

Leczenie przerzutów czerniaka naczyniówki – dostępne metody z przeglądem piśmiennictwa

IWONA ROSPOND-KUBIAK, KINGA SOSNOWSKA, JAROSŁAW KOCIĘCKI

Katedra Okulistyki
i Klinika Okulistyczna
Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Kierownik Kliniki:
Dr hab. n. med.
Jarosław Kocięcki,
prof. UM

Adres do korespondencji:
Dr n. med.
Iwona Rospond-Kubiak,
Katedra Okulistyki
i Klinika Okulistyczna UM,
61-848 Poznań,
ul. Długa 1/2,
e-mail: iwona.rospond-
kubiak@wp.pl

Wprowadzenie

Ocenia się, że każdego roku czerniak błony naczyniowej wystąpi u około 7 na milion osób rasy kaukaskiej [1]. Nowotwór ten nie wykazuje predylekcji do płci, aczkolwiek niektórzy autorzy odnotowali, że u mężczyzn częściej spotyka się guzy większe i położone bardziej ku tyłowi od równika [2]. Rozpoznanie najczęściej ustala się w 5-6 dekadzie życia (szczyt występowania około 62 r.ż.), sporadycznie w innych przedziałach wiekowych [1]. Epidemiologicznymi czynnikami ryzyka są: jasna karnacja skóry, niebieski kolor tęczówki, obecność zmiany typu melanocytoza w okolicy tarczy nerwu wzrokowego, melanocytoza oczna i oczno-skórna oraz choroba Recklinghausena [1]. Nie udowodniono roli ekspozycji na światło słoneczne.

Około 90% czerniaków dotyczy naczyniówki, 5-8% wywodzi się z ciała rzęskowego, a 3-5% lokalizuje w tęczówce [1]. Na każdym etapie wzrostu nowotworu może dojść do naciekania twardówki drogą anatomicznych miejsc wyjścia nerwów rzęskowych, naczyń krwionośnych lub kanałów wodnych twardówki [3].

Do rozsiewu komórek nowotworowych dochodzi najczęściej drogą naczyń krwionośnych, głównie do wątroby, płuc i kości. Aż 90% przerzutów lokalizuje się w wątrobie (ryc. 1 i 2). Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych pojawiają się właściwie tylko wówczas, gdy doszło do zajęcia przestrzeni nadtwardówkowej [1].

Czynniki pogarszające rokowanie to wysokość guza, największy wymiar podstawy, zajęcie ciała rzęskowego

i naciekanie twardówki [1,4]. Niekorzystne cechy histopatologiczne to: obecność komórek nabłonkowych, pętli naczyń PAS dodatnich, duża liczba mitoz w 40 powiększonych polach obserwacji, a przede wszystkim nieprawidłowości chromosomalne (utrata jednej kopii chromosomu 3 i dodatkowy chromosom 8q).

Mimo intensywnego rozwoju nauk podstawowych i ogromnego postępu w rozumieniu patofizjologii czerniaków błony naczyniowej, wywołana przez nie choroba przerzutowa nadal pozostaje nieuleczalna. Według wielu źródeł chorzy przeżywają około roku od rozpoznania przerzutów, a długość przeżycia koreluje z liczbą i rozmiarami zmian w wątrobie, parametrami czynności wątroby, wskaźnikiem w skali Karnofskiego oraz długością okresu od leczenia miejscowego do wystąpienia przerzutu.

