

Prawdziwy przełom w terapii jaskry



Rescula[™]
Unoproston Izopropylu

Rescula® - Krople do oczu - 0,12% substancji czynnej. Wskazania: Jaskra, podwyższone ciśnienie śródgłowe. Przeciwwskazania: Alergia na unoproston izopropylu lub inne składniki preparatu. Dawkowanie: 2 x dziennie 1 kropla. Opakowanie: butelka 5 ml. Szczegółowe informacje w przedstawicielstwie CIBA Vision: PHARM SUPPLY Ltd. 02-954 Warszawa ul. Marconich 2/1 tel./fax: (0-22) 642 87 77, 642 33 31

CIBA
Vision
A Novartis Company

Prace oryginalne

Klinika Oczna 1999, 101 (1): 19-22
ISSN 0023-2157 Indeks 362 646

Brachyterapia w czerniaku naczyniówki

Brachytherapy in choroidal melanoma

Maria Starzycka, Joanna Słomska, Bożena Romanowska

Background and purpose: Brachytherapy in the management of intraocular tumors was introduced in the Department of Ophthalmology in Cracow in the late sixties, soon after it was applied by Stallard. For many years, similar to other oncological centers, we used ⁶⁰Co and in 1994 we started with ¹⁰⁶Ru and at the end of 1997 with ¹²⁵I. The aim of this paper is to present our experiences with ¹⁰⁶Ru and ¹²⁵I brachytherapy in posterior uveal melanoma.

Material and methods: Our studies comprised 164 patients with choroidal melanoma, treated in the years 1995-1997 with ¹⁰⁶Ru and 19 patients treated between December 1997 and April 1998 with ¹²⁵I plaque brachytherapy. There were 93 women and 90 men, aged 18-86. Tumor thickness was beneath 6 mm in 85 cases, 6-9 mm in 63 and above 9 mm in 35. In 121 eyes anterior margin of the tumor was located in equatorial region or posterior to it, 62 the tumor situated anterior to the equator attached to the ciliary body. The usual dosage was 60-100 Gy to the tumor apex; in 33 eyes transpupillary thermotherapy (TTT) with diode laser was added. The follow-up ranges from 3 months to 3 years after ¹⁰⁶Ru plaque brachytherapy and 1-3 months after ¹²⁵I.

Results: Criteria of the treatment efficacy were decrease of tumor thickness at least 10%, increase of its density and vessel obliterations. Among 164 patients treated with ¹⁰⁶Ru improvement was achieved in 84 (51.2%) of cases, stabilization in 50 (30.5%) and negative results in 30 (18.3%). Enucleation was performed in 16 (9.7%) cases. Among 19 patients treated with ¹²⁵I preliminary evaluation indicates positive reaction for treatment in 14 cases.

Conclusions:

- Our studies confirm the opinion that brachytherapy is a method of choice in the management of many cases of posterior uveal melanoma.
- There are significant relationships between the results of treatment and the size of tumor and its location.
- The adequate choice of the kind of radioactive isotope in the plaque is very important.

Słowa kluczowe: czerniak naczyniówki, brachyterapia, płytki z rutenem 106

Key words: choroidal melanoma, brachytherapy, ¹⁰⁶Ru plaques

Brachyterapię po raz pierwszy zastosował w 1930 r. Moore (5), wszczepiając ziarna radonu bezpośrednio w obręb czerniaka naczyniówki w jednym oku chorego. Praktycznie jednak wprowadzenie brachyterapii jako metody leczenia guzów wewnątrzgłokowych wią-

się ze Stallardem (13), który w latach sześćdziesiątych rozpoczął leczenie izotopem kobaltu (⁶⁰Co) w postaci płytek przyszywanych do twardówki. W historii rozwoju brachyterapii istotne znaczenie ma także zastosowanie izotopów o niższych energiach promieniowania, ruten-106 (¹⁰⁶Ru) i jodu-125 (¹²⁵I). Według danych z piśmiennictwa z ostatnich lat pierwiastki te, a zwłaszcza ¹²⁵I, są uważane za podstawowe w brachyterapii guzów wewnątrzgłokowych (1, 6, 9-11).

