

(37)

Ocena odległych powikłań po brachyterapii I-125 czerniaka błony naczyniowej

Late complications after brachytherapy of I-125 uveal melanoma

Joanna Kowal, Bożena Romanowska-Dixon

Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Katedry Okulistyki Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medium w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

Abstrakt:	<p>Cel: analizie poddano późne powikłania po napromienianiu czerniaka błony naczyniowej za pomocą brachyterapii I-125.</p> <p>Materiał i metody: materiał stanowiło 129 chorych leczonych w okresie od stycznia 2005 roku do grudnia 2009 roku w Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. W analizowanej grupie znalazło się 71 kobiet (55%) i 58 mężczyzn (45%). Guzy były napromieniane aplikatorami z izotopem I-125. Czas obserwacji wynosił średnio 42,5 miesiąca.</p> <p>Wyniki: zaobserwowano wystąpienie następujących popromiennych powikłań: zaćmy popromiennej, jaskry wtórnej, retinopatii popromiennej, makulopatii popromiennej, malacji twardówki, krwotoków do ciała szklatego i odwarstwienia siatkówki. Częstość występowania powikłań korelowała z dużymi rozmiarami guza i wysoką dawką promieniowania. Najczęściej obserwowanym późnym powikłaniem była zaćma wtórna (90,5–94,7%).</p> <p>Wnioski: brachyterapia I-125 – pomimo niewątpliwej skuteczności w leczeniu czerniaków błony naczyniowej – niesie duże ryzyko wystąpienia powikłań. Na pogorszenie funkcji narządu wzroku istotnie wpływało położenie guza w pobliżu struktur krytycznych dla widzenia. Rozwój popromiennych powikłań istotnie koreluje z wielkością guza i dawką promieniowania na podstawie guza.</p>
Słowa kluczowe:	czerniak błony naczyniowej, brachyterapia I-125, retinopatia popromienna, zaćma popromienna, jaskra wtórna, neuropatia popromienna.
Abstract:	<p>Purpose: To assess the late complications after the I-125 brachytherapy of uveal melanoma.</p> <p>Material and methods: 129 patients (71 women – 55%, and 58 men – 45%) treated at the Department of Ophthalmology and Ocular Oncology of the University Hospital in Krakow between January 2005 and December 2009 were evaluated. I-125 isotope applicators were used for tumor irradiation. The mean follow-up was 42.5 months.</p> <p>Results: The following complications were observed: radiation cataract, secondary glaucoma, radiation retinopathy, radiation maculopathy, necrosis of sclera, retinal and vitreous hemorrhages and retinal detachment. Post-radiation cataract was the most common late complication (90.5–94.7%).</p> <p>Conclusions: Despite the undoubted effectiveness in the treatment of uveal melanomas, I-125 brachytherapy poses a high risk of complications. Tumor location in the proximity of critical visual structures negatively affected ultimate visual function. The tumor size and the dose of irradiation significantly affected the incidence of radiation-induced complications.</p>
Key words:	uveal melanoma, I-125 brachytherapy, radiation retinopathy, consecutive cataract, radiation neuropathy.

Wstęp

Czerniak błony naczyniowej jest najczęściej występującym pierwotnym nowotworem wewnątrzgałkowym. W populacji kaukaskiej występuje z częstością około 6,0–7,5/ milion rocznie (1). W leczeniu czerniaka naczyniówki stosuje się brachyterapię rutenem 106 (Ru-106) i jodem 125 (I-125), termoterapię przezreniczną (Transpupillary Thermotherapy – TTT), endoresekcję i egzoresekcję guza, radioterapię protonową oraz w bardzo zaawansowanych przypadkach wyluszczenie gałki ocznej (enukleację). Radioaktywny jod emituje promieniowanie gamma i może być stosowany do leczenia guzów wyższych niż 5-milimetrowe. Jest to leczenie bardzo skuteczne, lecz niepozbawione powikłań, które czasem, pomimo pozytywnych wyników leczenia, są przyczyną decyzji o usunięciu gałki ocznej. Należą do nich: zaćma popromienna, jaskra wtórna, retinopatia popromienna, makulopatia popromienna, malacja twardówki, krwotok do ciała szklatego i odwarstwienie siatkówki. Spośród

powikłań po radioterapii należy również wymienić tak zwany „zespół toksycznego guza” (nekrotyczny guz powoduje masywne przesięki, krwawienia, odczyn zapalny, odwarstwienie siatkówki i jaskrę wtórną).

