

(23)

Przeźreniczna termoterapia (TTT) w leczeniu nowotworów przerzutowych rosnących w naczyniówce

Transpupillary thermotherapy (TTT) for intraocular metastases in choroid

Bożena Romanowska-Dixon, Joanna Kowal, Arkadiusz Pogrzebielski, Anna Markiewicz

Z Katedry Okulistyki Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medium

Z Oddziału Klinicznego Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Kierownik: dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

Streszczenie:

Wstęp: najczęstszymi złośliwymi nowotworami wewnątrzgałkowymi są przerzuty do błony naczyniowej. W większości chorzy z przerzutami wewnątrzgałkowymi są leczeni chemioterapią lub napromienianiem. Zastosowanie przeźrenicznej termoterapii (TTT) w leczeniu czerniaków lub naczyniaków naczyniówki skłania do próby zastosowania tej metody leczenia w przypadku pojedynczych, umiejscowionych w tylnym biegunie przerzutów naczyniówkowych.

Cel pracy: ocena skuteczności leczenia przerzutów wewnątrzgałkowych.

Materiał i metody: w krakowskiej Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej leczono 45 chorych (59 oczu) z nowotworami przerzutowymi w naczyniówce – 30 kobiet i 15 mężczyzn w wieku 31-84 lat (śr. 57,5). Pierwotny guz umiejscowiony był w piersi – u 22 kobiet, w płucach – u 5 mężczyzn i 2 kobiet, w nerce – u 3 osób, w esicy – u 2 osób, w macicy – u 1 kobiety, w krtani – u 1 mężczyzny, w jądrze – u 1 mężczyzny, w przelyku – u 1 osoby. U 10 chorych stwierdzono obecność przerzutów również w innych narządach. TTT zastosowano we wszystkich leczonych oczach, w 11 – skojarzoną z brachyterapią ¹⁰⁶Ru (BT). Ponadto 18 osób było leczonych chemioterapią systemową. Okres obserwacji chorych wynosił średnio 14,5 miesiąca (1-61).

Wyniki: zmniejszenie rozmiarów guza zaobserwowano w większości przypadków (w 37 oczach, 62,7%), zahamowanie wzrostu – w 5 oczach (8,4%), dalszy wzrost guza – w 4 oczach (6,7%). U 3 osób (5,1%) z płaską blizną (po leczeniu TTT w 2 i w 1 – TTT skojarzoną z brachyterapią ¹⁰⁶Ru) w okresie obserwacji pojawił się naciek zewnątrzgałkowy guza.

Wnioski: TTT jest skuteczną metodą leczenia małych przerzutów w naczyniówce umiejscowionych w tylnym biegunie. TTT skojarzoną z brachyterapią ¹⁰⁶Ru można stosować w leczeniu przerzutowych guzów średniej grubości. Dobre wyniki zachęcają do stosowania TTT u chorych z przerzutami. Pozwala to na zachowanie gałki ocznej z użyteczną funkcją. Występowanie zewnątrzgałkowego nacieku po TTT wymaga dalszych badań.

Słowa kluczowe:

przeźreniczna termoterapia, naczyniówka, nowotwory przerzutowe.

Summary:

Uveal metastases are the most common intraocular malignant tumors. Most patients who develop metastatic carcinoma to the choroid are managed by radiation or chemotherapy. Since TTT is an optional treatment for choroidal melanomas and hemangiomas, we ought to determine whether TTT is suitable for treatment of solitary choroidal metastasis at the posterior pole.

Purpose: To evaluate effectiveness of TTT treatment for intraocular metastases.

Material and methods: 45 patients (59 eyes) with intraocular metastases were treated in the Ophthalmological Department of Jagiellonian University in Kraków. There were 30 women and 15 men, at the age 31-84 years (av. 57.5). The primary tumor was a breast cancer in 22 women, lung cancer in 5 men and 2 women, kidney (3), colon (2), uterus (1), larynx (1), testicle (1), esophagus (1). 10 patients had also metastases in other organs. TTT was performed in all treated eyes, in 11 combined with ¹⁰⁶Ru brachytherapy (BT). Chemotherapy as adjuvant treatment was performed in 18 patients. The results of treatment were evaluated in mean 14.5 months (1-61) follow-up.

