

(30)

Leczenie wewnątrzgałkowych guzów przerzutowych

Treatment of intraocular metastatic tumors

Bożena Romanowska-Dixon

Z Katedry i Kliniki Okulistyki Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maria Starzycka

Summary: Purpose: Analysis of the clinical picture of intraocular metastatic tumors and the results of the treatment with various methods.

Material and methods: Between 1994-1997 intraocular metastatic tumors were diagnosed in 14 patients (19 eyes). There were 13 females and 1 male, aged 28 to 69 years (average 50). The primary tumor in 8 patients developed in the breast, in 4 cases in the lungs, 1 in the brain, and 1 in the kidney. In all patients the primary tumor was excised, then chemotherapy was applied in 9 cases, radiotherapy in 3 cases, and hormonal treatment in 2 cases. In 7 patients the metastatic process concerned also other organs: bones, liver, lungs, hypophysis, and lymphatic glands. Metastases developed in 10 months to 11 years since the diagnosis and treatment of the primary tumor.

Intraocular tumors were the most often located near the optic disc (8 cases), or near the macula (4 cases). There were usually flat tumors (in 12 cases < 5 mm in thickness), creamy white, sometimes with pigment clumping. In order, to confirm the diagnosis of the tumor, USG was always performed and in 8 cases fluorescein angiography.

In all cases topical treatment was applied, which consisted of irradiation with ruthenium (^{106}Ru) in 6 eyes (in 1 case two times), laser coagulation in 3 eyes, and thermotherapy (TTT) with diode laser in 4 eyes, combined treatment (^{106}Ru + TTT) in 2 eyes, ^{106}Ru and ^{125}I brachytherapy in one eye. The dose of radiation for the apex of the tumor was 60-90Gy (av. 65). The eyeball was enucleated in 3 patients, 4 patients received chemotherapy. 2 patients received hormonal therapy, applied together with the topical treatment.

Results: In the majority of cases (14 eyes), a flat scar or the significant decrease of the volume of the tumor was obtained. 8 patients died, two are currently observed, the remaining 4 do not come to the control examination, and there is no information as to their fate.

Conclusions: Good results of the treatment encourage further application of brachy and thermotherapy in the treatment of intraocular metastatic tumors. It allows for the conservative treatment of the eyeball, and also useful visual acuity is retained often.

Słowa kluczowe: wewnątrzgałkowe przerzuty nowotworowe, brachyterapia, przezręczniczna termoterapia.

Key words: intraocular metastatic tumors, brachytherapy, transpupillary thermotherapy.

Obecnie za jedne z częstszych uważa się wewnątrzgałkowe guzy przerzutowe. Przerzuty raka rozwijają się zazwyczaj w błonie naczyniowej gałki ocznej, najczęściej w naczyniówce. Mogą one początkowo nie dawać żadnych objawów lub mogą przy zajęciu okolicy plamkowej powodować zaburzenia widzenia, a w przypadkach z towarzyszącym odwarstwieniem siatkówki – ubytki w polu widzenia. Według danych z piśmiennictwa częstość występowania przerzutów do błony naczyniowej wynosi od 2 do 10% u osób z rozpoznaniem pierwotnym nowotworem (1,4,12,14). W blisko 12-40% przypadków wewnątrzgałkowych guzów przerzutowych nie udaje się znaleźć ogniska pierwotnego (8,14).

W sytuacji, kiedy los chorego jest niepewny i obecność uogólnionej choroby nowotworowej w wielu przypadkach określa rokowanie dotyczące przeżycia jako złe, miejscowe leczenie guzów przerzutowych powinno być prowadzone w sposób jak najmniej

obciążający chorego. Wyłuszczenie oka z guzem przerzutowym jest wskazane tylko w przypadkach dużych guzów, powikłanych jaskrą następczą, z towarzyszącymi dolegliwościami bólowymi, niepoddających się innym metodom leczenia.

Celem niniejszej pracy jest analiza przypadków wewnątrzgałkowych guzów przerzutowych, określenie możliwości ich leczenia oraz ocena wyników leczenia.

