

Melanom in izolirane metastaze v vranici – prikaz primera in pregled literature

Melanoma and isolated splenic metastases – a case report and literature review

Jerica Škedelj,¹ Ivana Žagar,² Marko Snoj¹

¹ Oddelek za kirurgijo, Onkološki Inštitut Ljubljana

² Oddelek za nuklearno medicino, Onkološki Inštitut Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Marko Snoj
e: msnoj@onko-i.si

Ključne besede:

melanom; vranica; izolirane metastaze; FDG-PET/CT; splenektomija

Key words:

melanoma; spleen; isolated metastases; FDG-PET/CT; splenectomy

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2015;
84: 495–500

Prispelo: 4. apr. 2014,
Sprejeto: 19. mar. 2015

Izvleček

Izhodišča: Vranica je v sklopu malignih boleznih redko prizadeta. Največkrat so metastatski infiltrati v njej prisotni pozno v poteku rakave bolezni. O izoliranih metastazah v vranici raziskovalci redko poročajo, se pa število opisanih primerov večja predvsem na račun vse boljše slikovne diagnostike in uporabe FDG-PET/CT pri sledenju bolnikov z rakom. Melanom lahko zaseva v kateri koli organ v telesu, vendar je število primerov metastatskih sprememb v vranici, ugotovljenih v življenju bolnika, majhno, še manj pa je primerov z dokazano izolirano metastatsko prizadetostjo vranice.

Prikaz primera: Predstavljamo 61-letnega bolnika, ki se na Onkološkem inštitutu zaradi melanoma vodi že od leta 2009. V letu 2013 smo pri njem med rednim sledenjem ob povišanem serumskem označevalcu S-100 in slikanju s FDG-PET/CT dokazali izolirano metastatsko prizadetost vranice. Odredili so kirurško zdravljenje s splenektomijo.

Zaključek: Bolniki z metastatskim melanomom (stadij IV) imajo slabo napoved izida bolezni, srednje preživetje se ocenjuje na 6 mesecev. Študije, ki so preučevale vpliv metastazektomije v različnih solidnih organih na preživetje bolnikov z metastatskim melanomom, so ugotovile, da kirurško zdravljenje metastaz pomembno podaljša njihovo preživetje. Tudi splenektomija bi pri bolnikih z melanomom in s FDG-PET/CT dokazano izolirano metastatsko prizadetostjo vranice lahko pomembno vplivala na njihovo preživetje in njihovo kakovost življenja.

Abstract

Background: Metastases to the spleen are considered a rare event generally occurring during the late stage of malignant disease. Isolated metastases are rarely described. However, in the past years the number of reported cases in literature has been increasing mainly due to advancements in the imaging techniques and the use of FDG-PET/CT in the follow-up of patients with malignant diseases. Even though melanoma can disseminate to any organ, metastases to the spleen, found during life, are rare. Moreover, proven isolated metastases in the spleen are described even more rarely.

Case report: We report a case of a 61-year-old man with known skin melanoma treated in the Institute of Oncology in Ljubljana from 2009 on. In 2013, during a regular follow up, raised values of S-100 marker and isolated lesions in the spleen were found on FDG-PET/CT. Due to isolated metastatic disease, splenectomy was indicated.

Conclusion: Patients with stage IV melanoma have a poor prognosis, the median survival is estimated to be six months. According to the results of several studies, metastasectomies for isolated metastases in solid organs can significantly improve survival of these patients. In melanoma patients with FDG-PET/CT proven isolated metastases to the spleen, splenectomy can significantly improve their survival and quality of life.