Results: After TTT, tumor shrinking was observed in most treated tumors (in 37 eyes, 62.7%), inhibition of tumor growth in 5 (8.4%), and in 4 cases (6.7%) progression of tumor growth. In 3 cases (5.1%) with flat scar and intraocular tumor shrinking, extrascleral extension located close to the tumor base appeared after treatment (TTT in 2 eyes, TTT combined with BT in one case).

Conclusions: TTT is an effective treatment method for small choroidal metastases located in the posterior pole. TTT combined with ¹⁰⁶Ru brachytherapy can be useful treatment in medium sized choroidal metastases. Efficient results encourage further application of thermotherapy in the treatment of intraocular metastases. It allows for the conservative treatment of the eyeball and also useful visual acuity. Extraocular extension appearing after TTT needs further study.

Key words:

transpupillary thermotherapy, choroid, metastases.

Najczęstszymi nowotworami wewnątrzgałkowymi u osób dorosłych są nowotwory przerzutowe. Częstość występowania przerzutów do błony naczyniowej u chorych z rozpoznaniem pierwotnym nowotworem wynosi od 2% do 10%. Wewnątrzgałko-

we przerzuty raka rosną zwykle szybko w błonie naczyniowej gałki ocznej, najczęściej w naczyniówce (1-3). Mogą nie dawać żadnych objawów lub w przypadku zajęcia okolicy plamkowej powodują zaburzenia widzenia, a w przypadkach z towarzyszą-

cym odwarstwieniem siatkówki – ubytki w polu widzenia. Duże guzy mogą powodować jaskrę następczą i ślepotę.

Miejscowe leczenie guzów przerzutowych powinno być prowadzone w sposób jak najmniej obciążający w sytuacji, kiedy szanse przeżycia chorego z uogólnioną chorobą nowotworową są ograniczone. Jednocześnie istotny jest fakt, że najczęstszym źródłem kolejnych przerzutów są już istniejące ogniska przerzutowe. Postępowanie zależy przede wszystkim od ogólnego stanu chorego, obecności przerzutów o innej lokalizacji, między innymi w centralnym układzie nerwowym, oraz stosowanego leczenia systemowego. Wybór metody leczenia miejscowego zależy od wielu czynników, tj. zajęcia jednego oka lub obojga oczu, obecności pojedynczych lub mnogich guzów przerzutowych, wielkości guzów i ich umiejscowienia. W przypadku wewnątrzgałkowych nowotworów przerzutowych poza leczeniem ogólnym stosowane są zasadniczo następujące metody leczenia miejscowego: koagulacja laserowa, koagulacja lampą ksenonową, w przypadku bardzo dużych guzów radioterapia – brachyterapia rutenowa (^{106}Ru) lub jodowa (^{125}I) oraz teleradioterapia, ostatecznością jest wyluszczenie bolesnego i ślepego oka.

Przezreniczna termoterapia (TTT) polega na zastosowaniu ekspozycji laserem diodowym o długości fali 810 nm na poziomie niepowodującym koagulacji tkanek (w temperaturze 45°C do 60°C), a jedynie wytworzenie hipertermii powodującej nekrozę komórek guza poprzez uszkodzenie błon komórkowych, denaturację białek, uszkodzenia chromosomalne i zniszczenie mitochondriów w obszarze tkanki na głębokości do 3,9 mm (4). Obszar uszkodzenia jest ściśle ograniczony i określony zależnie od wielkości (średnicy) ogniska. Czas ekspozycji wynosi zwykle około 1 minuty. Początkowo guz reaguje na TTT regresją, jednak podczas dłuższego okresu obserwacji może pojawić się wznowa – w około 4% po roku, do 22% w ciągu 3 lat (3-5). Oosterhuis i wsp. stosowali TTT początkowo jako wstępne leczenie małych czerniaków naczyniówki, jednak w związku z niecałkowitym zniszczeniem tkanki u podstawy guza na obszarze nacieku twardówki i obecnością komórek guza w naczyniach twardówki, którą stwierdzono w badaniach histopatologicznych wyluszczonej gałki ocznej, zdecydowano, że w przypadku czerniaków naczyniówki metoda ta powinna być stosowana jedynie jako uzupełnienie lub w połączeniu z brachyterapią („metoda kanapki”). Po raz pierwszy TTT w leczeniu przerzutów wewnątrzgałkowych została zastosowana w naszej klinice, a wyniki przedstawiono w 1998 r. podczas konferencji Międzynarodowej Grupy Onkologii Okulistycznej w Hiszpanii (6). Później skuteczność takiego postępowania potwierdzili również inni autorzy w pojedynczych doniesieniach (4,5).