W krakowskiej klinice ⁶⁰Co wprowadzono do leczenia nowotworów wewnątrzgłokowych w 1968 r., a więc 2 lata po ukazaniu się pierwszego doniesienia Stallarda, i podobnie jak w wielu innych ośrodkach onkologicznych stosowano do roku 1995. Brachyterapię za-

Z Katedry i Kliniki Okulistyki Collegium Medicum UJ w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. Maria Starzycka

Praca wygłoszona w czasie XXXIX Zjazdu Okulistów Polskich w Krakowie,
7-10 czerwca 1998 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
Prof. dr hab. Maria Starzycka
ul. św. Krzyża 5/6
31-028 Kraków

Tabela I: Grubość guzów
Table I: Tumor thickness

Grubość w mm Thickness in mm	Liczba oczu Number of eyes	%
<3	8	4,37
-<6	77	42,07
6-9	63	34,43
>9	35	19,13
Ogółem Total	183	100,0

Tabela II: Największa średnica podstawy guzów
Table II: Largest tumor base diameter

Średnica w mm Diameter in mm	Liczba oczu Number of eyes	%
<10	50	28,25
10-15	102	57,63
>15	25	14,12
Ogółem* Total	177	100,0

*Brak danych w 6 przypadkach / Unknown in 6 cases

pomocą ¹⁰⁶Ru rozpoczęto w grudniu 1994 r., a ¹²⁵J pod koniec 1997 r.

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie naszych dotychczasowych doświadczeń dotyczących brachyterapii przy użyciu ¹⁰⁶Ru i ¹²⁵J.

Materiał i metodyka

Badaniami objęto 164 chorych z czerniakiem naczyniówki, u których w latach 1995-1997 stosowano brachyterapię za pomocą ¹⁰⁶Ru, i 19 chorych leczonych od grudnia 1997 do kwietnia 1998 r. płytką z ¹²⁵J.

Chorzy ci stanowią około 70% wszystkich przypadków czerniaka wewnątrzgałkowego, w których w wymienionym okresie stosowano brachyterapię. Z badań wyłączono osoby wcześniej leczone innymi metodami, jak np. ⁶⁰Co lub fotokoagulacją oraz te, u których powtarzano brachyterapię.

Wśród badanych były 93 kobiety i 90 mężczyzn. Wiek chorych w czasie pierwszego badania w klinice wynosił od 18 do 86 lat, średnio 50 lat. Najliczniejszą grupę stanowiły osoby między 41. a 70. rokiem życia, u trzech nowotwór rozpoznano w drugiej dekadzie życia, u 21 w wieku powyżej 70 lat.

Dane dotyczące guza oparte na badaniu klinicznym – przy użyciu powszechnie stosowanych metod (wzornikowanie w obrazie prostym i odwróconym, badanie w lampie szczylnowej ze szkłem trójłusterkowym lub soczewką +90 D), oraz ultrasonograficznym zestawiono w tabelach I-IV. Należy zaznaczyć, że nie stwierdzono zależności między grubością guza a rozległością jego podstawy.

W niektórych przypadkach stosowano także dodatkowe metody diagnostyczne: tomografię komputerową, rezonans magnetyczny oraz angiografię fluoresceinową i indocyjaninową.