Cel

Celem badania była retrospektywna analiza odległych powikłań po brachyterapii I-125 czerniaka błony naczyniowej.

Materiał i metody

Ocenie retrospektywnej poddano 129 chorych na czerniaka błony naczyniowej leczonych w okresie od stycznia 2005 roku do grudnia 2009 roku w Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, u których zastosowano brachyterapię I-125. W analizowanej grupie znalazło się 71 kobiet (55%) i 58 mężczyzn (45%). Stosowano 3 aplikatory okrągłe o średnicy 20 mm zawierające 14 ziaren jodo-

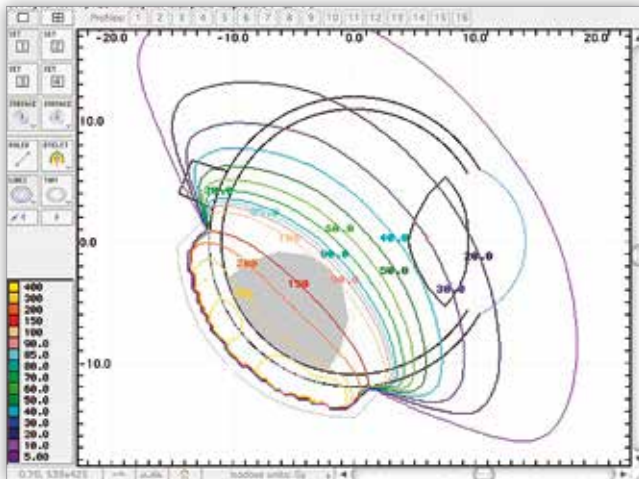
wych (ryc. 1.). Przed podjęciem decyzji o leczeniu u wszystkich pacjentów wykonano pełne badanie okulistyczne i ocenę ultrasonograficzną (USG-10 MHz, ewentualnie UBM-35 MHz). Badanie ultrasonograficzne obejmowało pomiar wysokości guza oraz podstawy guza w projekcjach południkowej i równoleżnikowej.

Ocenię poddano rodzaj i częstotliwość odległych powikłań po zastosowanej terapii. Analizowano powikłania w zależności od umiejscowienia anatomicznego nowotworu i dawek promieniowania – całkowitej i na jego podstawie. Czas ekspozycji był obliczony z zastosowaniem programu Plaque Simulator version 5.3.9 autorstwa Melvina Astrahana. Program podaje rozkład dawki promieniowania w guzie i we wszystkich strukturach oka (ryc. 2.). Czas obserwacji wynosił od 27 do 58 miesięcy (średnio 42,5 miesiąca).



Ryc. 1. Aplikator I-125.

Fig. 1. I-125 applicator.



Ryc. 2. Przykładowy rozkład izodoz promieniowania (materiały Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej w Krakowie).

Fig. 2. An example of radiation isodose distribution (materials of Ophthalmology and Ocular Oncology in Krakow).