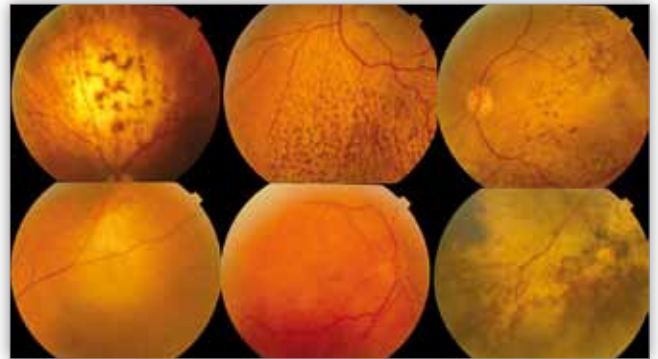
Cel

Celem pracy jest ocena efektywności leczenia przezrenicznej termoterapią 45 chorych z wewnątrzgałkowymi przerzutami nowotworowymi, takimi jak rak sutka, rak oskrzela i inne, oraz częstości pojawiania się wznowy miejscowej w okresie obserwacji.

Materiał i metody

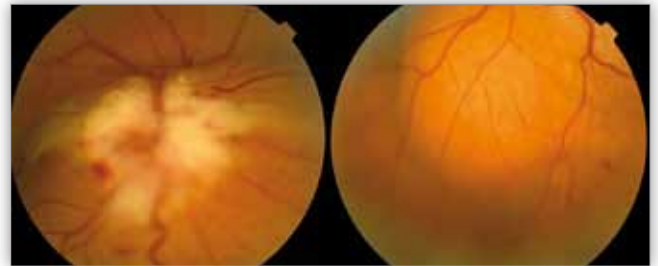
TTT zastosowano u 45 chorych z przerzutami nowotworowymi w naczyniówce (59 oczu), skierowanych do Przychodni Onkologicznej Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej w Kra-

stawie i zakwalifikowanych do leczenia. Grupę chorych stanowiło 30 kobiet (66,6%) i 15 mężczyzn (33,4%) w wieku 31-84 lata (średnio 57,5 roku). Pierwotny guz najczęściej był umiejscowiony w piersi (u 22 kobiet), w płucach lub oskrzelach (u 5 mężczyzn i u 2 kobiet), w nerce (u 3 osób), w jelicie grubym (u 2 osób), w macicy (u 1 kobiety), w krtani (u 1 mężczyzny), w jądrze (u 1 mężczyzny), w przełyku (u 1 osoby). U 7 osób (15,5%) nie znaleziono ogniska pierwotnego. U 10 osób stwierdzono obecność ognisk przerzutowych dodatkowo w innych narządach, najczęściej były to pacjentki z rakiem piersi – 8 chorych, z rakiem nerki – 1 chora i pacjent z rakiem krtani – 1 chory (ryc. 1,2). Wszyscy pacjenci byli pod opieką lekarzy onkologów. U 19 chorych stosowano leczenie ogólne chemioterapią. Do planowanego, kolejnego badania kontrolnego nie zgłosiło się 21 pacjentów.



Ryc. 1. Przerzuty raka sutka w naczyniówce.

Fig. 1. Choroidal breast cancer metastases.



Ryc. 2. Przerzuty raka płuc w naczyniówce.

Fig. 2. Choroidal lung cancer metastases.

Ostrość wzroku/ Visual acuity	1,0-0,5	0,4-0,1	< 0,1
Przed leczeniem/ Before treatment	12 (20,3%)	38 (64,4%)	9 (15,3%)
Ostatnia kontrola/ Last follow up	10 (17,0%)	35 (59,3%)	14 (23,7%)

Tab. I. Ostrość wzroku do dali u chorych z przerzutami w naczyniówce – przed leczeniem i po leczeniu (n = 59).

Tab. I. Distance vision before and after treatment (n=59).

