

Aleksandra E. Danieluk¹, Joanna H. Mańdziuk¹, Marek Z. Wojtukiewicz², Ewa Sierko²

¹Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

²Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białostockie Centrum Onkologii

Przerzuty do serca w przebiegu czerniaka

Heart metastasis in the course of melanoma

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Danieluk AE, Mańdziuk JH, Wojtukiewicz MZ, Sierko E. Heart metastasis in the course of melanoma. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 97–101.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Ewa Sierko

Klinika Onkologii,

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,

Białostockie Centrum Onkologii

ul. Ogrodowa 12, 15–027 Białystok

Tel.: +48 602 33 70 20

e-mail: ewa.sierko@iq.pl

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. U większości pacjentów z czerniakiem występują przerzuty odległe. Ich najczęstszymi lokalizacjami są wątroba, kości i mózg. W porównaniu z innymi nowotworami w przebiegu czerniaka przerzuty do serca występują stosunkowo często, jednak obserwuje się dużą dysproporcję między liczbą przypadków przerzutów w sercu wykrytych w badaniu autopsyjnym a liczbą pacjentów zdiagnozowanych przed zgonem.

Opis przypadku. Pacjentka w wieku 78 lat zgłosiła się ze zmianą skórną o nieregularnym kształcie w okolicy łędźwiowej. W badaniu histopatologicznym wykazano czerniaka, a 6 miesięcy później usunięto nowo powstałe obustronne przerzuty w węzłach chłonnych pachwinowych oraz miejscowy nawrót w bliźnie w okolicy łędźwiowej. Zastosowano radioterapię skierowaną na okolicę zajętych węzłów chłonnych. Podczas kolejnych 2 miesięcy zaobserwowano nawrót miejscowy czerniaka oraz przerzuty do płuc i wątroby. Z powodu progresji choroby pacjentka została poddana trzem kursom chemioterapii dakarbazyną (DTIC). W czasie chemioterapii pojawiały się nowe zmiany na skórze i w tkance podskórnej. Chora rozpoczęła chemioterapię drugiej linii z zastosowaniem ipilimumabu. Echokardiografia wykonana w tym czasie nie wykazała nieprawidłowości. Trzy miesiące później EKG uwidoczniło odwrócenie załamków T w odprowadzeniach V2–V4, a tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej wykazała progresję istniejących przerzutów oraz nową zmianę w sercu, naciekającą przegrodę międzykomorową. Pacjentka została skierowana do opieki hospicyjnej.

Wnioski. Przerzuty do serca w przebiegu czerniaka są niezwykle rzadko diagnozowane *antemortem*. Podniesienie świadomości wśród lekarzy, w tym radiologów, odnośnie do występowania tej lokalizacji przerzutów w przebiegu choroby jest istotne, ponieważ może prowadzić do większej liczby diagnozowanych przypadków i zapewnienia pacjentom właściwej opieki.

Słowa kluczowe: czerniak, przerzut do serca, rzadka lokalizacja przerzutów

ABSTRACT

Introduction. The majority of melanoma patients develop distant metastases, the most common locations being the liver, the bones, and the brain. Moreover, it is a neoplasm that involves the heart in an unusually high number of cases compared to other neoplasms. However, there is a wide disproportion between metastasis rate to the heart in autopsy studies and antemortem diagnoses.

Case report. A 78-year-old female patient presented with a nevus in the lumbar area, diagnosed as malignant melanoma. Six months after the procedure, bilateral metastases in inguinal lymph nodes and recrudescence in the post-procedural scar were surgically removed. Radiotherapy covering the area of affected lymph nodes was carried out. During the next two months, regional recurrence of melanoma and metastases to the lungs and liver were observed. Due to the cancer progression the patient underwent three courses of DTIC chemotherapy; however, new lesions in skin and subcutaneous tissue were discovered, so second-line chemotherapy with ipi-

mumab was commenced. An echocardiography performed at the time showed no abnormalities. Three months later an ECG showed negative T wave in V2–V4, and CT revealed progression in size of the existing lesions and a new lesion located in the heart, infiltrating the interventricular septum. The patient was referred to hospice care.

Conclusions. Since heart metastases are rarely diagnosed antemortem, raising awareness of possible cardiac involvement in the course of melanoma progression among physicians and radiologists is vital. It can lead to more diagnoses of cardiac metastases and therefore provide optimal care for the patients.

