

Praca przedstawia ocenę wyników leczenia łagodnych i złośliwych nowotworów spojówki. W latach 1994-1997 operowano 153 chorych, w tym 69 mężczyzn i 84 kobiety. Wiek chorych wynosił 10-87 lat. Czas obserwacji – 6 miesięcy do 3 lat. W 106 przypadkach zmiany dotyczyły wyłącznie spojówki, w 23 przypadkach spojówki i rogówki, w 22 mięska łzowego i w 2 fałdu półksiężycowatego. Wszystkie guzy zostały wycięte po wcześniejszym diatermicznym zamknięciu naczyń. Dno i brzegi ubytku przymrażano. W 7 przypadkach po wycięciu rozległych czerniaków spojówki dodatkowo napromieniano ten obszar rutenem radioaktywnym, stosując dawkę 60 Gy na głębokość 2 mm. U 62 chorych oceniano też wpływ zastosowanych metod leczenia na śródbłonek rogówki i autofluorescencję soczewki.

Badanie histopatologiczne wykazało w 98 przypadkach znamiona barwnikowe, w 21 przypadkach czerniak złośliwy, w pozostałych: raki podstawonokomórkowe, kolczystokomórkowe, brodawki płaskonabłonkowe, rozrost układu limfatycznego, torbiele, naczyniak i rozrost akantotyczny nabłonka. U wszystkich chorych uzyskano dobry efekt funkcjonalny i estetyczny. W 1 przypadku po wycięciu rozległego czerniaka spojówki nastąpiła wznowa pomimo napromieniania tego obszaru rutenem radioaktywnym. Ocena śródbłonek rogówki wykazała nieznaczne zmniejszenie gęstości komórek śródbłonek w pojedynczych przypadkach. Badanie autofluorescencji soczewki nie wykazało negatywnego wpływu zastosowanych metod leczenia.

Słowa kluczowe: spojówka, guzy spojówki, leczenie guzów spojówki, śródbłonek rogówki, fluorofotometria.

Leczenie operacyjne nowotworów spojówki

Surgical treatment of conjunctival tumors

Bożena Romanowska¹, Helena Żygulska-Mach¹, Janusz Bryk¹, Katarzyna Sajak-Hydzik¹, Jolanta Orłowska-Heitzman²

WSTĘP

Guzy spojówki występują stosunkowo często, a ich diagnostyka oraz leczenie stanowi niejednokrotnie trudny problem okulistyczny. Bliskie sąsiedztwo rogówki i twardówki utrudnia zachowanie bezpiecznego marginesu tkanek nie zmienionych podczas wycinania zmian nowotworowych, ogranicza też możliwość rekonstrukcji ubytków. Duża też jest możliwość wystąpienia powikłań pooperacyjnych, zwłaszcza powstania zrostów worka spojówkowego i przymgleń rogówki oraz wznowy procesu nowotworowego. Do najczęstszych guzów spojówkowo-rogówkowych należą: znamiona barwnikowe, chłoniaki, naczyniaki, brodawki, torbiele, raki i czerniaki. Czerniaki stanowią 2 proc. nowotworów złośliwych spojówki [1, 2] i mogą rozwijać się ze znamion barwnikowych (w 20 proc.) lub na podłożu nabytej melanozy (w 75 proc.) [2-5].

Leczenie nowotworów złośliwych spojówki jest z reguły chirurgiczne i polega na usunięciu w granicach zdrowych tkanek całej masy guza. Stosuje się też dodatkowe przymrożenie dna ubytku i otaczającej spojówki oraz uzupełniającą brachyterapię. Usuwana zmiana może być punktem wyjścia rozsiewu nowotworu przez naczynia limfatyczne do węzłów chłonnych przyusznych, podżuchwowych i szyjnych [8]. Jeśli nastąpi rozprzestrzenienie się procesu chorobowego w obręb oczodołu, konieczne jest wyopatroszenie oczodołu. Zabieg ten nie przedłuża jednak zwykle życia pacjentów [6-9]. Śmiertelność przypadków z powodu najgroźniejszych nowotworów, tj. czerniaków spojówki, wynosi aż 25-40 proc. Szczególnie źle rokują czerniaki mięska łzowego, spojówki powiekowej lub załamek, zwłaszcza te, które wykazują dużą atypię komórek i aktywność mitotyczną, naciekają głębsze tkanki oka przy braku odpowiedzi zapalnej wywołanej przez guz [1, 6, 10, 11]. Uraz operacyjny oraz promieniowanie mogą mieć wpływ na liczbę, kształt i wielkość komórek śródbłonek rogówki oraz autofluorescencję soczewki. Zmiany w śródbłonce rogówki doprowadzają do zwyrodnienia rogówki, co wiąże się