Uvod

Izolirane metastaze v vranico so pri solidnih tumorjih redke.^{1,2} Velike obdukcijske serije pri bolnikih z rakom poročajo, da je vranica metastatsko infiltrirana v 2,3–7,1 %, ^{3,4} največkrat pozno v poteku bolezni, ko je metastatsko prizadetih več visceralnih organov.¹ Metastaze v vranici so redko simptomatske, lahko povzročajo kronične težave zaradi splenomegalije ali akutno bolečino ob rupturi povečane vranice,² tako da večino metastatsko infiltriranih vranic najdejo šele pri obdukciji.⁵ Metastatske spremembe najpogosteje najdemo v sklopu raka dojk, raka pljuč, melanoma in raka organov roditel.⁶ Izolirana metastatska bolezen vranice pri melanomu je redka,^{1,7} v zadnjih letih se je število opisanih primerov povečalo predvsem na račun izboljšanja slikovne diagnostike in uporabe 18-fluorodeoksiglukoze-pozitron emisijske tomografije/računalniške tomografije (FDG-PET/CT) pri sledenju bolnikov z maligno boleznijo.^{8–10} Pri teh bolnikih lahko kljub IV. stadiju bolezni s splenektomijo podaljšamo preživetje.^{5,11}

Predstavljamo primer bolnika z znanim kožnim melanomom in s FDG-PET/CT ugotovljeno izolirano metastatsko prizadetostjo vranice, pri katerem smo se odločili za splenektomijo.

Prikaz primera

61-letni moški se na Onkološkem Inštitutu v Ljubljani (OI) zaradi melanoma na hrbtu začetnega stadija II C (T4bNoMo; Breslow 4,3 mm z ulceracijo) vodi od aprila 2009. Gre za bolnika, ki ima od leta 2007 znan kronični hepatitis C, arterijsko hipertenzijo, sladkorno bolezen tipa 2 in čezmerno telesno težo. Doma redno jemlje Prenessa 4 mg, Glucophage 1000 mg/12 h in Diaprel MR 60 mg/12h. Ves čas bolezni je v dobri splošni kondiciji.

Opravljen je bila reekscizija brazgotine na hrbtu ter biopsija varovalne bezgavke, histološko maligne bolezni v reekscizatu in varovalni bezgavki niso našli. Zaradi spremljajočih bolezni, predvsem močno patoloških jetrnih testov ob hepatitisu (AST 3,17 μ kat/l [$<0,58$]; ALT 4,33 μ kat/l [$<0,74$]; γ -GT 8,88

μ kat/l [$<0,92$]), adjuvantno zdravljenje z interferonom ni bilo odrejeno. Bolnika smo zato samo redno spremljali.

V letu 2013 je bil bolnik marca ponovno hospitaliziran na OI, tokrat zaradi predvidene kirurške odstranitve podkožne metastaze melanoma na prsnem košu. Ob povišanih vrednostih S-100 (0,119 ng/l [$<0,105$ ng/l]) je bolnik pred operacijo opravil CT in FDG-PET/CT za izključitev metastaz drugje v telesu. CT je v pljučih pokazalo več drobnih nodularnih zgostitev velikosti od 3 do 7 mm v obeh spodnjih pljučnih režnjih ter tri hipodenzne okrogle spremembe v vranici velikosti 19, 18 in 4 mm. FDG-PET/CT je pokazal povišano kopičenje radiofarmaka v tumorski formaciji v podkožju (maksimalni SUV 15,9), dve povišani žariščni patološki kopičenja prečnega premera 2 cm in 1,5 cm v vranici (maksimalni SUV 6,6 in 5,4) (slika 1 A). Na nizkodenznem CT je bilo v desnih pljučih vidnih več drobnih nodularnih formacij prečnega premera pod 0,5 cm, ki so bile premajhne za oceno malignosti na podlagi kopičenja radiofarmaka. V aprilu 2013 je bila tako opravljena ekstripcija podkožne spremembe; histologija je potrdila zasevek melanoma. Vrednost označevalca S-100 po operaciji je ostala povišana (0,134 ng/l).