Materiał i metodyka

Badaniami objęto 14 chorych (19 oczu) leczonych w krakowskiej klinice w latach 1994-1997 z powodu wewnątrzgałkowych guzów przerzutowych, w tym 13 kobiet i 1 mężczyznę. Wiek chorych wynosił 28-69 lat, średnio 50 lat. U 5 osób guzy występowały w obojgu oczach. We wszystkich przypadkach znane było pierwotne ognisko nowotworowe: w 8 przypadkach rak sutka, w 4 – płuca, oraz w pojedynczych przypadkach rak mózgu i nerki. U wszystkich

Wielkość guza Tumor size	Liczba oczu No of the eyes	Zakres średnicy podstawy (mm) Tumor base diameter	Grubość, zakres w mm Tumor thickness
Mały/ Small	6	8,2–10,0	2,2–2,8
Średni/ Medium	7	10,4–14,3	2,6–6,0
Duży/ Large	3	12,0–16,2	3,3–10,2
Ogromny/ Extra large	3	18,0–22,3	14,0–15,1
Ogółem/ Total	19	8,2–22,3	2,2–15,1

Tab. I. Wielkość guzów według klasyfikacji AAO.

Tab. I. Tumor size according to the AAO classification.

chorych guzy pierwotne zostały usunięte chirurgicznie, u 9 osób zastosowano uzupełniającą chemoterapię, u 3 – radioterapię, a u 2 – leczenie hormonalne. U 7 chorych stwierdzono obecność innych ognisk przerzutowych w kościach, wątrobie, płucach, przysadce i węzłach chłonnych. Okres, jaki upłynął od momentu rozpoznania ogniska pierwotnego do zgłoszenia się chorego do kliniki, wynosił od 10 miesięcy do 11 lat. Czas obserwacji chorych po leczeniu wynosił od 4 miesięcy do 5 lat.

Postępowanie diagnostyczne obejmowało zebranie dokładnego wywiadu, przeprowadzenie rutynowego badania okulistycznego, łącznie z ultrasonografią, oraz w 8 przypadkach dodatkowo wykonanie angiografii fluoresceinowej.

W ocenie klinicznej uwzględniano, zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami, umiejscowienie, kształt, ubarwienie i wielkość guza.

W leczeniu zastosowano laserokoagulację w 3 oczach, przezręczniczną termoterapię laserem diodowym (TTT) w 4 oczach, brachyterapię ^{106}Ru w 6 oczach, skojarzone leczenie brachyterapią i termoterapią (^{106}Ru + TTT) w 2 oczach i brachyterapię rutenem, a następnie jodem (^{106}Ru + ^{125}I) w jednym oku.

Kwalifikacja do danego typu leczenia zależała od cech klinicznych guza, w tym przede wszystkim od jego wielkości.

Wyniki

W analizowanym materiale wszystkie guzy umiejscowione były w tylnym biegunie gałki ocznej, w 8 przypadkach znajdowały się w sąsiedztwie nerwu wzrokowego, w 4 – w okolicy plamkowej.

Guzy płaskie stwierdzono w 12 oczach, kopulaste w 7 (barwy kremowobiałej), w 8 przypadkach – z typowymi zmianami barwnikowymi na powierzchni.

Dane dotyczące wielkości guzów zestawiono w tabeli, według klasyfikacji AAO przyjętej dla czerniaka naczyniówki.

W 3 ogromnych jednostronnych guzach z jaskrą następczą i z dolegliwościami bólowymi wykonano wyluszczenie gałki ocznej.

Zastosowane leczenie w pozostałych przypadkach oraz uzyskane wyniki zestawiono w tab. II.

U 6 chorych z nowotworem w jednym oku zastosowano brachyterapię rutenową (^{106}Ru) w 3 przypadkach, w tym w jednym z dodatkową przezręczniczną termoterapią laserem diodowym (TTT), w jednym przypadku TTT i w 2 – laserokoagulację guza laserem argonowym. We wszystkich tych przypadkach uzyskano całkowitą regresję guza i płaską bliznę. W 5 przypadkach guzów obuocznych regresję guza uzyskano w 3 oczach po brachyterapii (w tym w jednym oku stosowano naświetlanie rutenem, po którym masa dużego guza zmniejszyła się o połowę, a następnie jodem (^{125}I), w 3 oczach po TTT oraz w jednym po laserze argonowym. W 3 oczach pomimo zastosowania brachyterapii obserwowano dalszy wzrost guzów, chorych zakwalifikowano do usunięcia gałki ocznej, przy czym w 2 przypadkach zabiegu nie wykonano ze względu na ciężki stan ogólny pacjenta.

Równocześnie z leczeniem miejscowym u 6 chorych stosowano leczenie ogólne, w 4 przypadkach – chemoterapię, w 2 – leczenie hormonalne.

Badania histopatologiczne guzów z wyluszczonej gałki ocznej były zgodne z rozpoznaniem guza pierwotnego.