nie tylko z dolegliwościami subiektywnymi, ale także z upośledzeniem wzroku. Zmiany w autofluorescencji soczewki świadczą o zmniejszonej przejrzystości i towarzyszą rozwijającym się zmętnieniom [12-15].

Celem naszej pracy była ocena wyników i wpływu zastosowanego leczenia operacyjnego zmian nowotworowych spojówki i rogówki na stan śródbłonek rogówki i autofluorescencję rogówki i soczewki.

MATERIAŁ I METODYKA

W latach 1994-1997 leczono 153 chorych z różnymi guzami spojówki i rogówki, w wieku od 10 do 87 lat (średnio 32,9). Wśród nich były 84 kobiety i 69 mężczyzn. Czas obserwacji wynosił od 6 mies. do 3 lat (średnio 1,3). W 106 przypadkach zmiany obejmowały tylko spojówkę (Fot. 1., 2.), w 23 spojówkę i rogówkę (Fot. 3.), w 22 znajdowały się w obszarze mięska łzowego (Fot. 4.) i w 2 przypadkach w fałdzie półksiężycowatym. Wszystkich chorych poddano rutynowym badaniom okulistycznym obejmującym ostrość wzroku, ciśnienie śródoczne, stan przedniego odcinka i dna oka. Znamiona wycinano przed okresem pokwitania (w 38,7 proc.) lub później, jeśli wykazywały wzrost lub unaczynienie.

U 2 chorych z naczyniakami spojówki i gruczolu łzowego zastosowano jedynie kilkakrotne przymrażanie zmiany. We wszystkich pozostałych przypadkach wykonano zabieg operacyjny, który polegał na wycięciu zmiany po wcześniejszym diatermicznym zamknięciu naczyń krwionośnych. Dno powstałego ubytku przymrażano sondą o temp. -60°C przez 15-30 sek. U 6 chorych po usunięciu rozległych czerniaków spojówki i u 1 chorego po wycięciu raka rogówki i spojówki przeprowadzono dodatkowo napromienianie obszaru po usunięciu guza przy pomocy płytki z rutenem radioaktywnym (106 Ru) w dawce 60 Gy na głębokość 2 mm. Płytkę przyszywano do spojówki zaraz po wycięciu guza.

U 62 osób (w 23 przypadkach zmian spojówkowo-rogówkowych oraz w 39 spojówkowych) przeprowadzono badania śródbłonek rogówki przy pomocy mikroskopu spekularnego EM 1000 firmy Tomey. Bada-

¹ Katedra i Klinika Okulistyki Collegium Medicum UJ w Krakowie

² Zakład Patomorfologii Klinicznej i Doświadczalnej Collegium Medicum UJ w Krakowie

Estimation of results of treatment of benign and malignant conjunctival tumors.

In the years 1994-1997, 153 patients were treated. They were 10-87 years old. Among them there were 84 women and 69 men. Follow-up was 6 months to 3 years. In 106 cases the lesions affected the conjunctiva only, in 23 cases the conjunctiva and the cornea, in 22 cases the caruncle, and in 2 cases the semilunar fold of conjunctiva. In all cases the lesions were excised after prior diathermal closing of blood vessels. The bottom of each defect was frozen. In 7 patients after excision of extensive conjunctival melanoma, additional irradiation of the area with 106Ru plaque in the dose of 60 Gy to the depth of 2 mm was performed. In 62 cases the influence of treatment on the corneal endothelium and autofluorescence of the lens were estimated.