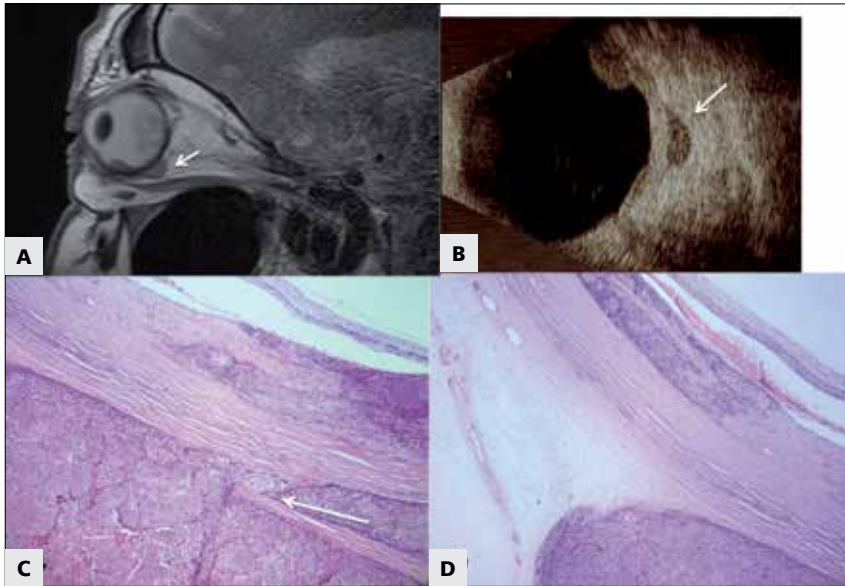
W ciągu kilku ostatnich lat coraz częściej pojawiają się jednak doniesienia o możliwości wydłużenia czasu przeżycia niektórych chorych.

Dostępny obecnie metodami leczenia chorych z przerzutami czerniaka naczyniówki są chemioterapia, resekcja chirurgiczna, radioembolizacja i immunoterapia. Autorzy omówią również potencjalne punkty uchwytu nowych terapii, które aktualnie są przedmiotem badań klinicznych.

Metody leczenia

Chemioterapia

Dotychczasowe schematy leczenia nie przyniosły satysfakcjonujących rezultatów. W leczeniu chorych z przerzutami czerniaka naczyniówki zazwyczaj stosowano schematy opracowane dla czerniaka



Rycina 1. Mężczyzna, lat 68, leczony z powodu czerniaka błony naczyniowej z komórek wrzecionowatych naciekającego twardówkę. Strzałką oznaczono miejsca naciekania widoczne na obrazach MR T2-zależnych (A), w badaniu USG w prezentacji B (B) oraz w preparatach histopatologicznych (C, D). Przerzuty do wątroby rozpoznano po roku od egzenteracji oczodołu.

skóry, poczynając od monoterapii dakarbazyną, do np. schematu BOLD (siarczan bleomycyny, siarczan winkrystyny, lomustyna i dakarbazyna). Dzięki połączeniu tego schematu z interferonem udało się uzyskać dobrą odpowiedź u pewnego odsetka chorych [5]. Inne leki stosowane ogólnoustrojowo to gemcytabina w połączeniu z treosulfanem lub bez niego.

Fotemustyna jest środkiem alkilującym, który osiąga stężenie w wątrobie 8-47 razy większe niż w pozostałych tkankach. Po podaniu jej bezpośrednio do tętnicy wątrobowej uzyskano korzystną reakcję u około 36% chorych, których przeżycie trwało średnio 15 miesięcy, a około 29% chorych przeżyło ponad 2 lata [5,6]. Obecnie oczekujemy na pierwsze wyniki randomizowanego badania III fazy porównującego następstwa dożylnego podania fotemustyny z wynikami podania jej bezpośrednio do tętnicy wątrobowej (EORTC 18021) [7].

Odmianą chemioterapii jest wybiórcze podanie leków do wątroby z wykorzystaniem krążenia pozaustrojowego (isolated hepatic perfusion, IHP). Uproszczoną wersją tej metody jest podanie przezskórne (percutaneous hepatic perfusion, PHP). Polega ona na przezskórnym wprowadzeniu cewnika zbierającego krew żylną, a leki cytotoksyczne są podawane do tętnicy wątrobowej. Pozwala to na ominięcie konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego oraz umożliwia powtórzenie sesji chemioterapii, jeśli jest to konieczne [8]. Od czasu, kiedy ponad 10 lat temu po raz pierwszy opisano IHP, przy