V decembru 2013 je pri bolniku zopet prišlo do porasta označevalca S-100 (0,336 ng/l), zato je ponovno opravil CT in FDG-PET/CT. CT slikanje je pokazalo stagnacijo pljučnih sprememb, medtem ko sta bili v vranici vidni dve hipoehogeni spremembi, ki sta se v primerjavi s slikanjem v marcu povečali na 26 in 16 mm. FDG-PET/CT je pokazal hipodenzno spremembo centralno v vranici, ki je bila metabolno aktivnejša kot pred devetimi meseci (maksimalni SUV do 15) (Slika 1 B). Vidno je bilo zlivanje dveh povišanih kopičenj radiofarmaka, največji skupni premer sprememb je znašal do 4 cm, kar je kazalo na napredovanje metastaz v vranici. Poleg tega sta bili tudi v pljučnem režnju vidni dve novi 0,5 cm nodularni zgostitvi, ki sta nakazano povišano kopičili radiofarmak (maksimalni SUV do 1,6), vendar sta bili tudi tokrat premajhni za oceno malignosti na podlagi kopičenja označene FDG. Osta-

le pljučne spremembe so stagnirale. Pljučne spremembe najverjetneje predstavljajo granulome in ne metastaze melanoma, za razjasnitev njihove etiologije je bila opravljena tudi bronhoskopija na KOPE Golnik, vendar tudi s to diagnostično metodo sprememb zaradi majhnosti niso uspeli opredeliti.

Konzilij je sklenil, da gre pri bolniku glede na izvide izotopske preiskave najverjetneje za izolirano metastatsko prizadetost vranice, zato so odredili splenektomijo, ki je bila opravljena v februarju 2014. Med operacijo makroskopsko ni bilo vidnih melanomskih depozitov drugje v trebušni votlini. Vranica je bila povečana, merila je $15 \times 11 \times 5$ cm in tehtala 640 g (normalno $10 \times 6 \times 3$ cm in 150–200 g). Makroskopsko je bila proti hilusu vranice vidna ostro omejena sprememba svetlejše barve s premerom 2,5 cm. Mikroskopsko je šlo za infiltrat melanoma, premera 2,5 cm, ki je bil delno nekrotičen in ni segal do kapsule. Tumorske celice so bile močno pozitivne na S-100, Melanin A, HMB45 in Melanoma Coctail. Glede na histološki izvid dodatno zdravljenje pri bolniku ni bilo indicirano, pač pa samo sledenje z rednimi kontrolami.

Razpravljanje

Predstavljamo primer bolnika z znanim melanomom kože (Breslow 4,3 mm) z naključno ugotovljeno izolirano metastatsko infiltracijo vranice odkrito s FDG-PET/CT in zdravljeno s splenektomijo.

Pri bolnikih z anamnezo malignoma in sumom na izolirano metastazo v vranici je definitivna diagnostična opredelitev vrančnih sprememb možna le s splenektomijo. Kljub temu, da nekateri avtorji omenjajo možnost biopsije izoliranih vrančnih sprememb s tanko igelno aspiracijsko biopsijo, je ta metoda tvegana, predvsem zaradi možnosti krvavitve, zato se praktično ne uporablja.¹² V objavljeni seriji splenektomij pri bolnikih z anamnezo malignoma zaradi suma na metastaze v vranici, postavljenega s slikovnimi preiskavami, se je pokazalo, da ena tretjina takih bolnikov nima metastaz, pač pa benigne spremembe, najpogosteje hemangiome.⁶

Metastatska prizadetost vranice je redka in se pojavlja predvsem v končnem stadiju maligne bolezni, ko je prisotna večorganska metastatska prizadetost organizma.^{1,12} Pred letom 1990 so poročila o številu rakavih bolezni, ki so sekundarno prizadela vranico, izhajala iz obdukcijskih zapisnikov.^{3,4} Po letu 1990 pa se število opisanih primerov metastatske infiltracije vranice pri bolnikih z napredovalimi rakavimi boleznimi solidnih organov povečuje predvsem zaradi razvijajočih se tehnik slikovne diagnostike (UZ, CT).^{12,13} V zadnjih letih je v literaturi tudi vse več opisanih primerov izoliranih metastaz v vranici, odkritih zaradi vse večje uporabe FDG-PET/CT pri sledenju bolnikov z rakavo boleznijo.¹³ V nasprotju s konvencionalnimi slikovnimi metodami, ki ne morejo z gotovostjo ločiti med benigno in maligno

Tabela 1: V življenju ugotovljena metastatska prizadetost vranice v sklopu melanoma.