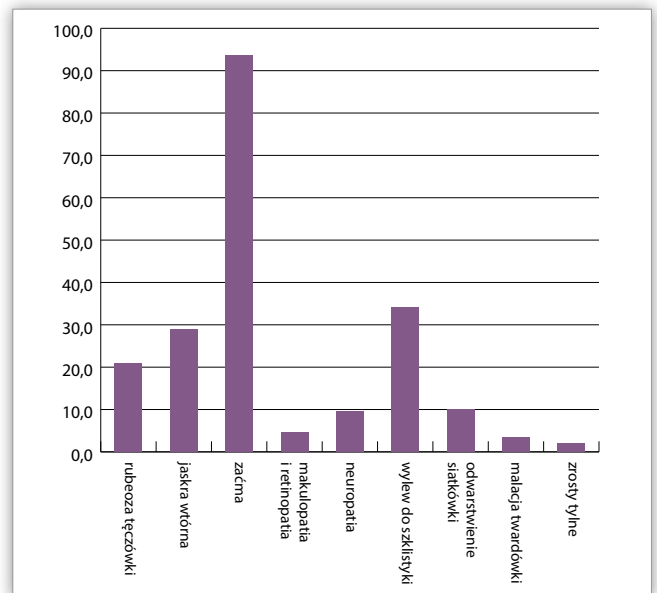
Wyniki

Średnia wieku pacjentów w chwili rozpoznania czerniaka błony naczyniowej wynosiła 61,27 roku (kobiety – 61,2 roku, mężczyźni 61,3 roku). Zaobserwowano popromienne powikłania w postaci: zrostów tylnych, rubeozy tęczęwki, jaskry wtórnej, zaćmy wtórnej, neuropatii popromiennej, retinopatii popromiennej, krwawień do ciała szklistego i odwarstwienia siatkówki.

Materiał, ze względu na wielkość guza i dawkę promieniowania zastosowaną na podstawie guza, podzielono na dwie grupy. I grupę – 114 osób (88,4%), dla których średnia dawka promieniowania na twardówkę wynosiła 294,36 Gy – stanowili pacjenci z guzami o wysokości < 10 mm, II grupę – 15 osób (11,6%), dla

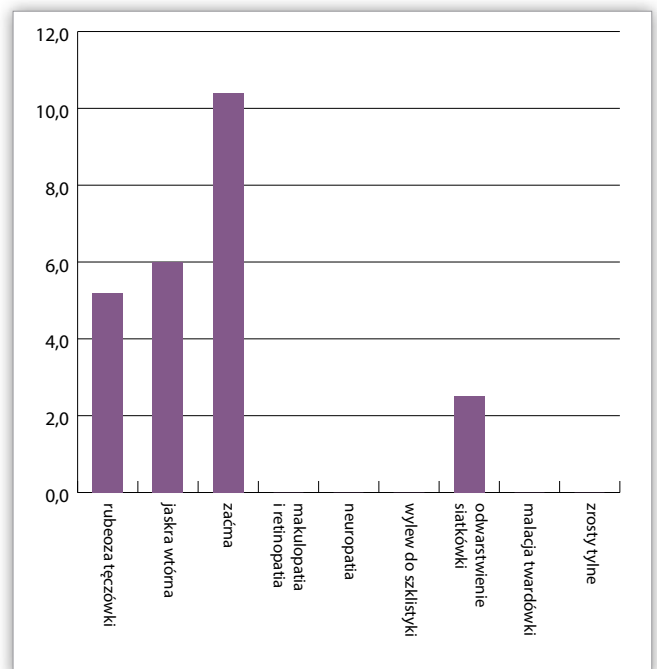
których średnia dawka promieniowania na twardówkę wynosiła 569,96 Gy – stanowili pacjenci z guzami o wielkości > 10 mm.

U badanych z każdej z ww. grup oceniono częstość występowania poszczególnych powikłań. U badanych z I grupy były to: zrosty tylne (3 oczu – 2,6%), rubeoza tęczęwki (25 oczu – 21,9%), jaskra wtórna (34 oczu – 29,8%), zaćma (108 oczu – 94,7%), retinopatia i makulopatia popromienna (6 oczu – 5,3%), neuropatia popromienna (12 oczu – 10,5%), krwawienia do ciała szklistego (40 oczu – 35,1%), odwarstwienie siatkówki (13 oczu – 11,4%) i malacja twardówki (5 oczu – 4,4%) (ryc. 3.).



Ryc. 3. Częstość występowania powikłań u badanych z grupy I (guzy o wysokości < 10 mm).

Fig. 3. The incidence of complications in group I (tumor thickness < 10 mm).