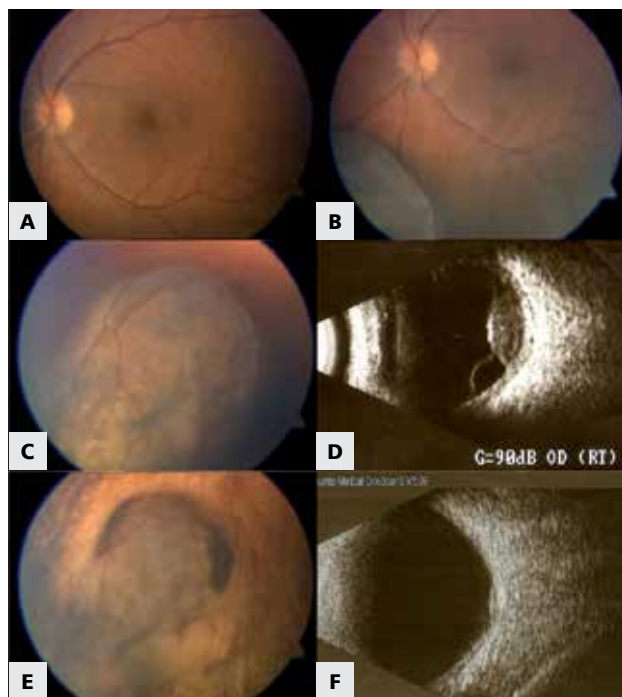
użyciu tej techniki podawano melfalan w dwu różnych dawkach (1,5 lub 2 mg/kg) w połączeniu z czynnikiem martwicy nowotworu (tumor necrosis factor, TNF) albo bez niego oraz z hipertermią lub bez niej. Obserwowano jednak silny wpływ cytotoksyczny na wątrobę, co często wymagało przedłużenia czasu pobytu w szpitalu [7,8].

Leczenie chirurgiczne

Wśród chorych z przerzutami czerniaka naczyniówki do wątroby jedynie niewielu kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego. Są to chorzy z izolowanymi ogniskami przerzutów. Trzeba jednak dodać, że w chwili ustalenia rozpoznania u większości chorych przerzuty do wątroby mają charakter rozsiany (tzw. miliary disease).

Na przykład w grupie 798 chorych leczonych w Instytucie Curie w Paryżu resekcja przerzutu była możliwa jedynie u 250. Czystą makroskopowo łożą resekcji osiągnięto zaledwie u 76 chorych (29%). Średni czas przeżycia chorych z czystą łożą po resekcji wyniósł 27 miesięcy w porównaniu ze średnio 11-miesięcznym przeżyciem chorych z dodatnim marginesem chirurgicznym [9].

Frenkel i wsp. [10] przeanalizowali dane 35 chorych poddanych częściowej hepatektomii z powodu przerzutów czerniaka naczyniówki wyłonionych z grupy 74 chorych z takimi przerzutami. Średni czas przeżycia chorych operowanych wyniósł 23 miesiące, podczas gdy w grupie nieoperowanej zaledwie 6,8 miesiąca (był zatem



Rycina 2. Kobieta, lat 41, leczona w 2007 r. brachyterapią Ru-106 z powodu czerniaka błony naczyniowej. Na obrazach dna oka (A, B, C) oraz USG (D) uwidoczniono nowotwór w chwili rozpoznania. Kolejne zdjęcia ukazują reakcję na brachyterapię po roku (E) oraz praktycznie całkowitą regresję guza po 4 latach, w listopadzie 2011 r. (F). Przerzuty do wątroby rozpoznano 2 miesiące później, w styczniu 2012 r.

o 3,7 razy krótszy). Czas przeżycia po zabiegu chorych, u których resekowano 1-5 ognisk przerzutowych był także 3,1 razy dłuższy niż u tych, u których tych ognisk było 6 i więcej. U 13 chorych uzyskano czyste brzoży po resekcji ognisk przerzutowych, a czas ich przeżycia był 1,9 razy dłuższy od obserwowanego u pozostałych chorych poddanych częściowej hepatektomii [10].