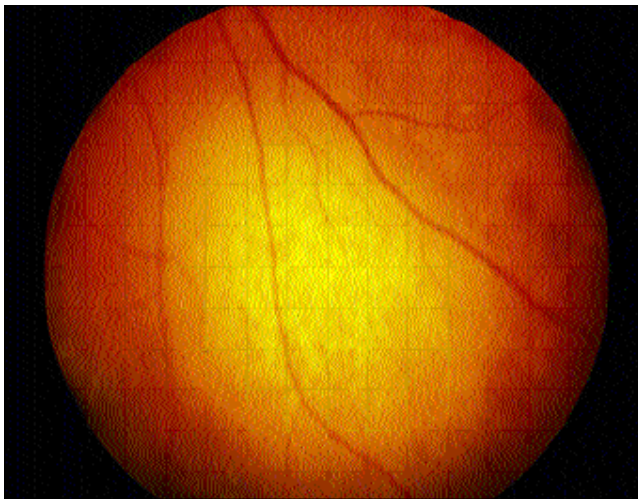
W okresie obserwacji z powodu przerzutów zmarło 7 chorych, pod kontrolą pozostaje 2 chorych z przerzutem carcinoidu płuc i raka sutka. Brak jest danych o losie 4 osób, które nie zgłosiły się do badania kontrolnego i nie odpowiedziały na prośbę o kontakt.

W celu zilustrowania omawianego materiału przedstawiam dokumentację wybranych 2 przypadków.

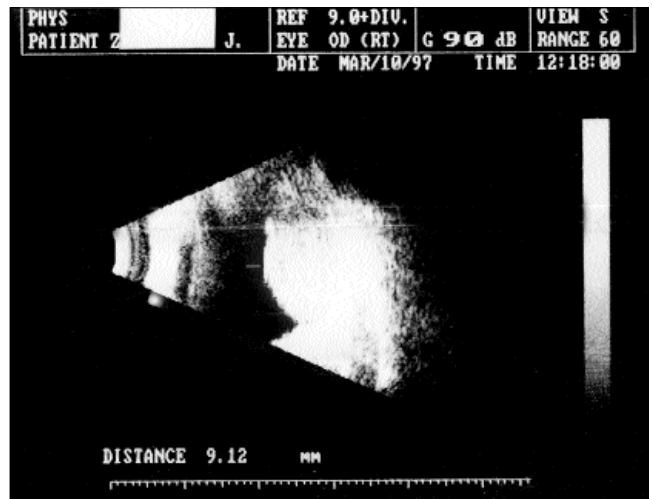
Rodzaj leczenia Methods	Wielkość guza Tumor size			Wynik leczenia Results		Okres obserwacji Follow-up
	Mały Small	Średni Medium	Duży Large	(+)	(-)	
Laseroterapia	2	1	–	3		4 mies. – 2,5 roku
TTT	3	1	–			4 6 mies. – 1 rok
^{106}Ru	1	4	1	4	2	8 mies. – 5 lat
^{106}Ru + TTT	–	1	1	1	1	1 rok – 2,5 roku
^{106}Ru + ^{125}I	–	–	1	1		5 lat

Tab. II. Metody leczenia w odniesieniu do wielkości guzów i uzyskane wyniki.

Tab. II. Methods of treatment and results.



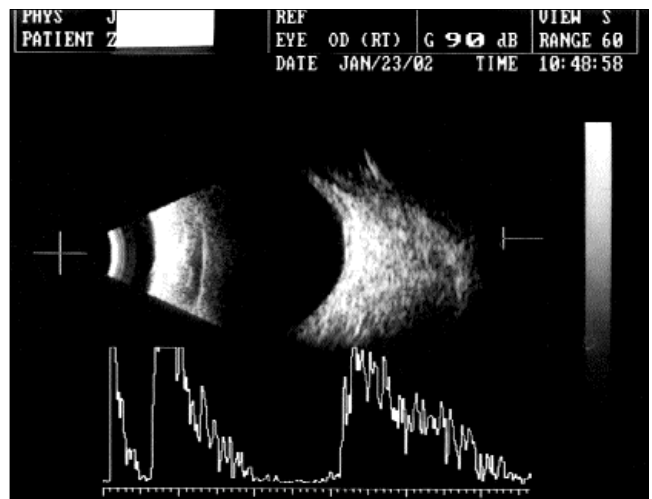
Ryc. 1a. Fotografia oka lewego przed leczeniem.
Fig. 1a. Left eye fundus before treatment



Ryc. 2a. USG oka prawego przed leczeniem.
Fig. 2a. USG right eye before treatment.