Avtor	Število metastatsko prizadetih vranic zaradi melanoma (%)	Izolirane metastaze melanoma v vranico	Število splenektomij zaradi metastaz melanoma (%)
De Wilt et al 2003 ⁵	113	6	15/113 (13,3)
Pugalenthi et al 2013 ⁶	14/148 (9,5)	14	14
Sen et al 2013 ⁸	1	1	1
Comperat et al 2007 ¹²	1/93 (1,1)	1	Ni podatka
Metser et al 2005 ¹³	6/61 (9,8)	6	0
Klein et al 1987 ¹⁶	1	1	1
Trindade et al 2009 ¹⁹	1	1	1
Sauer et al 2009 ²⁶	5/785 (0,6)	0	0

boleznijo vranice, ta metoda omogoča opredeljevanje sprememb na podlagi njihovega metabolnega in anatomskega statusa. V študiji Metserja s sodelavci so s FDG-PET/CT pri bolnikih z rakom zabeležili 68 primerov izoliranih metastaz v vranico, od tega so jih 6 opredelili kot melanom. Diagnoza je bila postavljena na podlagi biopsije vraničnih sprememb, klinične slike ali slikovne diagnostike. Nobena izmed sprememb ni bila diagnosticirana na podlagi splenektomije.¹³ Prav tako so si s FDG-PET/CT pomagali v študiji Pugalenthija s sodelavci, v kateri je opisanih 84 primerov izolirane metastatske prizadetosti vranice pri rakavi bolezni, a ni povsem jasno, pri koliko izmed njih je bila metoda res uporabljena.⁶ Čeprav ima FDG-PET/CT pri bolnikih z znano maligno boleznijo visoko napovedno vrednost, se včasih izkaže, da so rezultati lažno pozitivni. Predvsem granulomatozne bolezni lahko posnemajo maligne spremembe v vranici.¹³

Metastatska prizadetost vranice se največkrat odkrije šele pri obdukciji in naj bi bila prisotna pri 32–88 % bolnikov, ki so umrli zaradi melanoma.¹⁴ V življenju so metastaze največkrat asimptomatske in se zato najdejo naključno v sklopu rednega sledenja z različnimi slikovnimi preiskavami.¹² Izolirana metastatska prizadetost vranice v sklopu melanoma je bila do sedaj v literaturi redko opisana (Tabela 1). Njeno redkost lahko ponazorimo s študijo de Wilta z ene največjih klinik za melanom, Sydney Melanoma Unit, ki je pregledal popise 10 000 bolnikov z melanomom, ki so se zdravili med letoma 1990 in 2001 ter samo pri šestih ugotovil izolirano metastatsko bolezen v vranici.⁵

Metastatska infiltracija vranice lahko povzroča astenijo, izgubo telesne teže, povišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, splenomegalijo, hipersplenizem, v skrajnih primerih celo razpok organa.^{8,15,16,17} Pot zasevanja je največkrat hematogena s spremembami v parenhimu, v peritonealnem razsoju pa so prisotna subkapsularna žarišča.¹⁸ Sorazmerno nizka pojavnost metastatskih infiltratov v vranici naj bi bila posledica mehanskih dejavnikov (konstanten tok krvi skozi vranico, ritmično krčenje njene kapsule, oster kot, pod katerim se vranična arterija odcepi od celiakalne arterije) na

eni strani in omejenega limfogogenega razsoja maligne bolezni zaradi odsotnosti aferentnega limfatičnega voda na drugi.^{1,12}