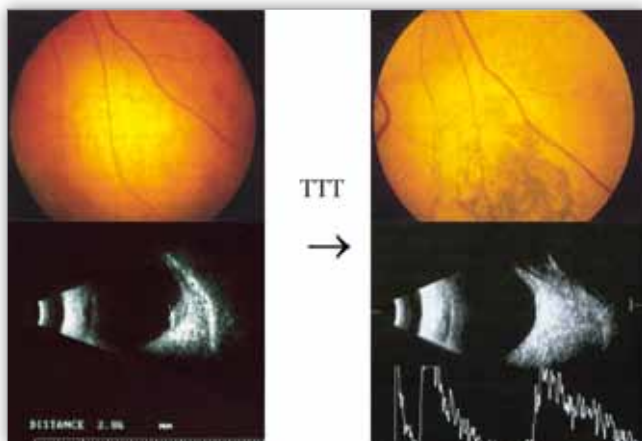
U wszystkich chorych badanie okulistyczne obejmowało ocenę: ostrości wzroku do dali i z bliska za pomocą tablic Snellena, przedniego odcinka gałki ocznej w lampie szczelinowej, dna oka w oftalmoskopii pośredniej, badania ultrasonograficznego gałki ocznej z guzem/guzami. Ostrość wzroku przed leczeniem i podczas ostatniego badania kontrolnego przedstawiamy w tabeli I.

Wszystkie guzy były umiejscowione w tylnym biegunie gałki ocznej, w 41 oczach w bezpośrednim sąsiedztwie tarczy i/ lub

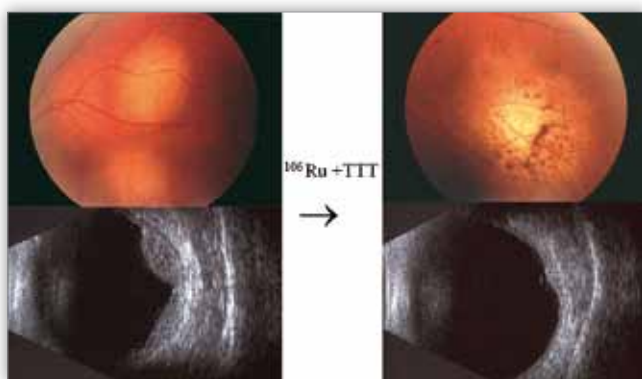
plamki. W 48 oczach grubość guzów przerzutowych nie przekraczała 4 mm. Guzy były płaskie lub kopulaste, o nieostrych i często nieregularnych granicach, kremowe lub kremowobiałe, czasem z przegrupowaniami barwnika na powierzchni. U wszystkich chorych zastosowano leczenie przeźreniczną termoterapią. W 11 oczach (18,6%) zastosowano leczenie łączone, tj. TTT i brachyterapię za pomocą aplikatorów z rutenem-106 (^{106}Ru). Decyzję o zastosowaniu brachyterapii podejmowano w przypadkach dużych guzów o grubości przekraczającej 4 mm, które współlistniały z guzami leczonymi termoterapią. Ponadto w przypadku 19 chorych (42,2%) lekarze onkolodzy zdecydowali o włączeniu leczenia systemowego chemioterapią. Wyniki leczenia oceniano po 1-61 miesiącach obserwacji (średnio po 14,5 miesiąca).

Wyniki

U wszystkich kontrolowanych chorych nastąpiło istotne (co najmniej o 30%) zmniejszenie się masy guza wewnątrzgałkowego po zastosowanym leczeniu (ryc. 3, 4) W trojgu oczach



Ryc. 3. Przerzut raka sutka przed leczeniem i po leczeniu TTT.
Fig. 3. Choroidal breast cancer metastases before treatment and after TTT.



Ryc. 4. Przerzut raka sutka przed leczeniem i po leczeniu TTT i brachyterapią Ru-106.
Fig. 4. Choroidal breast cancer metastases before treatment and after TTT and Ru-106 brachytherapy.

(3/59; 5,1%) w okresie obserwacji stwierdzono pojawienie się nacieków zewnątrzgałkowych: u 52-letniej kobiety po mastektomii wykonanej z powodu raka sutka, u której po TTT w okresie 19-miesięcznej obserwacji powstała płaska blizna, u 55-letniej kobiety po mastektomii wykonanej z powodu raka sutka, u któ-

rej po TTT i brachyterapii (^{106}Ru) w okresie 11-miesięcznej obserwacji powstała płaska blizna, u 52-letniej kobiety, u której po TTT w okresie 27-miesięcznej obserwacji nastąpiło znaczne (o 50%) zmniejszenie masy guza w jedynym oku. Drugie oko wyluszczone w 2005 r. (rok przed rozpoznaniem raka piersi) z powodu czerniaka błony naczyniowej leczonego brachyterapią [25]. U pacjentki nie stwierdzono innych ognisk przerzutowych, pozostaje ona w ciągłej obserwacji.