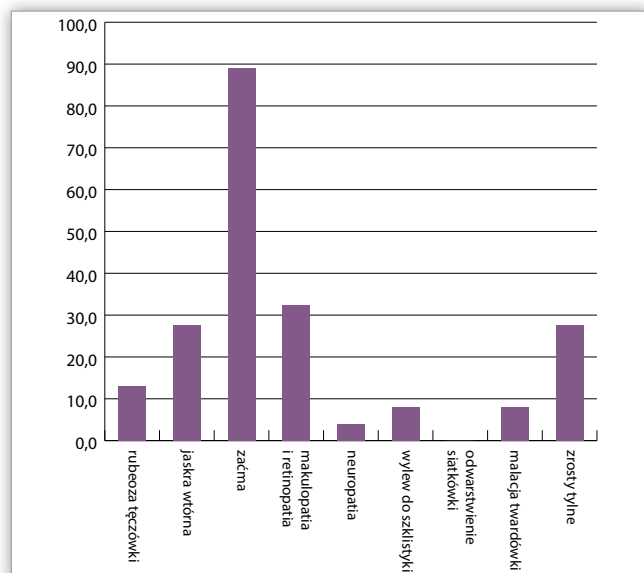


Ryc. 4. Częstość występowania powikłań u badanych z grupy II (guzy o wysokości > 10 mm).

Fig. 4. The incidence of complications in group II (tumor thickness > 10 mm).

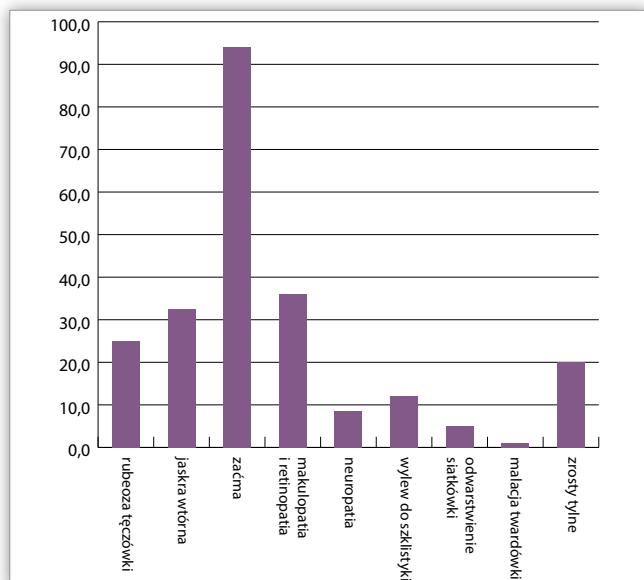
U badanych z II grupy wystąpiły: rubeoza tęczówki (6 oczu – 5,3%), jaskra wtórna (7 oczu – 6,1%), zaćma (12 oczu – 10,5%), odwarstwienie siatkówki (3 oczu – 2,6%) (ryc. 4.). Nie stwierdzono obecności retinopatii, makulopatii, neuropatii, krwawienia do ciała szklistego i malacji twardówki.

Dodatkowo, według umiejscowienia nowotworu, materiał podzielono na: guzy ciała rzęskowego i naczyniówki – 21 pacjentów (grupa A), oraz guzy naczyniówki – 108 pacjentów (grupa B). U badanych z grupy A wystąpiły powikłania takie jak: zrosty tylne (28,6%), rubeoza tęczówki (14,3%), jaskra wtórna (28,6%), zaćma (90,5%), retinopatia i makulopatia popromienna (33,3%), neuropatia popromienna (4,7%), krwawienia do ciała szklistego (9,5%) i malacja twardówki (9,5%) (ryc. 5.).



Ryc. 5. Częstość występowania powikłań u badanych z grupy A – guza ciała rzęskowego i naczyniówki.

Fig. 5. The incidence of complications in group A – ciliary body and choroidal melanomas.



Ryc. 6. Częstość występowania powikłań u badanych z grupy B – guza ciała rzęskowego.