Histopathological examination revealed pigmented naevi in 98 cases, malignant melanoma in 21 cases, and in the remaining cases squamous cell papilloma, hyperplasia of lymphatic system, cysts, basal cell and squamous cell carcinoma, hemangioma, and acanthosis of epithelium. In all patients very good and good functional and aesthetic results were obtained. In 1 case of large conjunctival melanoma recurrence developed, despite of the earlier irradiation. with 106 Ru. Examination of the lens did not reveal a negative influence of the treatment on its autofluorescence. Temporary decrease of the density of endothelium cells was observed in isolated cases.

Key words: conjunctiva, tumors of conjunctiva, treatment of conjunctival tumors, corneal endothelial cells, fluorophotometry.

niem tym oceniano gęstość komórek śródbłonna i ich rozmiary, analizując co najmniej 100 komórek. U tych samych chorych oceniano autofluorescencję soczewki fluorofotometrem Fluorotron Master firmy Coherent z zastosowaniem przystawki do pomiarów w obrębie przedniego odcinka gałki ocznej. Badania przeprowadzono przed zabiegiem, po 7 dniach po zabiegu, po 1 miesiącu i po pół roku po zabiegu.

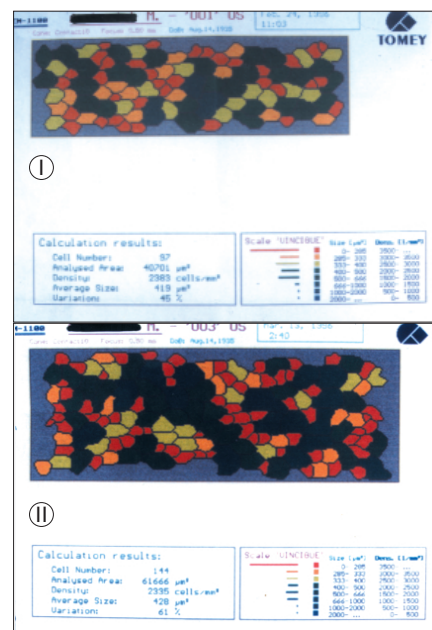
WYNIKI

Na podstawie badania histopatologicznego podzielono materiał na dwie grupy:

- ▶ guzy łagodne:
 - znamiona barwnikowe (98 przyp.),
 - brodawki płaskonabłonkowe (8 przyp.),
 - rozrost układu chłonnego (8 przyp.),
 - torbiele (4 przyp.),
 - brodawki (3 przyp.),
 - naczyńki (2 przyp.),
 - rozrost akantocyczny nabłonka (3 przyp.);
- ▶ guzy złośliwe:
 - czerniaki złośliwe (21 przyp.),
 - raki podstawnokomórkowe (4 przyp.),
 - raki kolczystokomórkowe (2 przyp.).

U wszystkich chorych po zabiegu uzyskano bardzo dobry efekt czynnościowy i estetyczny, a u 4 osób poprawę ostrości wzroku (po wycięciu zmian rosnących w rogówce). U pozostałych chorych nie obserwowano zmian w ostrości wzroku, a stan kliniczny był bardzo dobry. W 1 przypadku po wycięciu rozległego czerniaka, naciekającego powierzchownie twardówkę, wystąpiła wznowa pomimo napromieniania tego obszaru rutenem radioaktywnym. Po ponownym wycięciu wznowa pojawiła się w innym miejscu spojówki, doszło do zajęcia węzłów chłonnych przyusznych i podżuchwowych i ostatecznie chora została zakwalifikowana do wypatroszenia oczodołu.