Ryc. 1b. Fotografia oka lewego po TTT (w 4. miesiącu obserwacji).
Fig. 1b. Left eye fundus 4 month after TTT.



Ryc. 2b. USG oka prawego podczas badania kontrolnego.
Fig. 2b. Control USG right eye.

Przypadek 1. (ryc. 1a, 1b)

Chora W. H. w wieku 47 lat, przerzuty w obojgu oczach, umiejscowione przy tarczy nerwu II, mały i średniej wielkości, pochodzące z *adenocarcinoma pulmonis*. Zastosowano przezręczniczną termoterapię laserem diodowym, uzyskując w obojgu oczach płaskie błizny.

Przypadek 2. (ryc. 2a, 2b)

Chora Z. J. w wieku 56 lat, przerzuty w obojgu oczach, guz pierwotny – *carcinoid pulmonis*. Oko lewe enukleowano po wcześniejszym nieefektywnym leczeniu brachyterapią rutenową, w oku prawym guz o podstawie 17,26 mm i grubości 9,12 mm leczono brachyterapią rutenową i jodową, uzyskując płaską błiznę.

Ostrość wzroku oka prawego (maj 2002 r.): liczy palce przed okiem, ciśnienie wewnątrzgałkowe 15 mmHg.

Omówienie

Wszyscy nasi chorzy zgłosili się z przerzutem ze znanego ogniska pierwotnego, którym najczęściej był rak sutka, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów (10,14). Występowanie w naszym materiale wewnątrzgałkowych guzów przerzutowych aż u 13 kobiet spośród 14 chorych jest trudne do wytłumaczenia. W mate-

riaie Shieldsa, liczącym 420 chorych z guzami przerzutowymi do gałki ocznej, były 283 kobiety i 137 mężczyzn (14), w kolejnym, liczącym 36 chorych – aż 22 kobiety (15). Wśród 5 opisanych przez Lima był 1 mężczyzna (11).

We wszystkich naszych przypadkach przerzuty umiejscowione były w naczyniówce, w tylnym biegunie. W opisywanych przez Shieldsa przypadkach przerzutów raka do błony naczyniowej było 479 guzów naczyniówki, 21 guzów ciała rzęskowego i 43 guzy tęczówki (14). Naczyniówka jest typowym miejscem lokalizacji guzów przerzutowych gałki ocznej, co tłumaczyć można architekturą unaczynienia (8,10,14).

Postępowanie w przypadkach wewnątrzgałkowych guzów przerzutowych zależy przede wszystkim od ogólnego stanu chorego, obecności przerzutów w centralnym układzie nerwowym oraz stosowanej chemoterapii i w każdym przypadku ustalone jest wspólnie z leczącym chorego onkologiem. Istnieje 5 zasadniczych metod leczenia stosowanych w guzach przerzutowych: obserwacja, chemoterapia, radioterapia, laser oraz wyłuszczenie gałki ocznej (6). Najczęściej stosowaną metodą jest radioterapia, obejmująca napromienianie z zewnętrznego źródła lub rzadziej brachyterapia (15). Napromienianie z zewnętrznego źródła wykonywane jest w kilku

frakcjach, w okresie od 2 do 4 tygodni z dawką na szczyt guza 3000-4000 cGy. Dla chorych w złym stanie ogólnym jest to niekiedy zbyt duże obciążenie i rezygnują oni z leczenia (11). Znacznie mniej obciążająca dla osób z uogólnioną chorobą nowotworową i przerzutami do gałki ocznej jest brachyterapia. Leczenie tą metodą trwa krócej, daje mniej powikłań, zwłaszcza retinopatii popromiennej, i rzadziej powoduje obniżenie ostrości wzroku (3,5,11,15,16).

Skuteczność brachyterapii w leczeniu wewnątrzgałkowych guzów przerzutowych potwierdzają ostatnie wyniki Shieldsa, De Pottera, Antebyego i Lima (2,7,11,15). Autorzy ci uzyskali korzystne wyniki leczenia w przerzutach pochodzących z różnych guzów pierwotnych, niezależnie od rodzaju stosowanego pierwiastka promieniotwórczego (^{125}I , ^{60}Co i ^{106}Ru).