Fig. 6. The incidence of complications in group B – ciliary body melanomas.

U badanych z grupy B zdiagnozowano powikłania takie jak: zrosty tylne (21,3%), rubeoza tęczówki (25,9%), jaskra wtórna (33,3%), zaćma (95,4%), retinopatia i makulopatia (37%), neuropatia (10,2%), krwawienia do ciała szklistego (13%), odwarstwienie siatkówki (4,6%) i malacja twardówki (0,9%) (ryc. 6.).

U badanych ze wszystkich wyodrębnionych przez nas grup najczęstszym powikłaniem była zaćma wtórna, drugim w kolejności – jaskra wtórna, a następnie zrosty tylne i rubeoza tęczówki. Może zastanawiać dosyć niewielki odsetek występowania retinopatii, makulopatii i neuropatii popromiennej. Prawdopodobnie wynika to z bardzo szybkiego rozwoju zaćmy po brachyterapii I-125 i – w konsekwencji – trudności w dokładnej ocenie zmian występujących na dnie oka (ryc. 7. i 8.).



Ryc. 7. Retinopatia popromienna.

Fig. 7. Radiation retinopathy.



Ryc. 8. Zaćma wtórna.

Fig. 8. Secondary cataract.

Omówienie

Leczenie guzów wewnątrzgałkowych za pomocą radioterapii niesie ryzyko powstawania wielu powikłań. W reakcji na napromienianie jest widoczny korzystny efekt leczenia – powolne obkurczanie się masy guza, z równoczesnym narastaniem liczby powikłań popromiennych zarówno w obrębie przedniego, jak i tylnego odcinka gałki ocznej. Stallard jako pierwszy opisał rozwój powikłań popromiennych w obrębie tylnego odcinka gałki ocznej. Zaobserwował obecność wybroczyn, twardych wysięków oraz obrzęku tarczy n. II i zaniku n. II u chorych leczonych radioaktywnym radonem z powodu siatkówczaka i na-

czyniaków naczyniówki (2). Pierwszym izotopem stosowanym w leczeniu czerniaka naczyniówki był radioaktywny kobalt 60 (Co-60), ze względu na liczne powikłania popromienne i zagrożenie dla personelu jednak zastąpiono go innymi pierwiastkami. Obecnie w brachyterapii czerniaków naczyniówki najczęściej stosuje się ruten 106 (Ru-106) i jod 125 (I-125), które powodują mniej powikłań (3). Do najczęstszych późnych powikłań popromiennych należy zaliczyć: zrosty tylne, rubeozę tęczówki, jaskrę wtórną, zaćmę wtórną, makulopatię, neuropatię i retinopatię popromienną, krwawienia do ciała szklatego, odwarstwienie siatkówki i malację twardówki.

Zrosty tylne powstają na skutek przejściowego stanu zapalnego w obrębie przedniego odcinka błony naczyniowej. Mogą się one pojawiać w różnym czasie od zastosowanej terapii. W naszym materiale wystąpiły u 2,6% chorych z guzami o wysokości <10 mm i u 5,3% chorych z guzami o wysokości >10 mm.