Key words: melanoma, heart metastasis, rare site of metastasis

Wprowadzenie

Czerniak, nowotwór skóry wywodzący się z melanocytów, stanowi 2% wszystkich przypadków nowotworów złośliwych skóry [1]. Czerniak może występować w każdym miejscu na skórze, jednak jego najczęstszą lokalizacją u mężczyzn jest tułów, a u kobiet — kończyny dolne. Nowotwór ten cechuje się dużą skłonnością do przerzutów; u większości chorych występują przerzuty odległe będące następstwem progresji choroby. Najczęstszą lokalizacją przerzutów są: wątroba, kości i mózg [2]. Co ciekawe, nowotwór może również dawać przerzuty do serca, jednak ta lokalizacja ognisk przerzutowych jest rzadko wykrywana *antemortem* z uwagi na to, że u przeważającej większości chorych nie występują żadne objawy. W zależności od stadium choroby możliwe postępowanie terapeutyczne obejmuje wyłącznie leczenie chirurgiczne (wczesne stadium czerniaka) lub — w zaawansowanych stadiach choroby — leczenie chirurgiczne w połączeniu z radioterapią, immunoterapią, chemioterapią lub terapią celowaną molekularnie.

W pracy przedstawiono przypadek chorej z uogólnionym rozsiewem czerniaka, w tym z rzadko występującym przerzutem do serca.

Opis przypadku

Pacjentka w wieku 78 lat zgłosiła się z nieregularnie zabarwionym znamieniem skórnym w okolicy łędźwiowej. Zmianę wycięto. W badaniu histopatologicznym wykazano czerniaka złośliwego z owrzodzeniem, o rozmiarze 1,2 × 1 cm, III stopień w skali Clarka. Grubość nacieku wynosiła 3 mm; nie stwierdzono zmian satelitarnych ani reakcji zapalnej. Zmianę wycięto, uzyskując ujemny margines chirurgiczny. W badaniu histopatologicznym wykazano w zmianie dodatnią reakcję HMB-45 i ujemną Melan-A.

W trakcie dalszej obserwacji, po 6 miesiącach od zabiegu, stwierdzono obustronne przerzuty w węzłach chłonnych pachwinowych, a także nawrót w bliźnie pooperacyjnej.

Zmienione węzły chłonne i bliznę pooperacyjną usunięto chirurgicznie. Badanie histopatologiczne wykazało dwie zmiany satelitarne (8 mm, 4 mm) w bliźnie pooperacyjnej oraz obustronne przerzuty w węzłach chłonnych pachwinowych (2/6 po lewej stronie, 1/5 po

prawej stronie). W wykonanym w tym czasie badaniu elektrokardiograficznym (EKG) stwierdzono przesunięcie osi elektrycznej serca w lewo i zmiany sugerujące przebyte niedokrwienie (ryc. 1A).

Wykonane 4 miesiące później badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej wykazało hipoechogeniczną masę wielkości 26 × 14 mm zlokalizowaną w sąsiedztwie naczyń biodrowych po stronie lewej. Zastosowano radioterapię megawoltową z modulacją intensywności wiązki (IMRT, *intensity modulated radiation therapy*) o energii wiązki fotonów 6 MV (54 Gy/1,8 Gy/30 frakcji) skierowaną obustronnie na węzły chłonne biodrowe wewnętrzne i zewnętrzne, pachwinowe i zasłonowe. Na lożę po guzie podano zwiększoną dawkę (6 Gy/3 frakcje).

W czasie radioterapii węzłów chłonnych w bliźnie pooperacyjnej w okolicy łędźwiowej pojawił się nowy guzek zabarwiony na czerwono, który z czasem się powiększał. Badanie histopatologiczne wykazało nawrót czerniaka. Następnie w okolicy łędźwiowej wystąpiły kolejne zmiany. Około 4 miesięcy po zakończeniu radioterapii ponownie usunięto bliznę pooperacyjną w okolicy łędźwiowej wraz z trzema guzkami. Wynik badania histopatologicznego wskazywał, że wszystkie trzy guzki zawierały komórki czerniaka złośliwego. Zastosowano radioterapię adiuwantową wiązką fotonów (X6MV) w dawce 50 Gy/2,5 Gy/20 frakcji podaną na obszar blizny pooperacyjnej w okolicy łędźwiowej.