Tabela III: Kształt guzów
Table III: Tumor shape

Kształt Shape	Liczba oczu Number of eyes	%
Kopulasty Dome	110	62,50
Grzybiasty Mushroom	40	22,73
Płaski Sessile	26	14,77
Ogółem* Total	176	100,0

*Brak danych w 7 przypadkach / Unknown in 7 cases

Tabela IV: Umiejscowienie guzów
Table IV: Tumor location

Umiejscowienie guza Tumor location	Liczba oczu Number of eyes	%
W tylnym biegunie In posterior pole	81	44,26
W okolicy równika In equator region	40	21,86
Do przodu od równika Anterior to equator	31	16,94
W łączności z ciałem rzęskowym Involving the ciliary body	31	16,94
Ogółem Total	183	100,0

Tabela V: Wyniki leczenia zależnie od grubości guza
Table V: Results of treatment in relation to tumor thickness

Grubość guza w mm Tumor thickness in mm	Wyniki / Results [%]		
	(+)	(+/-)	(-)
<6	59,8	26,8	13,4
6-9	49,1	35,0	15,9
>9	28,0	32,0	40,0

Dawka promieniowania na szczyt guza wynosiła od 60 do 100 Gy, czas naświetlania od 3 do 14 dni. W 33 przypadkach leczenie uzupełniano przezręczniczną termoterapią – TTT (7).

Czas obserwacji wahał się od 3 miesięcy do 3 lat u chorych leczonych ¹⁰⁶Ru i nie przekraczał 3 miesięcy u osób leczonych ¹²⁵J. W ocenie onkologicznej pozwalała to jedynie na opracowanie wyników wstępnych, dotyczących miejscowej reakcji guza na zastosowane leczenie.

Wyniki

W ocenie wyników uwzględniono trzy możliwości: poprawę, stabilizację oraz wynik negatywny. Jako kryteria poprawy przyjęto: zmniejszenie grubości guza w USG, co najmniej o 10%, wzrost jego gęstości oraz obliterację naczyń. Występowanie dwóch ostatnich parametrów, przy braku zmiany grubości guza oceniano jako stabilizację. Do wyników negatywnych zaliczono

Tabela VI: Wyniki leczenia zależnie od umiejscowienia guza
Table VI: Results of treatment in relation to tumor location

Umiejscowienie guza Tumor location	Wyniki / Results [%]		
	(+)	(+/-)	(-)
W tylnym biegunie i w okolicy równika In posterior pole and in equator region	58,8	27,2	14,0
Do przodu od równika Anterior to equator	34,0	38,0	28,0

Tabela VII: Powikłania związane z brachyterapią
Table VII: Complications of brachytherapy

Powikłania Complications	Liczba oczu Number of eyes	%
Zaćma Cataract	37	22,56
Krwawienia Hemorrhages	21	12,80
Jaskra Glaucoma	12	7,32
Rozmiękanie twardówki Scleromalacia	3	1,83
Zapalenie błony naczyniowej Uveitis	3	1,83

przypadki, w których stwierdzono wzrost guza, a także oczy z ciężkimi powikłaniami, które doprowadziły do nieodwracalnej utraty wzroku leczonego oka oraz utrudniały kontrolę guza przez brak wglądu w dno oka.

W 19 przypadkach leczonych ¹²⁵J w całkowicie wstępnej ocenie ustalono, że zmniejszenie grubości guza nastąpiło w 14 oczach, dwoje oczu usunięto z powodu wzrostu guza i jaskry następczej, a analiza trójga oczu wymaga dalszej obserwacji.

Dokładniejszą ocenę wyników leczenia oraz ich związek z badanymi parametrami charakteryzującymi guz przeprowadzono dla grupy 164 chorych leczonych ¹⁰⁶Ru. W tej grupie przypadków poprawę uzyskano w 84 (51,2%) oczach, stabilizację w 50 (30,5%), a wynik negatywny w 30 (18,3%), w tym wśród 33 oczu leczonych ¹⁰⁶Ru i TTT wyniki te wynoszą odpowiednio 21 (63,7%), 11 (33,3%) i 1 (3,0%). Istotną statystycznie zależność (p=0,01) wykazano między uzyskanym wynikiem leczenia a grubością guza oraz jego lokalizacją, przy podziale na dwie grupy (tab. V i VI). Nie stwierdzono związku między kształtem guza, wielkością jego podstawy oraz przyleganiem do tarczy nerwu wzrokowego lub łącznością z ciałem rzęskowym a wynikiem leczenia.