W rozwoju powikłań popromiennych dużą rolę odgrywają zmiany naczyniowe takie jak obrzęk komórek śródbłonna, pogrubienie błony podstawnej i zamknięcie drobnych naczyń, to w konsekwencji doprowadza do zjawiska niedokrwienia i hipoksji (4, 5). Niedokrwiona tkanka broni się przed dalszym uszkodzeniem poprzez tworzenie nowych naczyń zarówno w obrębie tylnego, jak i przedniego odcinka gałki ocznej. Tak dochodzi do powstania rubeozy tęczówki, która jest kolejnym opisywanym powikłaniem. W naszym materiale to powikłanie zdiagnozowano u 21,9% badanych z grupy I i u 25,9% badanych z grupy II. Romanowska-Dixon i wsp. opisują obecność neowaskularyzacji tęczówki u 8,9% pacjentów leczonych Ru-106 i I-125 (6). W materiale Summanem i wsp. rubeoza tęczówki wystąpiła u 12% badanych (7). Naturalną konsekwencją nowotworstwa naczyniowego i zrostów w obszarze kąta przesączania jest pojawienie się jaskry wtórnej. Spośród powikłań popromiennych to właśnie jaskra wtórna najpoważniej wpływa na rokowanie dotyczące zachowania gałki ocznej po napromienianiu, stając się niekiedy przyczyną wyluszczenia oka (enukleacji) pomimo korzystnego efektu leczniczego i dobrej kontroli miejscowej guza. W naszym materiale jaskra wystąpiła u 29,8% badanych z grupy I i u 33,3% badanych z grupy II. W badaniu Romanowskiej-Dixon i wsp. jaskrę wtórną stwierdzono u 17,3% chorych leczonych I-125 i Ru-106 oraz u 45,2% chorych leczonych Co 60, to zostało wytłumaczone dłuższym czasem obserwacji chorych leczonych I-125 i Ru-106 (6).

Najczęstszym powikłaniem popromiennym jest zaćma. Soczewka jest niezwykle czuła na promieniowanie i w zależności od otrzymanej dawki zaćma rozwija się bądź jako wczesne powikłanie, bądź jako późne. Klinicznie istotna zaćma wikłająca po brachyterapii w materiale Chara i wsp. (8) wystąpiła u 22,4% chorych, w materiale Packera i wsp. natomiast u 45% chorych leczonych brachyterapią I-125 i obserwowanych przez 5 lat od jej ukończenia (3). W naszym materiale wystąpiła odpowiednio u 94,7% chorych z grupy I i u 95,4% chorych z grupy II. Te wyniki były uwarunkowane długim okresem obserwacji naszych pacjentów.

Retinopatia popromienna objawia się m.in. zamknięciem naczyń, pojawieniem się w siatkówce wysięków, wybroczyn, a nawet rozwojem nowotworstwa naczyniowego – wszystkie są następstwem niedotlenienia tkanek oka po napromienianiu (9). W naszym materiale wystąpiła ona wraz z makulopatią

u 5,3% chorych z grupy I i u 37% chorych z grupy II. W badaniach Browna i wsp. częstość wystąpienia wysięków twardych po brachyterapii Co-60 wynosiła 85%, mikroaneurysmatów – 75%, a wybroczyn siatkówkowych – 65% (9). W przypadku neowaskularyzacji wykonuje się zabiegi laserowe. Najczęstszą przyczyną pogorszenia ostrości wzroku jest makulopatia popromienna. Gragoudas i wsp. stwierdzili obecność makulopatii popromiennej u 64% leczonych (10). Neuropatia objawia się obrzękiem tarczy n. II, obecnością wysięków twardych lub miękkich, wybroczyn – w konsekwencji prowadzą one do zaniku włókien n. II i pogorszenia widzenia. Jest ona częstym powikłaniem po radioterapii guzów umiejscowionych w tylnym biegunie oka w pobliżu n. II (9). W naszym materiale stwierdziliśmy ją u 10,5% chorych z I grupy i u 10,2% z grupie II. W badaniach Gragoudasa stwierdzono to powikłanie u 34,8% badanych – szczyt jego występowania przy padał na drugi i trzeci rok od ukończenia leczenia (10).

Końcową ostrość wzroku poniżej 0,05 stwierdzono u 79,8% chorych z grupy I i u 100% chorych z grupy II.

Wnioski

Zaobserwowano wystąpienie następujących powikłań popromiennych: zaćmy popromiennej, jaskry wtórnej, retinopatii popromiennej, makulopatii popromiennej, malacji twardówki, krwotoku do ciała szklatego i odwarstwienia siatkówki.

Najczęstszym obserwowanym późnym powikłaniem była zaćma wtórna (90,5–94,7%). Umieszczenie guza w pobliżu struktur krytycznych dla widzenia istotnie wpłynęło na pogorszenie funkcji widzenia.