Po upływie około miesiąca po radioterapii loży po bliźnie w USG jamy brzusznej oraz badaniu metodą tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej i jamy brzusznej stwierdzono mnogie przerzuty do płuc i wątroby, a także przerzuty w węzłach chłonnych biodrowych zewnętrznych/pachwinowych głębokich oraz pogrubienie ściany esicy. Kolonoskopia wykazała raka gruczołowego esicy, w związku z czym chorą poddano częściowej laparoskopowej resekcji esicy i odbytnicy. Ocena histopatologiczna wykazała raka gruczołowego w stopniu zaawansowania G2, pT2N0.

Dwa miesiące później badanie TK klatki piersiowej i jamy brzusznej wykazało zwiększenie liczby i wielkości przerzutów w wątrobie i płucach, obecność guzków w tarczycy, a także powiększenie węzłów chłonnych: przyaortalnych, wnekł wątroby, biodrowych, zasłonowych, biodrowych zewnętrznych/pachwinowych głębokich po stronie lewej i pachwinowych po stronie prawej. Wykonane w tym czasie badanie EKG wykaza-

ło rytm zatokowy o częstotliwości 75/min, przesunięcie osi elektrycznej serca w lewo i zmiany sugerujące przebyte niedokrwienie (ryc. 1B). W badaniu echokardiograficznym wykonanym 2 tygodnie później nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości.

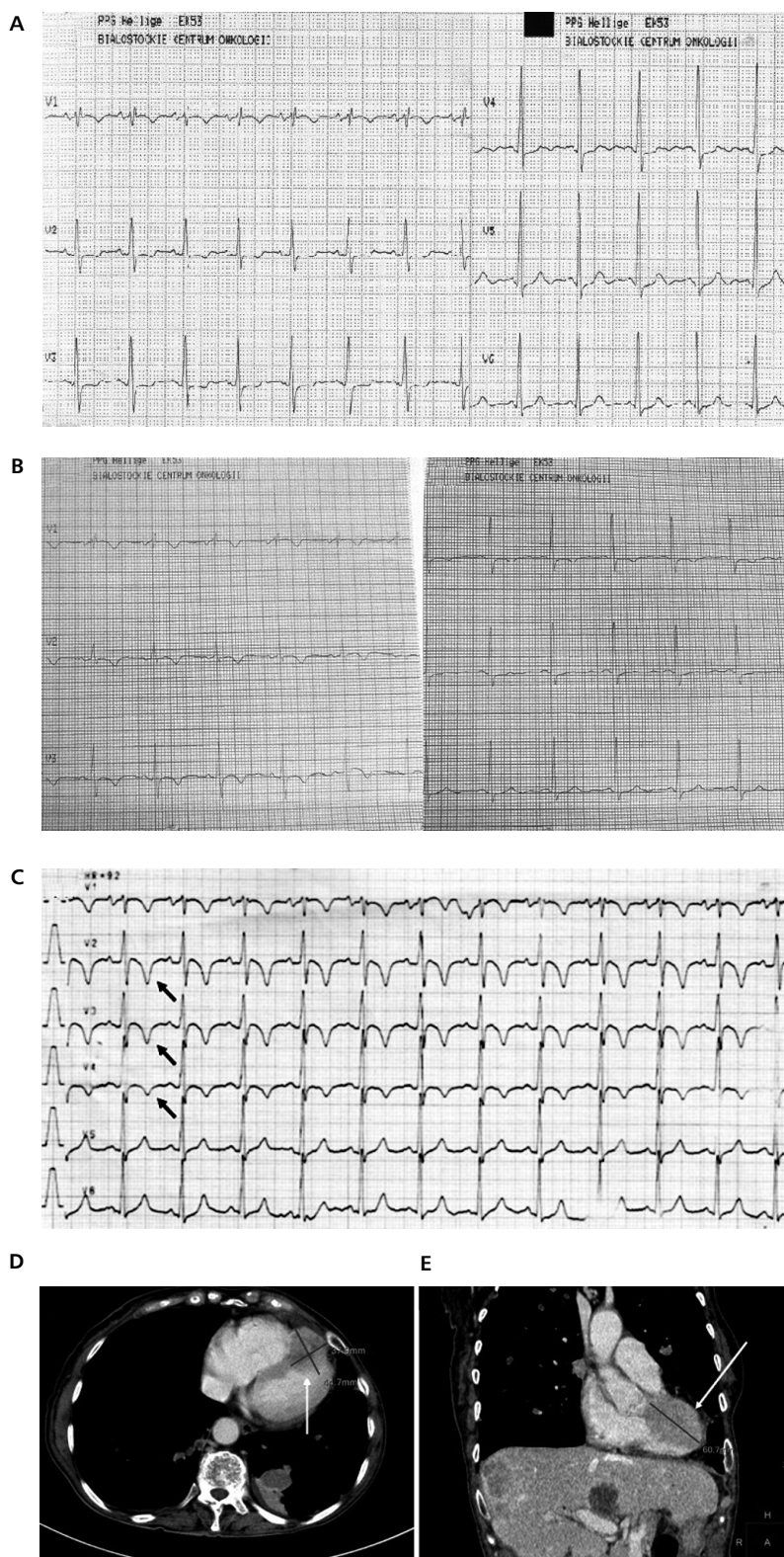
Chorej podano trzy cykle chemioterapii dakarbazyną (DTIC) — 375 mg DTIC (dzień 1.–5.) w odstępach miesięcznych. Czwartego cyklu leczenia nie podano z uwagi na progresję choroby. Po zaprzestaniu leczenia pierwszej linii na skórze i w tkance podskórnej wykryto nowe zmiany, natomiast w echokardiografii wykonanej w tym czasie ponownie nie stwierdzono nieprawidłowości.