Powikłania związane z brachyterapią zestawiono w tabeli VII. Ocena zmian w dnie oka, w tym popromiennej retino- i neuropatii będzie stanowić temat odrębnego opracowania. Należy zaznaczyć, że w tym zakresie niekiedy trudne jest odróżnienie powikłań od prawidłowej reakcji na promieniowanie.

Wyluszczenie gałki ocznej wykonano w 16 (9,7%) przypadkach. W siedmiu z nich początkowa grubość guza przekraczała 9 mm, w czterech wynosiła 6-9 mm i w pięciu poniżej 6 mm.

Omówienie

Według Damato (1) brachyterapia jest obecnie najbardziej popularną metodą leczenia zachowawczego czerniaka naczyniówki i ciała rzęskowego, ze względu na swoją prostotę i łatwość wykonania. W opracowaniach z ostatnich lat, dotyczących tej metody leczenia, nadal podstawowym zagadnieniem jest porównanie czasu przeżycia chorych po brachyterapii i po wyluszczeniu gałki ocznej (2, 12, 15). Rozstrzygnięcie tego problemu będzie możliwe po uzyskaniu wyników prospektywnych, losowych badań prowadzonych w ramach wielośrodkowego programu COMS (Collaborative Ocular Melanoma Study) (14). Pozostałe aktualne problemy związane z brachyterapią to jej miejsce wśród innych metod leczenia zachowawczego, wybór pierwiastka radioaktywnego, a także ocena wyników dotyczących regresji guza wewnątrzgałkowego oraz ich zależności od jego cech klinicznych i ultrasonograficznych (2, 4, 8, 12). Pojawiają się także doniesienia omawiające wyniki czynnościowe po leczeniu zachowawczym guzów wewnątrzgałkowych (2, 3).

Przedstawiony przez nas materiał, obejmujący 164 przypadki czerniaka wewnątrzgałkowego, leczonego w ciągu ostatnich trzech lat przy użyciu płytek z ¹⁰⁶Ru, pod względem liczebności oraz charakterystyki klinicznej nie odbiega od opracowań innych autorów z onkologicznych ośrodków okulistyki. W Polsce krakowska klinika jest jedynym ośrodkiem dysponującym tak znaczną liczbą przypadków wewnątrzgałkowego czerniaka. Krótki dla badań onkologicznych czas obserwacji chorych nie pozwala na ocenę skuteczności stosowanego leczenia w odniesieniu do czasu przeżycia. Niektóre nasze spostrzeżenia dotyczące miejscowych wyników leczenia wydają się natomiast godne uwagi.

Stwierdzona zależność między wynikami leczenia a grubością guza nie odbiega od danych innych autorów (4, 9, 10). W przedstawionym materiale zwraca uwagę znaczny odsetek bardzo dużych guzów grubości powyżej 9 mm (19,1%) oraz największej średnicy podstawy powyżej 15 mm (14,1%), przy czym jedynie w ośmiu przypadkach stwierdzono guzy średnicy powyżej 15 mm i grubości powyżej 10 mm. Guzy o tak znacznych rozmiarach praktycznie nie kwalifikują się do brachyterapii; leczenie podejmowano w przypadkach, gdy chory nie wyrażał zgody na usunięcie oka oraz gdy oko z nowotworem było jedynym widzącym. Na podstawie analizy 20 przypadków, w których średnica podstawy guza przekraczała 15 mm, wykazano, że poprawę po leczeniu uzyskano w oczach z płaskimi zmianami, których grubość nie przekraczała 8 mm. Obserwacje te potwierdzają dodatkowo zależność między wynikami leczenia a grubością guza oraz brak związku między rozległością podstawy a grubością nowotworu.