Wielkości guza i dawki promieniowania zastosowanego na podstawę guza istotnie wpłynęły na częstość występowania powikłań popromiennych.

Podsumowanie

Brachyterapia pomimo niewątpliwiej skuteczności w leczeniu czerniaków błony naczyniowej niesie duże ryzyko wystąpienia powikłań. Te powikłania mają ogromny wpływ na pogorszenie jakości życia pacjentów i dlatego konieczne jest podejmowanie dalszych wysiłków w celu zmniejszenia częstości ich występowania. Największy wpływ na wystąpienie powikłań popromiennych mają umiejscowienie guza i jego wielkość.

Piśmiennictwo:

1. Isager P, Ehlers N, Overgaard J: *Have choroidal and ciliary body melanomas changed during the period 1955-2000?* Acta Ophthalmol Scand. 2004; 82(5): 509–516.
2. Stallard HB: *Radiant energy as (a) a pathogenic (b) a therapeutic agent in ophthalmic disorders.* Br J Ophthalmol., Monograph. Suppl., 1933, IV: 70.
3. Packer S, Stoller S, Lesser ML, Mandel FS, Finger PT: *Long term results of iodine 125 radiation of uveal melanoma.* Ophthalmology. 1992; 99: 767–774.
4. Grunduz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Freire JE, Brady L: *Radiation retinopathy following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma.* Arch Ophthalmol. 1999; 117: 609–614.
5. Żygulska-Mach H, Maciejewski Z, Link E: *Conservative treatment of choroidal melanomas. Combined use of cobalt plaques and photocoagulation.* W Lommatzsch PK, Blodi FC: *Intraocular tumors*, 417–423. Akademie-Verlag, Berlin 1983.

6. Romanowska-Dixon B, Markiewicz A: *Jaskra następcza po brachyterapii u chorych z czerniakiem naczyniówki i ciała rzęskowego*. Okulistyka. 2008; XI: 60–64.
7. Summanen P, Immonen I, Kivela T, Tommila P, Heikonen J, Tarkkanen A: *Radiation related complications after ruthenium plaque radiotherapy of uveal melanoma*. Brit J Ophthalmol. 1996; 80: 732–739.
8. Char DH, Quivey JM, Castro JR, Kroll S, Phillips T: *Helium ions versus iodine 125 brachytherapy in the management of uveal melanoma*. Ophthalmology. 1993; 100: 1547–1554.
9. Brown GC, Shields JA, Sanborn G, Ausburger JJ, Savino PJ, Schatz NJ: *Radiation retinopathy*. Ophthalmology. 1982; 89: 1494–1501.
10. Gragoudas ES, Li W, Lane AM, Munzenrider J, Egan KM: *Risk factors for radiation maculopathy and papillopathy after intraocular irradiation*. Ophthalmology. 1999; 106: 1571–1578.

Praca wpłynęła do Redakcji 05.02.2016 r. (KO-00052-2016)
Zakwalifikowano do druku 14.06.2016 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

lek. Joanna Kowal
Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Katedry
Okulistyki Uniwersyteckiego Jagiellońskiego Collegium
Medicum w Krakowie
ul. Kopernika 38
31-501 Kraków
e-mail: kowal.joanna@interia.pl

II Międzynarodowa Konferencja Od nauki do praktyki OKULISTYKA - KATAMARANY 2018

1-2.06.2018 r. – Mikołajki
Hotel Gołębiowski

☀️ Przypadki kliniczne w okulistyce

☀️ Sesja interdyscyplinarna –
kierujemy wzrok
nie tylko na oczy

☀️ Sesja specjalna

Przewodniczący
Komitetu Organizacyjnego
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Szaflik

Przewodniczący
Komitetu Naukowego
Prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szaflik



ORGANIZATORZY:
Katedra i Klinika Okulistyki
II Wydziału Lekarskiego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Centrum Mikrochirurgii Oka Laser w Warszawie
00-131 Warszawa, ul. Grzybowska 6/10

 Centrum Mikrochirurgii Oka Laser
Klinika Prof. Jerzego Szaflika