Tydzień później rozpoczęto leczenie ogólnoustrojowe drugiej linii ipilimumabem. Przy przyjęciu do szpitala oprócz obecnych wcześniej zmian stwierdzono u chorej obrzęk limfatyczny lewej nogi i czerwony guzek na skórze brzucha w linii pachowej przedniej. Chorej podano cztery cykle terapii ipilimumabem, raz na 3 tygodnie. Tydzień po zakończeniu czwartego cyklu chorą przyjęto do szpitala z powodu złego samopoczucia, wymiotów i zaparcia. Stwierdzono zaburzenia elektrolitowe i włączono leczenie objawowe. Po tygodniu pacjentkę wypisano do domu. W następnych dniach występowała u niej gorączka bez żadnych dodatkowych objawów. Wykonane miesiąc później badanie TK wykazało powiększenie zaobserwowanych wcześniej zmian oraz nowe nieprawidłowości w postaci powiększonych węzłów chłonnych pachowych lewych i śródpiersiowych. Wykryto nową zmianę guzową w macicy i przerzut o charakterze litycznym w trzecim kręgu lędźwiowym. Nieoczekiwanie zaobserwowano również nową zmianę, o średnicy 43 mm, umiejscowioną w sercu, naciekającą przegrodę międzykomorową (ryc. 1D i 1E). Co ciekawe, chora nie zgłaszała żadnych objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego, a w badaniu osłuchowym stwierdzono prawidłowe tony serca i miarową czynność serca z częstotliwością rytmu wynoszącą 76 uderzeń na minutę. W wykonanej w tym czasie morfologii krwi uzyskano następujące wyniki: krwinki czerwone — 3,35 M/ μ l; hematokryt — 30,91; hemoglobina — 10,45 g/dl. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono prawidłowe stężenia elektrolitów, natomiast w zapisie EKG — odwrócenie załamka T w odprowadzeniach V2–V4 (ryc. 1C). Mimo braku objawów sercowo-naczyniowych ogólny stan chorej uległ pogorszeniu w wyniku progresji choroby. Ponadto u pacjentki zastosowano już dwie linie chemioterapii. Jako leczenie pierwszej linii podano chorą dakarbazynę — lek wiążący się z największą udowodnioną przeżywalnością spośród terapii cytotoksycznych [3], a następnie ipilimumab, który jest przedstawicielem nowej grupy leków ukierunkowanych molekularnie i którego korzystny wpływ na przedłużenie przeżycia potwierdzono w badaniach klinicznych [4]. W przypadku innych form leczenia, takich jak chemioterapia skojarzona, immunoterapia

i biochemioterapia, brakuje dowodów na ich korzystny wpływ na czas przeżycia [3], ponadto stan ogólny chorej się pogorszył, w związku z tym nie były one brane pod uwagę. Z powyższych powodów chorą skierowano do opieki hospicyjnej.