Ostrość wzroku po leczeniu nie uległa zmianie w 42 oczach (71,2%), w 3 wystąpiła poprawa (5,1%), w pozostałych 14 (23,7%) nastąpiło pogorszenie funkcji (w tym we wszystkich oczach leczonych w sposób skojarzony, tj. TTT oraz BT).

Omówienie

Hipertermia rzędu 45-60° C indukowana podczas przeźrenicznej termoterapii powoduje martwicę komórek czerniaka naczyniówki na głębokość około 4 mm oraz na obszarze otaczającej guz siatkówki. Natomiast twardówka jest oporna na hipertermię. Początkowo guz reaguje na TTT regresją, jednak podczas dłuższego okresu obserwacji pojawia się wznowa – w około 4% po roku, do 22% – w ciągu 3 lat. W przypadku czerniaka błony naczyniowej TTT stosuje się jako metodę uzupełniającą lub skojarzoną z brachyterapią.

W przypadku nowotworów przerzutowych rosnących w naczyniówce występują często również ogniska przerzutowe w innych narządach. Uogólniona choroba nowotworowa powoduje skrócenie czasu przeżycia chorych. Nie można jednak lekceważyć faktu, że ognisko przerzutowe może być źródłem następnych przerzutów, tak więc leczenie guzów przerzutowych jest konieczne. Natomiast istotne jest, aby leczenie miejscowe było oszczędzające, a jednocześnie utrzymujące jak najlepszą funkcję leczonego oka lub obojga oczu. Rozległość podstawy guzów przerzutowych i ich liczba w jednym oku nie stanowią ograniczenia stosowania tej metody. Zastosowanie przeźrenicznej termoterapii jako jedynej metody leczenia miejscowego przerzutów wewnątrzgałkowych jest uzasadnione wieloma względami, jest to zabieg mało inwazyjny, powikłania w postaci krwawienia występują rzadko, można wykonywać TTT wielokrotnie na obszarze jednego guza i równocześnie w przypadku wielu guzów przerzutowych w jednym oku. Grubość guza przekraczająca graniczną wartość zakresu penetracji hipertermii (powyżej 3,9 mm) stanowi wskazanie do kojarzenia TTT z brachyterapią np. ^{106}Ru . W przypadku naczyniówkowych przerzutów nowotworowych nie ma istotnego ryzyka naciekania twardówki oraz naczyń krwionośnych, zwykle są to początkowo rozlane i płaskie nacieki nowotworowe. Jednak u naszych chorych stwierdzono obecność nacieków zewnątrzgałkowych w 5%. Wskazuje to na konieczność przeprowadzania badania USG u wszystkich pacjentów leczonych TTT nawet w sytuacji, kiedy w wyniku leczenia miejscowego powstała płaska blizna.

Wstępne wyniki leczenia małych i średnich guzów przerzutowych rosnących w tylnym biegunie gałki ocznej za pomocą przeźrenicznej termoterapii laserem diodowym są zachęcające. Zaobserwowano nie tylko obkurczanie masy guza po TTT, ale również zmniejszenie się surowiczego odwarstwienia siatkówki i w kilku przypadkach (5,1%) poprawę funkcji oka. Wystąpiły pojedyncze powikłania w postaci niewielkiego krwawienia w masie guza. Przeźreniczna termoterapia nie jest obciążona ryzykiem powikłań popromiennych, które znacznie pogarszają

funkcję leczonego oka (7). Celowe jest zgromadzenie większej liczby chorych z wewnątrzgałkowymi przerzutami nowotworowymi pochodzącymi z różnych guzów pierwotnych, u których przeprowadzona zostanie ocena skuteczności leczenia oraz ocena powikłań miejscowych.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że przezręczna termoterapia jest skuteczną metodą leczenia małych przerzutów w naczyniówce umiejscowionych w tylnym biegunie.

Przezręczna termoterapia jako leczenie mniej inwazyjne niż napromienianie i niewymagające hospitalizacji chorych może być optymalną metodą postępowania u pacjentów z uogólnioną chorobą nowotworową.

Piśmiennictwo:

1. Anteby I, Axer-Siegel R, Peer J: *Choroidal metastasis of cutaneous malignant melanoma treated by ruthenium-106 plaque irradiation*. Ann Ophthalmol 1993, 25, 339-341.