Napoved izida bolezni bolnikov z metastatskim melanomom (stadij IV po AJCC (American Joint Committee on Cancer) je slaba.¹⁹ Srednje preživetje se ocenjuje na 6 mesecev.²⁰ Večinoma se bolniki z napredovalo boleznijo zdravijo s kemoterapijo, radioterapijo ali kombinacijo obeh.¹⁹ Odgovor na zdravljenje s temi metodami je večinoma slab, z majhnim učinkom na preživetje.²¹ Za enkrat je v literaturi objavljena le študija de Wilta s sodelavci, ki je preučevala vpliv splenektomije pri bolnikih z melanomom in metastatsko infiltrirano vranico. V študijo je bilo sicer vključenih 113 bolnikov z metastatsko prizadetostjo vranice zaradi melanoma, le pri 15 pa je bila indicirana splenektomija. 7 bolnikov je bilo operiranih z namenom ozdravitve, od tega jih je 6 imelo izolirano prizadeto vranico. Pri treh bolnikih je bila vranica prvi organ, ki ga je prizadela metastatska bolezen. Ostali so imeli pred tem že opravljeno odstranitev področnih bezgavk. Ugotovili so, da se je pri splenektomiranih bolnikih, pri katerih je bil namen kirurškega zdravljenja ozdravitve, preživetje podaljšalo in je srednje preživetje znašalo 20 mesecev, v skupini, ki je bila operirana z namenom blažitve težav, pa je srednje preživetje znašalo le 5 mesecev.⁵ Prav tako o podaljšanem preživetju poročajo študije, ki so preučevale vpliv metastazektomije na preživetje pri bolnikih z izoliranimi metastatskimi melanomskimi spremembami v drugih organih (pljuča, GIT in drugi visceralni organi).^{11,20,22-25} Podaljšano preživetje so opažali tudi pri bolnikih, ki so jim odstranili vranico zaradi metastaz karcinomov drugih solidnih organov.²⁶

Splenektomija je pri metastazah v vranici na mestu predvsem z namenom blažiti simptome in izboljšati kakovost življenja oziroma v primeru rupture vranice za preprečitev takojšnje smrti.⁵ Pri dokazanih izoliranih metastatskih spremembah v vranici je operacija lahko metoda zdravljenja, ki pomembno podaljša preživetje pri bolnikih z metastatsko boleznijo.⁵ Po podatkih iz literature je bila, tako kot v našem primeru, pri večini bolnikov opravljena klasična odstranitev vranice z laparotomijo.^{5,6} V literaturi

pa se že pojavljajo posamezni primeri, ko so metastatsko infiltrirano vranico odstranili laparoskopsko.¹⁹

Zaključek

Vranica je organ, ki je v sklopu maligne bolezni redko prizadet. Metastatsko infiltracijo po navadi odkrijemo šele med obdukcijo ali pozno v poteku bolezni, ko je zdravljenje rakave bolezni že omejeno in ne vpliva več na podaljšanje preživetja bolnikov. O izolirani prizadetosti vranice v sklopu metastatske rakave bolezni v literaturi redko

poročajo, še redkeje pa so opisani primeri izoliranih metastaz melanoma. V prihodnosti lahko pričakujemo večanje števila primerov bolnikov z ugotovljeno izolirano metastatsko prizadetostjo vranice predvsem na račun izboljševanja slikovne diagnostike in uporabe FDG-PET/CT za sledenje bolnikov z rakom. Pri bolnikih z izolirano metastatsko prizadetostjo vranice, ki so v dobri splošni kondiciji, je indicirana splenektomija, ne samo z namenom lajšati simptome in izboljšati kakovost življenja, marveč tudi z namenom podaljšati preživetja bolnikov s IV. stadijem maligne bolezni.