Radioembolizacja

Istotą radioembolizacji, zwanej również selektywną radioterapią wewnątrznaczyniową (selective intraarterial radiotherapy, SIRT), jest wstrzyknięcie do odgałęzień tętnicy wątrobowej mikrokapsulek zawierających beta-radioaktywny izotop itru 90. Przerzuty wątrobowe są zaopatrywane głównie przez krew tętniczą w odróżnieniu od pozostałej tkanki wątroby unaczynionej przez żyłę wrotną. Cząstki radioaktywne penetrują w głąb tkanki

na około 2,5 mm, osiągając maksymalne stężenie w mikrokrążeniu. Zdrowy mięsz w wątroby zostaje oszczędzony [7].

Chociaż SIRT wykorzystuje się głównie do leczenia chorych z przerzutami raka jelita grubego, opisano pewną skuteczność tej metody u chorych z przerzutami czerniaka naczyniówki. Ostatnio opublikowano wyniki uzyskane w grupie 13 chorych, którzy nie odpowiedzieli na chemioterapię pierwszej linii. Po zastosowaniu SIRT u 62% z nich obserwowano częściową remisję zmian w wątrobie. Średni czas przeżycia chorych poddanych radioembolizacji wyniósł 7 miesięcy [11]. Kennedy i wsp. [12] opisali 6 częściowych i jedną całkowitą remisję uzyskane w grupie 11 chorych podanych SIRT, u których wcześniejsza chemioterapia okazała się nieskuteczna. Przeżycie 80% chorych z tej grupy było dłuższe niż rok. Metoda ta stwarza pewne zagrożenie popromiennym uszkodzeniem zdrowej tkanki wątroby prowadzącym następnie do marskości wątroby.

Immunoterapia

Ostatni rok przyniósł przełom w leczeniu chorych na czerniaka skóry z przerzutami, FDA zarejestrowała bowiem ipilimumab, przeciwciało monoklonalne przeciw antygenowi cytotoksycznych limfocytów T (anty-CTLA4). Jego działanie powoduje, że system immunologiczny chorego zaczyna dostrzegać krążące komórki przerzutów nowotworu i niszczy je [1]. Jest to pierwszy lek, który istotnie statystycznie wydłużył czas przeżycia chorych na rozsialego czerniaka skóry uczestniczących w badaniach III fazy. Z udziału w tych badaniach wykluczono jednak chorych na czerniaka naczyniówki.

W ostatnio opublikowanym doniesieniu zestawiającym doświadczenie sześciu ośrodków europejskich, w których leczono pacjentów z rozsianym czerniakiem naczyniówki, wykazano, że ipilimumab może mieć korzystne działanie u chorych, u których zawiodły inne metody leczenia [13]. Wykazano w nim możliwość korzystnego działania ipilimumabu u chorych, u których inne metody leczenia zawiodły [13]. Trwają badania kliniczne II fazy oceniające inne ludzkie przeciwciało monoklonalne przeciw CTLA-4, cząsteczkę CP-675,206 (NCT01034787) [14].

Przedstawione wyniki połączone z coraz lepszym zrozumieniem onkogenezy czerniaków odnawiają nadzieję na powrót do immunoterapii jako leczenia adiuwantowego. Po dekadzie zwątpienia oznacza to również powrót do szczepionek przeciwnowotworowych. Zakończono właśnie I fazę badań klinicznych (NCT00313508) oceniających szczepionkę zawierającą komórki dendry-

tyczne (MART-1/gp100/tyrosinase/ NY-ESO-1 peptide-pulsed dendritic cells) [14].

Biologia czerniaka naczyń i potencjalne punkty uchwytu nowych terapii

Obecnie wiadomo, że w onkogenezie czerniaka zasadniczą rolę odgrywają fosforylacja i inaktywacja genu supresorowego siatkówczaka. Wymaga to aktywacji cykliny D1 kodowanej przez białko CCND1, produkt końcowy szlaku przemian RAF/MEK/ERK. Na zaburzenie tego szlaku metabolicznego wpływa mutacja genów *GNAQ* i *GNA11* w kodonie 29. Wszystkie te szlaki przemian są ważne dla homeostazy melanocytów, a *GNAQ* umożliwia również przetrwanie melanocytów we wczesnej fazie ich rozwoju. Każde białko jest potencjalnym punktem uchwytu nowej terapii. Inhibitor białka MEK, AZD6244, okazał się skuteczny w małej grupie chorych na czerniaka naczyń i z przerzutami, w której jego zastosowanie umożliwiło dwukrotne wydłużenie przeżycia w porównaniu z obserwowanym po leczeniu temozolomidem. Trwają badania kliniczne II fazy oceniające przydatność AZD6244 u chorych na czerniaka z potwierdzoną mutacją *GNAQ* [5,15].