2. Bloch R, Gartner S: *The incidence of ocular metastatic carcinoma*. Arch Ophthalmol 1971, 85, 673-675.
3. Shields CL, Shields JA, DePotter P, Quaranta M, Freire J, Brady LW, Barret J: *Plaque radiotherapy for the management of uveal metastasis*. Arch Ophthalmol 1997, 115, 203-209.
4. Arjomad N, Kucharczyk M, Langman G: *Thermotherapy for choroidal metastases*. Ophthalmologica 2001, 215, 241-244.
5. Stoffelns BM: *Primary transpupillary thermotherapy (TTT) for malignant choroidal melanoma*. Acta Ophthalmologica Scandinavica 2002, 80(1), 25-31.
6. Romanowska B, Starzycka M: *Treatment of intraocular metastatic tumors*. Ophthalmic Res 1998, 30, 118.
7. Romanowska-Dixon B: *Leczenie wewnątrzgałkowych guzów przerzutowych*. Klin Oczna 2003, 3-4(105), 136-139.

Praca wpłynęła do Redakcji 01.04.2010 r. (1212)
Zakwalifikowano do druku 30.03.2011 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon
Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medium
ul. Kopernika 38
31-501 Kraków, Poland
e-mail: bozena@romanowska.pl



Komitet Organizacyjny
III Sympozjonu Sekcji Neurookulistyki
i Elektrofizjologii Klinicznej,
X Sympozjonu Sekcji Ergofofalmologii,
oraz XIII Sympozjonu Sekcji Zapobiegania
Ślepotcie
i Rehabilitacji Słabowidzących
Polskiego Towarzystwa Okulistycznego

Katedra i Klinika Okulistyki PUM
Al. Powstańców Wielkopolskich 72;
70-111 Szczecin
tel. (091) 4661293 fax (091) 4661294
e-mail: oko@pum.edu.pl
www.pum.edu.pl/oko



Serdecznie zapraszamy do wzięcia udziału w III Sympozjonie Sekcji Neurookulistyki i Elektrofizjologii Klinicznej wraz z X Sympozjonem Sekcji Ergofofalmologii oraz XIII Sympozjonem Sekcji Zapobiegania Ślepotcie i Rehabilitacji Słabowidzących PTO, które odbędą się w dniach 8-10 września 2011 roku w Międzyzdrojach

TEMATY GŁÓWNE

III Sympozjon Sekcji Neurookulistyki i Elektrofizjologii Klinicznej

- Ocena funkcji bioelektrycznej siatkówki i nerwu wzrokowego we wrodzonych i nabytych schorzeniach narządu wzroku.
- Rola badań okulistycznych w diagnostyce zmian centralnego układu nerwowego.

X Sympozjon Sekcji Ergofofalmologii

- Nowoczesne metody korekcji wad refrakcji a jakość życia pacjenta.
- Wpływ monitorów na narząd wzroku.

XIII Sympozjon Sekcji Zapobiegania Ślepotcie

- Przyczyny obniżenia funkcji narządu wzroku u dzieci i dorosłych.

KOMITET ORGANIZACYJNY

Przewodnicząca
Prof. dr hab. n. med. Danuta Karczewicz
Katedra i Klinika Okulistyki Pomorskiej Akademii Medycznej
Al. Powstańców Wielkopolskich 72; 70-111 Szczecin
tel. (91) 4661293, faks (91) 4661294; e-mail: sympozjon@pum.edu.pl

MIEJSCE OBRAD

Hotel „Amber Baltic”, Promenada Gwiazd 1, 72-500 Międzyzdroje
tel. (91) 322 8500; faks (91) 328 1022

INFORMACJE ORGANIZACYJNE

Zgłoszenia uczestnictwa można dokonać w formie elektronicznej na stronie internetowej www.pum.edu.pl/oko lub przesyłając faksem wypełniony formularz do dnia 31.08.2011 r. Zgłoszenia pracy/plakatu zawierające nazwiska autorów, tytuł, streszczenie w językach polskim i angielskim (maksymalnie 200 słów) wyłącznie w formie elektronicznej prosimy przysłać do dnia 30.06.2011 r. na adres: sympozjon@pum.edu.pl

Informacje o opłatach zjazdowych, formularze rejestracyjne oraz bieżące informacje dotyczące Sympozjonów będą dostępne na stronie internetowej www.pum.edu.pl/oko