Dyskusja

W populacji chorych onkologicznych rzadko występują przerzuty do serca. Co ciekawe, czerniak złośliwy jest nowotworem, w którym zmiany w sercu stwierdza się znacznie częściej niż w przypadku innych nowotworów [5]. Jednak istnieje duża dysproporcja między liczbą przerzutów do serca wykrywanych w badaniu autopsyjnym a liczbą przypadków zdiagnozowanych w okresie progresji choroby za życia pacjenta [6]. Należy podkreślić, że przerzuty do serca występują u ponad połowy chorych z uogólnionym czerniakiem złośliwym [6, 7], jednak z uwagi na to, że tylko około 10% ma swoiste objawy, przerzuty te wykrywa się przed zgonem jedynie w niespełna 1% przypadków [6]. W związku z tym, że przerzuty do serca zwykle rozwijają się w późnym stadium uogólnionej choroby [5], objawy kliniczne zmian w sercu mogą zostać przeoczone, ponieważ bywają maskowane przez inne, bardziej wyraźne objawy wywołane przerzutami do innych narządów. Do nieswoistych objawów, które powinny zwrócić uwagę lekarza na możliwość występowania przerzutów do serca, należą: zmęczenie lub gorączka o nieznanej przyczynie, zaburzenia rytmu, wysięk osierdziowy, przemijające niedokrwienie mózgu lub niewydolność serca [5, 6]. Należy pamiętać, że przerzuty do serca mogą nie powodować żadnych uchwytanych objawów i rzadko są pierwszą manifestacją uogólnionego rozsiewu nowotworu [6]. Metodę z wyboru stosowaną w celu wykrycia przerzutów do serca stanowi echokardiografia dwuwymiarowa, ponieważ jest to badanie nieinwazyjne i stosunkowo niedrogie. Preferowaną techniką jest jednak echokardiografia przezprzełykową (a nie przezklatkową), zwłaszcza jeśli podejrzewa się zmiany w prawym przedsionku lub gdy planuje się leczenie chirurgiczne [8]. Badania TK i metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) również mogą dostarczyć przydatnych informacji, a pozytonowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) cechuje się dużą czułością i swoistością, umożliwiając wykrycie przerzutów w stosunkowo wczesnym stadium [7]. W każdym przypadku należy przeprowadzić rozpoznanie różnicowe możliwych przyczyn obecności masy w sercu, nawet jeśli istnieje silne podejrzenie przerzutów czerniaka. Należy wykluczyć skrzeplinę w sercu, zwłaszcza że u pacjentów onkologicznych występuje zwiększone ryzyko zakrzepicy. Badania obrazowe mogą ułatwić różnicowanie zmian nowotworowych, jednak należy pamiętać, że ich interpretacja może niekiedy



Rycina 1. Zapis elektrokardiografii ze zmianami sugerującymi przebyte niedokrwienie (niecałkowity blok prawej odnogi pęczka Hisa), zarejestrowany na początku choroby (A), w okresie progresji choroby (3 mies. po napromienianiu blizny w okolicy łędźwiowej) (B) i po wykryciu przerzutu w sercu: odwrócony załamek T w odprowadzeniach V2–V4 (strzałki) (C). Obrazy tomografii komputerowej klatki piersiowej chorej z przerzutem czerniaka do serca: stwierdzono masę naciekającą przegrodę międzykomorową (strzałki) — projekcja osiowa (D) i czołowa (E)

stwarzać trudności. Oczekuje się, że w badaniu MRI czerniak będzie widoczny jako ogniska hiperintensywne w obrazach T1-zależnych i hipointensywne w obrazach T2-zależnych, jednak w wielu przypadkach obraz przerzutów czerniaka jest nietypowy [9]. Ponadto intensywność sygnału skrzepliny może różnić się w zależności od czasu, jaki upłynął od jej powstania [10]. Pomocną cechą bywa wygląd zmiany po podaniu kontrastu, ponieważ w przypadku skrzepliny wzmocnienie pokontrastowe jest mało prawdopodobne, natomiast zmiany przerzutowe zwykle ulegają wzmocnieniu po podaniu kontrastu [10]. Wczesne rozpoznanie przerzutów do serca ma istotne znaczenie dla stanu pacjenta. Możliwość zastosowania leczenia chirurgicznego zależy od anatomicznego umiejscowienia przerzutu i stopnia inwazji nowotworu [7]. Zarówno całkowite wycięcie zmiany, jak i zabieg bardziej zachowawczy mogą poprawić stan pacjenta [6]. Inne metody leczenia obejmują ogólnoustrojową terapię lekami cytotoksycznymi, metody biologiczne, radioterapię i immunoterapię [7]. Radioterapia jest uważana za prostą i efektywną kosztowo metodę leczenia u chorych w przerzutowym stadium czerniaka. Jej oddziaływanie różni się w zależności od objętości guza, całkowitej dawki i wielkości dawki na frakcję [11].