Przezreniczna termoterapia laserem diodowym – TTT – została zastosowana po raz pierwszy w leczeniu guzów przerzutowych w prezentowanym materiale i okazała się skuteczna w leczeniu guzów o grubości poniżej 5 mm oraz jako leczenie uzupełniające po brachyterapii rutenowej.

Przedstawione przez nas wyniki pozwalają na stwierdzenie, że zarówno brachyterapia, jak i TTT oraz laserokoagulacja mogą być metodami z wyboru w leczeniu wewnątrzgałkowych guzów przerzutowych. Metody te pozwalają uzyskać regresję guzów u większości leczonych chorych oraz w części przypadków zachować użyteczną ostrość wzroku, niekiedy w jedynym oku pacjenta (3,13).

Ze względu na krótki czas przeżycia wielu chorych z uogólnioną chorobą nowotworową w większości przypadków nie jest możliwa ocena odległych wyników leczenia miejscowego. Jednakże właśnie niepewność co do dalszych losów chorego powinna skłaniać do wyboru optymalnej metody, najmniej obciążającej i dającej możliwie najlepsze wyniki czynnościowe.

PIŚMIENNICTWO: 1. Albert D. M., Rubinstein R. A., Scheie H. G.: *Tumor metastasis to the eye, Incidence in 213 adult patients with generalized malignancy*. Am. J. Ophthalmol., 1967, 63, 723-726. 2. Anteby I., Axer-Siegel R., Pe'er J.: *Choroidal metastasis of cutaneous malignant melanoma treated by ruthenium-106 plaque irradiation*.

Ann. Ophthalmol., 1993, 25, 339-341. 3. Arjomad N., Kucharzyk M., Langmann G.: *Transpupillary Thermotherapy for choroidal metastases*. Ophthalmologica, 2001, 215, 241-244. 4. Bloch R. S., Gartner S.: *The incidence of ocular metastatic carcinoma*. Arch. Ophthalmol., 1971, 85, 673-675. 5. Brown G. C., Shields J. A., Sanborn G.: *Radiation retinopathy*. Ophthalmology, 1979, 86, 1336-1349. 6. Char D. H.: *Tumors of the eye and ocular adnexa. Atlas of Clinical Oncology*. Hamilton, London, B. C. Decker Inc., 2001. 7. De Potter P., Shields C. L., Shields J. A., Tardio D. U.: *Uveal metastasis from prostate carcinoma*. Cancer, 1993, 71, 2791-2796. 8. Ferry A. P., Font R. L.: *Carcinoma metastatic to the eye and orbit. A clinicopathologic study of 227 cases*. Arch. Ophthalmol., 1974, 92, 276-286. 9. Freedman M. I., Folk J. C.: *Metastatic tumors to the eye and orbit. Patient survival and clinical characteristic*. Arch. Ophthalmol., 1987, 105, 1215-1219. 10. Krzystolik Z., Jarema A., Rosławska A.: *Przerzuty nowotworowe do gałki ocznej – rozpoznawanie i leczenie*. Klinika Oczna, 1998, 100, 95-100. 11. Lim J. I., Petrovich Z.: *Radioactive plaque therapy for metastatic choroidal carcinoma*. Ophthalmology, 2000, 107, 1927-1931. 12. Nelson C. C., Hertzberg B. S., Kintworth G. K.: *A histopathologic study of 716 unselected eyes in patients with cancer at the time of death*. Am. J. Ophthalmol., 1983, 95, 788-793. 13. Romanowska B., Starzycka M.: *Treatment of intraocular metastatic tumours*. Ophthalmic Res., 1998, 30, 118. 14. Shields C. L., Shields J. A., Gross N. E., Schwartz G. P., Lally S. E.: *Survey of 520 eyes with uveal metastases*. Ophthalmology, 1997, 104, 1265-1276. 15. Shields C. L., Shields J. A., DePotter P., Quaranta M., Freire J., Brady L. W., Barret J.: *Plaque radiotherapy for the management of uveal metastasis*. Arch. Ophthalmol., 1997, 115, 203-209. 16. Stephens R. F., Shields J. A.: *Diagnosis and management of cancer metastatic to the uvea: a study of 70 cases*. Ophthalmology, 1979, 86, 1336-1349.

Materiał przedstawiony w formie doniesienia wstępnego na Zjeździe EVER (European Association of Vision and Eye Research) w Hiszpanii w 1998 r.

Praca wpłynęła do Redakcji 1.07.2002 r. (116).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
Bożena Romanowska-Dixon
ul. Kopernika 38
31-501 Kraków