Literatura

- Schön CA, Görg C, Ramaswamy A, Barth PJ. Splenic metastases in a large unselected autopsy series. *Pathol Res Pract* 2006; 202: 351–6.
- Pallor K, Fernandes H, D'Souza CRS. Rare case of isolated splenic metastases from the breast. *Basic and Applied Pathology* 2012; 5: 76–8.
- Hirst AE Jr, Bullock WK. Metastatic carcinoma of the spleen. *Am J Med Sci* 1952; 223: 414–7.
- Berge T. Splenic metastases. Frequencies and patterns. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1974; 82: 499–506.
- DeWilt JHW, McCarthy WH, Thompson JF. Surgical treatment of splenic metastases in patients with melanoma. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 38–43.
- Pugalethi A, Bradley C, Gonen M, Gian K, Strong V, Jarnagin W, et al. Splenectomy to treat splenic lesions: an analysis of 148 cases at a cancer center. *J Surg Oncol* 2013; 208: 521–5.
- Görg C, Hoffman A. Metastases to the spleen in 59 cancer patients: a 14-year clinico-sonographic study. *Ultraschall Med* 2008; 29: 173–8.
- Sen CA, Kargi A, Kaya V, Tanriverdi O. Isolated and solitary splenic metastasis detected by positron emission tomography in a patient with malignant melanoma: case report and review of the literature. *Contemp Oncol (Pozn.)* 2013; 17(2): 214–7.
- Friedman KP, Wahl RL. Clinical use of positron emission tomography in the management of cutaneous melanoma. *Semin Nucl Med* 2004; 34: 242–53.
- Belhocine TZ, Scott AM, Even-Sapir E, Urbain JL, Essner R. Role of nuclear medicine in the management of cutaneous malignant melanoma. *J Nucl Med* 2006; 47: 957–67.
- Ollila DW, Hsueh EC, Stern SL, Morton DL. Metastasectomy for recurrent stage IV melanoma. *J Surg Oncol* 1999; 71: 209–13.
- Comperat E, Bardier-Dupas A, Camparo P, Capron F, Charlotte F. Splenic metastases. Clinico-pathological presentation, differential diagnosis and pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 965–9.
- Metsker U, Miller E, Kessler A, Lerman H, Lievshitz G, Oren R, et al. Solid splenic masses: evaluation with 18-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2005; 46(1): 52–59.
- Buzbee TM, Legha SS. Spontaneous rupture of spleen in a patient with splenic metastases of melanoma. A case report. *Tumori* 1992; 78: 47–8.
- Krapohl BD, Kömürçü F, Deutinger M. spleen rupture due to metastasis of thin melanoma (Breslow thickness of 0,75 mm). *Melanoma Res* 2005; 15: 135.
- Klein B, Stein M, Kuten A, Steiner M, Barshalom D, Robinson E, et al. Splenomegaly and solitary spleen metastases in solid tumors. *Cancer* 1987; 60: 100–2.
- Karakousis CP, Elias EG. Spontaneous (pathologic) rupture of spleen in malignancies. *Surgery* 1974; 76: 674–7.
- Tserkezoglou A, Kontou S, Hatjieleftheriou G, Nikolaidou ME, Planiotis G, Apostolikas N, et al. Solitary parenchymal splenic recurrence of ovarian adenocarcinoma: a case report and review of the literature. *Anticancer Res* 2005; 25: 1471–6.
- Trindade MRM, Blaya R, Trindade EN. Melanoma metastasis to the spleen: Laparoscopic approach. *J Minim Access Surg* 2009; 5(1): 17–9.
- Chua TC, Saxena A, Morris DL. Surgical metastasectomy in AJCC stage IV melanoma patients with gastrointestinal and liver metastases. *Ann Acad Med Singapore* 2010; 39: 634–9.
- Leo F, Cagini L, Rocmans P, Cappello M, Geel AN, Maggi G, et al. Lung metastases from melanoma: When is surgical treatment warranted? *Br J Cancer* 2000; 83: 569–72.
- Wood TF, DiFronzo LA, Rose DM, Haigh PI, Stern SL, Wanek L, et al. Does complete resection of melanoma metastatic to solid intra-abdominal organs improve survival? *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 658–62.
- Harpole DH Jr, Johnson CM, Wolfe WG, George SL, Seigler HF. Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 743–8.
- Khadra MH, Thompson JF, Milton GW, McCarthy WH. The justification for surgical treatment of metastatic melanoma of the gastrointestinal tract. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171: 413–6.

25. Haigh PI, Essner R, Wardlaw JC, Stern SL, Morton DL. Long-term survival after complete resection of melanoma metastatic to the adrenal gland. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 633–9.
26. Sauer J, Sobolewski K, Dommisch K. Splenic metastases-not a frequent problem, but an underestimate location of metastases: epidemiology and course. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 667–71.