Mimo stosowania u każdego chorego przymrażania po wycięciu guza, a w 7 przypadkach po wycięciu guzów złośliwych również brachyterapii, badania autofluorescencji soczewki nie wykazały istotnych różnic po przeprowadzonym leczeniu w porównaniu z wynikami uzyskanymi przed zabiegiem. Oceniając z kolei wyniki badań w mikroskopie spekularnym stwierdzono, że średnia gęstość komórek śródbłonna rogówki przed zabiegiem wynosiła 2630/mm², zaś średnia wielkość komórek 381 um. Podobne wartości stwierdzono po zabiegu po 6 i 12 mies. obserwacji. Jedynie u dwóch chorych po wycięciu nowotworów złośliwych (raka rosnącego na spojówce i rogówce oraz rozległego czerniaka spojówki naciekającego okolicę rąbka rogówki), u których oprócz przymrażania stosowano też brachyterapię, zaobserwowano po zabiegach przymglenie rogówki i zmniejszenie gęstości komórek śródbłonna rogówki o 18 i 12 proc. w okresie obserwacji. Przymglenie ustąpiło w obu przypadkach całkowicie (Ryc. 1., fot. 5., 6.).

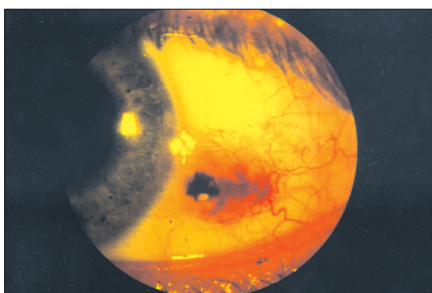


Ryc. 1. Badanie w mikroskopie spekularnym przed zabiegiem (I) i po wycięciu (II) raka rosnącego na rogówce

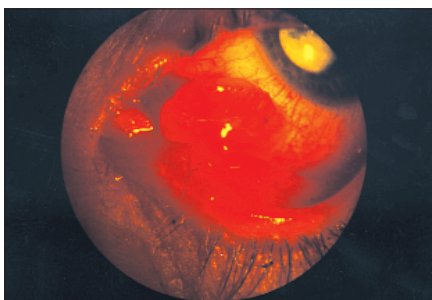
OMÓWIENIE

W przedstawionym materiale największą grupę guzów spojówki i okolicy rąbka rogówki stanowiły znamiona barwnikowe (64 proc.). Drugą liczną grupą były czerniaki spojówki (13,8 proc.), wywodzące się czasem ze znamion barwnikowych. Zastosowane metody leczenia okazały się bardzo skuteczne. Przymrażanie nie spowodowało powikłań opisanych przez Tucker i współpracowników [16] w postaci rozmiękania twardówki.

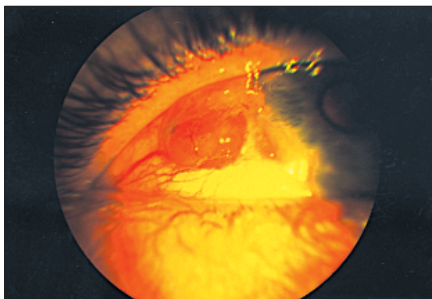
Krioterapia stosowana była również przez Jakobca i współpracowników [4, 2], którzy używali temp. -10°C do całkowitego zniszczenia melanocytów i -30°C do zniszczenia komórek raka [2, 17]. Jak wynika z danych tych autorów krioterapia powoduje jednocześnie, mechaniczne uszkodzenie komórek, martwicę niedokrwienną oraz wzmaga immunologiczną odpowiedź na antygeny guza [2, 17]. Zwolennikami krioterapii w leczeniu czerniaków spojówki są również Eihler i Fraunfelder [18]. W naszym materiale, poza przymrażaniem, zastosowaliśmy uzupełniające napromienianie rutenem radioaktywnym [106 Ru] z bardzo dobrym efektem i bez powikłań. Spośród 7 naszych chorych po napromienianiu uzupełniającym, z powodu rozległych guzów, tylko w 1 przypadku nastąpiła wznowa. W materiale De Wolf-Roundael i Oosterhuisa wznowy po wycięciu guzów spojówki występowały aż w 80 proc. przypadków, jednak okres obserwacji wynosił 6 lat i 6 mies. [19]. W naszym materiale okres obserwacji jest krótki (1,3 roku) i możliwe jest wystąpienie wznowy w późniejszym okresie. Wskazana jest więc dalsza obserwacja chorych. Dłuższy okres obserwacji konieczny jest też dla określenia śmiertelności z powodu przerzutów. Tylko 1 osoba miała rozsiew czerniaka do podżuchwowych węzłów chłonnych i pod-



Fot. 1. Znamię spojówki



Fot. 2. Czerniak spojówki



Fot. 3. Czerniak spojówki i rogówki

dana została egzenteracji. Zabieg ten stosowany jest w przypadku zmian rozległych i penetrujących w głąb oczodołu, jednak często występuje wówczas ogólny rozsiew procesu nowotworowego i pacjenci umierają z powodu przerzutów [7-9, 20, 21].