Po całkowitej rezygnacji z leczenia ⁶⁰Co, obecnie za podstawowe pierwiastki radioaktywne w brachyterapii czerniaka uważa się ¹²⁵J i ¹⁰⁶Ru. Według Damato (1) w Ameryce Północnej od połowy lat osiemdziesiątych płytka z ¹²⁵J jest standardem w brachyterapii czerniaka, natomiast ¹⁰⁶Ru znajduje szerokie zastosowanie w Europie w leczeniu guzów do 5 mm grubości. Nasze

doświadczenia, związane z trwającym około roku okresem, w którym dysponowaliśmy jedynie płytkami z ^{106}Ru , wskazują na korzystne działanie tego pierwiastka w większym zakresie, zwłaszcza przy zastosowaniu dodatkowo TTT. Wśród 25 guzów grubości powyżej 9 mm poprawę po leczeniu płytką z ^{106}Ru uzyskano w siedmiu przypadkach, a stabilizację w ośmiu.

Powtórą brachyterapię przy użyciu płytki z ^{125}I zastosowano w 13 oczach, w tym w troju z guzem grubości powyżej 9 mm.

Wnioski

1. Przeprowadzone badania potwierdzają poglądy, że brachyterapia jest metodą z wyboru w leczeniu wielu przypadków czerniaków wewnątrzgałkowych.
2. Uzyskane wyniki miejscowe zależą przede wszystkim od grubości i umiejscowienia guza.
3. Istotne znaczenie ma możliwość wyboru kształtki z odpowiednim radioaktywnym izotopem.

Piśmiennictwo

1. Damato B.E.: *An approach to the management of patients with uveal melanoma*. Eye, 1993, 7, 388-397.
2. DePotter P., Shields C.L., Shields J.A. i wsp.: *Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma*. Arch. Ophthalmol., 1996, 114, 1357-1365.
3. Kreissig I., Rose D., Simader E.: *Jod-125-Brachytherapie des malignen Aderhautmelanoms. Teil II: Funktionelle Langzeitergebnisse*. Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 1996, 209, 7-12.
4. Lauritzen K., Guthoff R.: *The regression of choroidal melanomas after ruthenium treatment – time to half the tumor volume. Preliminary results*. Chibret Int. J. Ophthalmol., 1991, 8, 34-39.

5. Moore R.F.: *Choroidal sarcoma treated by the intraocular insertion of radon seeds*. Br. J. Ophthalmol., 1930, 14, 145-156.
6. Olsen K.R., Curtin V.T.: *Enucleation and plaque treatment*. [w:] *Principles and practice of ophthalmology*. red. D.M. Albert, F.A. Jakobiec, Saunders Company, Philadelphia, 1994, 5, 3217-3233.
7. Oosterhuis J.A., Journée-DeKorver H.G., Kakebeeke-Kemme H.M. i wsp.: *Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas*. Arch. Ophthalmol., 1995, 113, 315-321.
8. Packer S., Stoller S., Lesser M.L. i wsp.: *Long-term results of iodine 125 irradiation of uveal melanoma*. Ophthalmology, 1992, 99, 767-774.
9. Rennie I.G.: *Uveal melanoma: the past, the present and the future*. The Ashton lecture. Eye, 1997, 11, 255-264.
10. Shields J.A., Shields C.L.: *Intraocular tumors. A text and atlas*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992, 25-43, 171-205.
11. Shields J.A., Shields C.L., DePotter P., Singh A.D.: *Diagnosis and treatment of uveal melanoma*. Semin. Oncol., 1996, 23, 763-767.
12. Shields C.L., Shields J.A., Kiratli H., DePotter P., Cater J.R.: *Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions*. Ophthalmology, 1995, 102, 1351-1361.
13. Stallard H.B.: *Radiotherapy for malignant melanoma of the choroid*. Br. J. Ophthalmol., 1966, 50, 147-155.
14. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group: *Mortality in patients with small choroidal melanoma*. COMS Report No. 4. Arch. Ophthalmol., 1997, 115, 886-893.
15. Żygulska-Mach H.: *Nowoczesne leczenie złośliwych czerniaków wewnątrzgałkowych*. Klin. Oczna, 1996, 98, 61-66.