Innymi bardzo obiecującymi białkami są: BAP-1, choć wiadomo już, że występuje również w komórkach czerniaka, który nie tworzy przerzutów [14], oraz Hsp90.

Podsumowanie

Coraz więcej wiadomo o powodach agresywnego przebiegu czerniaków, coraz lepiej też udaje się przełożyć skomplikowany język białek, immunologii i biotechnologii na codzienną praktykę kliniczną. Umożliwia to opracowywanie nowych metod leczenia działających na kolejne punkty uchwytu na szlakach przemian. Być może w ciągu kilku następnych lat zaowocuje to opracowaniem leku pozwalającego wyraźnie wydłużyć czas przeżycia chorych na czerniaka naczyń i z przerzutami, a nawet skutecznie ich leczyć.

Podziękowanie

Autorzy artykułu pragną podziękować pani mgr Barbarze Paul z Biblioteki Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Piśmiennictwo

- 1 Damato BE. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton Lecture. *Eye* 2012;26:1157-1172.
- 2 Damato BE, Coupland SE. Differences in uveal melanomas between men and women from the British Isles. *Eye* 2012;26:292-299.
- 3 Coupland SE, Campbell I, Damato B. Routes of extraocular extension of uveal melanoma: risk factors and influence on survival probability. *Ophthalmology* 2008;115:1778-1785.
- 4 Iwona Rospond-Kubiak. Ocena wyników leczenia czerniaków błony naczyniowej gałki ocznej w Katedrze i Klinice Okulistyki w Poznaniu w latach 1991-2005. Rozprawa doktorska, 2008.
- 5 Papastefanou VP, Cohen VML. Uveal Melanoma. *J Skin Cancer* 2011;2011:573974.
- 6 Peters S, Voelter V, L. Zografos L. et al. Intra-arterial hepatic fotemustine for the treatment of liver metastases from uveal melanoma: experience in 101 patients. *Annals of Oncology* 2006;17:578-583.
- 7 Leyvraz S, Keilholz U. Ocular melanoma: what's new? *Curr Opin Oncol* 2012;24:162-169.
- 8 Antoine RA. Technical considerations in percutaneous hepatic perfusion: a multicenter experience. *J Extra-corporeal Technol* 2011;43:30-33.
- 9 Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, et al. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:1192-1197.
- 10 Frenkel S, Nir I, Hendlar K, et al. Long-term survival of uveal melanoma patients after surgery for liver metastases. *Br J Ophthalmol* 2009; 93:1042-1046.
- 11 Klingenstein A, Haug AR, Zech CJ, Schaller UC. Radioembolization as locoregional therapy of hepatic metastases in uveal melanoma patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* April 2012.
- 12 Kennedy AS, Nutting C, Jakobs T, et al. A first report of radioembolization for hepatic metastases from ocular melanoma. *Cancer Invest* 2009;27:682-690.
- 13 Riccardo Danielli R, Ruggiero Ridolfi R, Vanna Chiarion-Sileni V, et al. Ipilimumab in pretreated patients with metastatic uveal melanoma: safety and clinical efficacy. *Cancer Immunol Immunother* 2012;61:41-48.
- 14 Woodman SE. Metastatic Uveal Melanoma. *Biology and Emerging Treatments*. *Cancer J* 2012;18:148-152.
- 15 Patel M, Smyth E, Chapman PB, et al. Therapeutic implications of the emerging molecular biology of uveal melanoma. *Clin Cancer Res* 2011;17:2087-2100.