Tylko u 2 osób wymienionych wyżej, u których zastosowano ruten wystąpiły zmiany w śródbłonku rogówki i jej przymglonie. Zmiany te związane były z działaniem promieniowania radioaktywnego i miały charakter przejściowy. Nie było zmian w autofluorescencji soczewki. Uzupełnienie leczenia chirurgicznego zmian w spojówce napromienianiem pierwiastkami promieniotwórczymi zmniejsza zdecydowanie ryzyko wznowy, nie ma jednak wpływu na wystąpienie przerzutów, który to proces dokonuje się zwykle jeszcze przed zabiegiem operacyjnym lub w trakcie zabiegu. Dlatego też konieczne jest zamykanie diatermiczne naczyń przed nacinaniem tkanek oraz zastosowanie przymrażania w trakcie działań chirurgicznych [4, 9].

Uzyskane wyniki zachęcają do przyjęcia pewnych schematów postępowania podczas operacji nowotworów złośliwych spojówki i rogówki, jednak dla pełnej oceny ich skuteczności potrzebna jest wieloletnia obserwacja.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

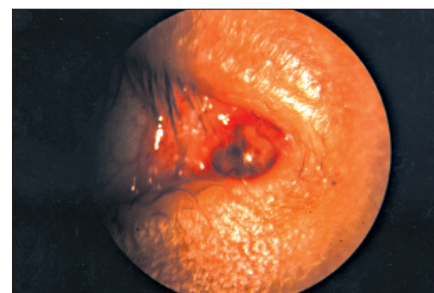
Leczenie chirurgiczne guzów spojówki i rogówki, połączone z krioterapią i, w niektórych przypadkach, napromienianiem, daje bardzo dobre efekty czynnościowe i estetyczne. Powikłania w postaci przejściowej keratopatii występują rzadko.

Zastosowana metoda jest bezpieczna i nie powoduje trwałych zmian w śródbłonku rogówki ani w autofluorescencji rogówki i soczewki.

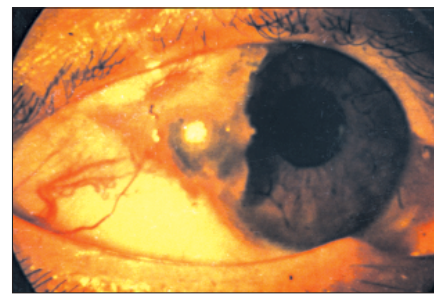
Praca wykonana w ramach grantu KBN nr 4 S403 029 07 „Optymalizacja leczenia nowotworów przedniego odcinka gałki ocznej (powiek, spojówki, rogówki, tęczęwki i ciała rzęskowego)”.