Praca wpłynęła do Redakcji 3 grudnia 1998 r. (725)

Prace oryginalne

Klinika Oczna 1999, 101 (1): 23-27
ISSN 0023-2157 Indeks 362 646

Wykorzystanie lasera diodowego w leczeniu guzów wewnątrzgałkowych – doniesienie wstępne

Use of diode laser in the treatment of intraocular tumors – preliminary report

Jarosław Kocięcki, Krystyna Pecold

Purpose of the study: The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of diode laser transpupillary thermotherapy and to determine in what extent it may act as the only method of therapy of choroidal tumors, and when it should be used in combination with other methods. The study has preliminary character.

Patients: 15 eyes of 14 patients aged 38 to 82 years (mean – 57 years) were treated because of intraocular tumor with the use of diode laser transpupillary thermotherapy. In 13 patients primary intraocular tumor was diagnosed, and in 1 patient there was metastasis; in 13 cases tumors were localized unilaterally, whereas in 1 case they appeared in both eyes. The follow-up period (from the start of the treatment) ranged from 1 to 3 months.

Methods: All patients were treated with transpupillary thermotherapy (TTT) with the use of diode laser OcuLight SLx, IRIS Medical Instruments, Inc. The power and size of the laser spots depended on the tumor size and pigmentation. Mean power used for the treatment was 600 mW, while mean exposure time was 1 minute.

Results: Altogether, within 15 treated eyes in 8 cases regression, in 6 – stabilization and in 1 – progression was stated. As to complications and side effects, visual field scotomas in the treated area as well as deterioration of visual acuity were found during the treatment. In 2 cases a slight improvement of visual acuity was found.

Conclusions: In selected cases transpupillary thermotherapy (TTT) can be effective especially in regard to small tumors (height up to 4.5 mm). Probably in the future it will be the only method of treatment. Treatment of larger tumors (height more than 4.5 mm) should be connected with the use of ruthenium plaque (^{106}Ru). All complications and side effects found in the course of treatment were not dangerous to the eye (small hemorrhage) and were relatively easily tolerated by the patients. With longer follow-up of greater group of patients probably it will be possible to establish optimal parameters, advantages and possible other complications of such therapy.

Słowa kluczowe: laser diodowy, termoterapia przezręczniczna, guzy wewnątrzgałkowe, przerzuty, hipertermia, brachyterapia

Key words: diode laser, transpupillary thermotherapy, intraocular tumors, metastases, hyperthermia, brachytherapy

Zagadnienie leczenia guzów błony naczyniowej zawsze budziło wiele kontrowersji wśród okulistów. Jeszcze do niedawna leczeniem z wyboru było w takich przypadkach wyluszczenie gałki ocznej, obecnie jednak poglądy w tej sprawie uległy radykalnym zmianom.

Aktualnie celem leczenia jest zachowanie gałki ocznej oraz najlepszej – na ile to możliwe – ostrości wzroku. Leczenie to obejmuje naświetlanie płytką radioaktywną lub cząstkami naładowanymi, miejscową resekcję guza, fotokoagulację laserową lub hipertermię, zwaną też termoterapią. Ta ostatnia technika często jest łączona z naświetlaniem płytką radioaktywną, a odpowiednia energia dostarczana jest za pomocą ultradźwięków, mikrofal, miejscowego pola magnetycznego, ferromagnetyków czy promieniowania podczerwonego.

Hipertermia wiąże się z podniesieniem temperatury w obrębie guza powyżej 45°C i jest stosowana do leczenia różnych postaci nowotworów – nie tylko naczy-

Z Katedry i Kliniki Okulistycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. Krystyna Pecold

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
Dr med. Jarosław Kocięcki
Klinika Okulistyczna AM
ul. Długa 1/2
61-848 Poznań