jako guz przerzutowy. W piśmiennictwie znaleziono tylko kilka opisanych przypadków pierwotnego czerniaka ucha środkowego [2, 15, 18–21]. Guz w tej lokalizacji rozprzestrzenia się w dwóch kierunkach: w stronę przestrzeni powietrznych wyrostka sutkowatego oraz w kierunku trąbki słuchowej. Lokalizacja pierwotna w obrębie błon śluzowych jest rzadka i stanowi 0,5–2% wszystkich czerniaków. Czerniak ucha środkowego stwarza szczególne trudności w procesie diagnostyczno-lecznym ze względu na niespecyficzne objawy, późne postawienie ostatecznego rozpoznania oraz ryzyko niezachowania czystości onkologicznej przy resekcji guza, na co wpływają warunki anatomiczne. Wobec ciągłego wzrostu zachorowań na czerniaka i jego dużej śmiertelności istnieje potrzeba stworzenia jeszcze skuteczniejszego narzędzia do walki z tym nowotworem. Obecnie próby stworzenia skutecznej szczepionki czerniakowej są w fazie badań klinicznych. Takiej metodzie leczenia – obok radioterapii – poddana została pacjentka, której przypadek przedstawiono w niniejszej pracy. Odkrycie zjawiska dużej immunogenności czerniaka złośliwego zaowocowało zwiększeniem liczby badań nad jego immunologią i możliwością leczenia immunoterapią [22–24]. Mimo że wyniki na razie nie są obiecujące, warto rozwijać dalej ten kierunek badań, chociażby ze względu na fakt wydłużenia okresu wolnego od choroby. Należy również mieć nadzieję, że ciągły i szybki rozwój dziedzin, takich jak genetyka medyczna i biologia molekularna, umożliwi jeszcze głębsze poznanie patomechanizmów chorób nowotworowych, w tym czerniaka złośliwego, i pozwoli w połączeniu z uznanymi metodami chirurgicznymi na zwiększenie skuteczności ich leczenia.

Piśmiennictwo

1. Bień S. Czerniak złośliwy w obrębie głowy i szyi. Otolaryngologia 2005; 4: 113-20.
2. Curry JM, Kung BC, Willcox TO Jr. Malignant melanoma of the middle ear. Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 136: 856-7.

3. Nazim-Zygadto E, Kochanowicz J. Czerniak złośliwy jamy nosowej i zatok przynosowych. *Współcz Onkol* 2001; 5: 95-8.
4. Krishnadas R, Froeschle P, Day D, Berrisford R. Primary malignant melanoma of the cervical oesophagus- a rare tumour in a very rare location. *Kardiochir Torakochir Pol* 2005; 2: 45-7.
5. Kula Z, Kłonowska-Majchrzak K. Pierwotny czerniak kanału odbytu i odbytnicy – opis przypadku. *Przeł Gastroenterol* 2008; 3: 52-5.
6. Stankiewicz A, Figurska M. Czerniak oka. *Współcz Onkol* 2003; 7: 589-93.
7. Teresiak M, Kycler W, Łoziński C i wsp. Czerniak podpaźnokciowy. Problem diagnostyczny i leczniczy. *Współcz Onkol* 2003; 7: 102-6.
8. Michalska-Jakubus M, Jakubus T, Krasowska D. Czerniak – epidemiologia, etiopatogeneza i rokowanie. *Medycyna Rodzinna* 2006; 2: 45-53.
9. Rudnicka L, Olszewska M, Stowińska M. Wczesna diagnostyka czerniaka złośliwego skóry i błon śluzowych. *Współcz Onkol* 2003; 7: 556-63.
10. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3635-48.
11. Kycler W, Teresiak M. Czerniak skóry: aktualne możliwości leczenia w Polsce na podstawie analizy leczonych pacjentów i przeglądu literatury. *Współcz Onkol* 2006; 10: 437-48.
12. Brudnik U, Wojas-Pelc A, Branicki W. Genetyczne uwarunkowania czerniaka. *Post Dermatol Alergol* 2006; 23: 21-5.
13. Lamperska K, Przybyła A, Kaczmarek A i wsp. Podłoże genetyczne czerniaka – badania własne i przegląd piśmiennictwa. *Współcz Onkol* 2006; 10: 297-302.
14. Snow GB, van der Waal I. Mucosal melanoma of the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am* 1986; 19: 537-47.
15. Sherman IW, Swift AC, Haqqani MT. Primary mucosal malignant melanoma of the middle ear. *J Laryngol Otol* 1991; 105: 1061-4.
16. Lewis MG, Martin JA. Malignant melanoma of the nasal cavity in Ugandan Africans. Relationship of ectopic pigmentation. *Cancer* 1967; 20: 1699-705.
17. Takagi M, Ishikawa G, Mori W. Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. With special reference to mucosal melanosis. *Cancer* 1974; 34: 358-70.
18. McKenna EL Jr, Holmes WF, Harwick R. Primary melanoma of the middle ear. *Laryngoscope* 1984; 94: 1459-60.
19. Uchida M, Matsunami T. Malignant amelanotic melanoma of the middle ear. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 1126-8.
20. Bağlam T, Sari M, Yazici Z, et al. Mucosal melanoma of the head and neck: report of three cases. *Turk Arch Otolaryngol* 2006; 44: 38-43.
21. Batsakis JG, Regezi JA, Solomon AR, Rice DH. The pathology of head and neck tumours: mucosal melanomas, part 13. *Head Neck Surgery* 1982; 4: 404-18.
22. Wysocki P, Mackiewicz A. Szczepionki czerniakowe. *Współcz Onkol* 2003; 7: 626-9.
23. Markowicz S. Wykorzystanie komórek dendrytycznych w leczeniu czerniaka. *Współcz Onkol* 2003; 7: 630-4.
24. Jakóbsiak M. Immunologia czerniaka. Streszczenie referatu wygłoszonego na konferencji: Diagnostyka i leczenie czerniaka (Wierzbka k. Rucianego Nidy, 27–29.11.2003).
25. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00716495>
26. Gottwald L, Korczyński J, Wójcik-Krowiranda K i wsp. Olbrzymi czerniak sromu u 89-letniej chorej – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. *Prz Menopauz* 2008; 6: 338-40.