W prezentowanym przypadku chora nie zgłaszała żadnych swoistych objawów związanych z przerzutami do serca. Jedynymi sygnałami, że choroba mogła rozszerzyć się na serce, były gorączka i ogólne złe samopoczucie pacjentki na miesiąc przed wykryciem przerzutu w sercu, a także odwrócony załamek T w badaniu EKG w odprowadzeniach V2–V4. Odwrócenie załamka T jest najczęstszą nowo powstałą zmianą w EKG u chorych z przerzutami do serca. Nowe zmiany w EKG u chorych onkologicznych bez objawów kardiologicznych sugerujących niedokrwienie powinny zawsze zwracać uwagę lekarza na możliwość przerzutu do serca, ponieważ u pacjentów z prawidłowym zapisem EKG zwykle nie występują przerzuty [12]. Dlatego badanie EKG może być uznane za metodę z wyboru w monitorowaniu ewentualnej obecności zmian przerzutowych w sercu w trakcie progresji choroby nowotworowej. Metodą, która umożliwiła zdiagnozowanie przerzutu do serca w omawianym przypadku, było badanie TK klatki piersiowej. Warto zauważyć, że echokardiografia przezkłatkowa przeprowadzona 4 miesiące wcześniej nie

wykazała żadnych nieprawidłowości. Wykonane w tym samym czasie badanie TK klatki piersiowej również nie uwidoczniło żadnych zmian w sercu. Z uwagi na znaczny rozsiew zmian nowotworowych przy braku swoistych objawów spowodowanych przerzutem do serca chora nie kwalifikowała się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii. Zastosowano jednakże ipilimumab, który w tamtym czasie był uważany za leczenie pierwszej linii u chorych z nieoperacyjnymi przerzutami czerniaka do serca [6].

Wnioski

Podniesienie świadomości wśród lekarzy, w tym kardiologów i radiologów, odnośnie do występowania przerzutów do serca w przebiegu czerniaka złośliwego jest istotne, ponieważ może prowadzić do większej liczby przypadków diagnozowanych *antemortem* i zapewnienia pacjentom optymalnej opieki.

Piśmiennictwo

1. Holm R.P. Skin cancer prevention and screening. *S. D. Med.* 2015; 75 (nr spec.): 79–81.
2. Tas F. Metastatic Behavior in Melanoma: Timing, Pattern, Survival, and Influencing Factors. *J. Oncol.* 2012; 2012: 647–684.
3. Bhatia, S., Tykodi, S.S., Thompson, J.A. Treatment of Metastatic Melanoma: An Overview. *Oncology (Williston Park, N.Y.)* 2009; 23: 488–496.
4. Fellner C. Ipilimumab (Yervoy) Prolongs Survival In Advanced Melanoma: Serious Side Effects and a Hefty Price Tag May Limit Its Use. *Pharmacy and Therapeutics* 2012; 37: 503–530.
5. Geredeli C., Boruban M.C., Poyraz N., Artac M., Aribas A., Koral L. Batrial Cardiac Metastases in a Patient with Uterine Cervix Malignant Melanoma. *Case Reports in Cardiology* 2015; 2015: 958756.
6. Lee E.Y., Choi J.O., Park H.N. i wsp. Malignant Melanoma of Unknown Primary Origin Presenting as Cardiac Metastasis. *Korean Circulation Journal* 2012; 42: 278–280.
7. Onan B., Onan I.S., Polat B. Surgical Resection of Solitary Metastasis of Malignant Melanoma to the Right Atrium. *Tex. Heart Inst. J.* 2010; 37: 598–601.
8. Judge J.M., Tillou J.D., Slingluff C.L., Kern J.A., Kron I.L., Weiss G.R. Surgical Management of the Patient with Metastatic Melanoma to the Heart. *J. Card. Surg.* 2013; 28: 124–128.
9. Villa A., Eshja E., Dallavalle S., Bassi E.M., Turco A. Cardiac metastases of melanoma as first manifestation of the disease. *Journal of Radiology Case Reports* 2014; 8: 8–15.
10. Chiles C., Woodard P.K., Gutierrez F.R., Link K.M. Metastatic involvement of the heart and pericardium: CT and MR imaging. *Radiographics* 2001; 21: 439–449.
11. Geara F.B., Ang, K.K. Radiation therapy for malignant melanoma. *Surg. Clin. North Am.* 1996; 76: 1383–1398.
12. Cates C.U., Virmani R., Vaughn W.K., Robertson R.M. Electrocardiographic markers of cardiac metastasis. *Am. Heart J.* 1986; 112: 1297–1303.