PIŚMIENNICTWO

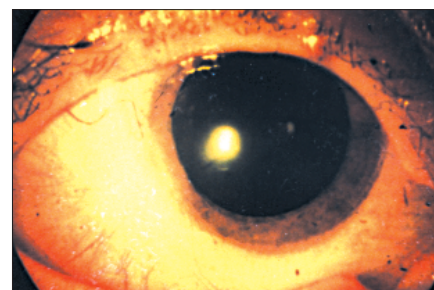
- Conlon M. R., Alfonso E. C., Starck T. i wsp.: *Tumors of the conjunctiva. Principles and practice of ophthalmology*. Clinical practice, Albert D. M., Jakobiec F. A., Saunders W. B., Filadelfia 1994, t. 1: 276-294.
- Jakobiec F. A., Folberg R., Iwamoto T.: *Clinicopathologic characteristic of premalignant and malignant melanocytic lesions of the conjunctiva*. *Ophthalmology* 1989, 96, 147.
- Buckman G., Jakobiec F. A., Folberg R. i wsp.: *Melanocytic nevi of the palpebral conjunctiva. An extremely rare location usually signifying melanoma*. 1988, 95, 1053-1057.
- Jakobiec F. A., Brownstein S., Wilkinson R. D. i wsp.: *Adjuvant cryotherapy for focal nodular melanoma of the conjunctiva*. *Arch. Ophthalmol.* 1982, 100, 115-118.
- Singh J., Sioulis Ch., Cullen J. F.: *Conjunctival melanoma*. *Arch. Ophthalmol.* 1996, 114, 1528-1532.
- Jakobiec F. A., Folberg R., Iwamoto T.: *Clinicopathologic characteristic of premalignant and malignant melanocytic lesions of the conjunctiva*. *Ophthalmology* 1989, 96, 147.
- Kath R., Hayungs J., Bornfeld N. i wsp.: *Prognosis and treatment of disseminated uveal melanoma*. *Brit. J. Ophthalmol.* 1993, 72, 2219.
- Lasram L., Mahjoub S., Anane R. i wsp.: *Les tumeurs du limbe*. *Ophthalmologie* 1996, 10, 33-35.
- Tabin G., Levin S., Snibson G. i wsp.: *Late recurrences and the necessity for long-term follow-up in corneal and conjunctival neoplasia*. *Ophthalmology* 1997, 104, 485-492.
- Seregard S.: *Cell proliferation as prognostic indicator in conjunctival malignant melanoma*. *Am. J. Ophthalmol.* 1993, 116, 93-97.
- Seregard S., Trampe E., Mansson- Brahme E. i wsp.: *Prevalence of primary acquired melanosis and nevi of the conjunctiva and uvea in the dysplastic nevus syndrome*. 1995, 102, 1524-1529.
- Zeimer R. C., Noth J. M.: *A new method of measuring in vivo the lens transmittance, and study of lens scatter, fluorescence and transmittance*. *Ophthalmic Res.*, 1984, 16, 246-255.
- Oosterhuis J. A., Van Best J. A.: *Fluorophotometry of the lens*. *Ophthalmology Today* 1988, 153-157.
- Wojciechowska R., Bolek S., Janiec S.: *Śródbłonek rogówki u chorych na cukrzycę po operacji usunięcia zaćmy z wszczepieniem sztucznej soczewki wewnątrzgałkowej tylnokomorowej*. *Klin. Oczna* 1995, 97, 221-222.
- Wojciechowska R., Bolek S., Gierek-Ciaciura S. i wsp.: *Śródbłonek rogówki po zabiegach fotokratektomii refrakcyjnej*. *Klin. Oczna* 1996, 98, 361-363.
- Tucker S. M., Hurwitz J. J., Pavlin Ch. J. i wsp.: *Scleral melt after cryotherapy for conjunctival melanoma*. *Ophthalmology* 1993, 100, 574-577.
- Peksaar G., Soyurk M. K., Demiryont M.: *Long-term results of cryotherapy on malignant epithelial tumors of the conjunctiva*. *Am. J. Ophthalmol.* 1989, 107, 337-40.
- Eihler M. D., Fraunfelder F. T.: *Cryotherapy for conjunctival lymphoid tumors*. *Am. J. Ophthalmol.* 1994, 118, 463-467.
- De Wolff-Roondaal D., Oosterhuis J. A.: *Conjunctival melanomas in the Netherlands: follow-up study*. *Documenta Ophthalmologica* 1983, 56, 49-54.
- Zimmerman L. E.: *Melanocytic tumors of interest of the ophthalmologist*. *Ophthalmology* 1989, 87, 497-502.
- Żygulska-Mach H., Słomska J.: *Wyniki leczenia czerniaków złośliwych spojówki*. *Klin. Oczna* 1993, 95, 169-171.



Fot. 4. Czerniak mięśnia łzowego



Fot. 5. Czerniak okolicy rąbka rogówki naciekający rogówkę i spojówkę



Fot. 6. Stan po wycięciu czerniaka i napromienianiu

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Bożena Romanowska**
ul. Sienkiewicza 10 m. 8
30-033 Kraków