

(43)

# Wznowa czerniaka naczyniówki leczonego metodą brachyterapii Ru-106

## *Recurrence of choroidal melanoma after Ru-106 brachytherapy*

Anna Bogdali, Bożena Romanowska-Dixon

Katedra Okulistyki Uniwersytetu Jagiellońskiego

Oddział Kliniczny Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

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

### Abstrakt:

Cel: analiza wznowy czerniaka naczyniówki leczonego metodą brachyterapii Ru-106.

**Materiał i metody:** Przeanalizowano dokumentację medyczną 97 chorych leczonych brachyterapią Ru-106 z uzupełniającą termoterapią przezręczniczną lub bez niej, u których stwierdzono wznowę procesu nowotworowego. Chorzy byli leczeni w Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej w Krakowie w latach 1995–2006.

**Wyniki:** Średni czas od rozpoznania i zastosowania brachyterapii Ru-106 do wystąpienia wznowy wynosił 29,15 miesiąca. W 5-letnim okresie obserwacji ryzyko wystąpienia wznowy oceniane metodą Kaplana-Meiera wyniosło 28,69%. Najczęstszym typem wznowy była wznowa brzeżna, najczęściej występująca w przypadku czerniaków umiejscowionych przy tarczy nerwu wzrokowego. Każdy typ wznowy występował najczęściej po leczeniu aplikatorem COB z uzupełniającą termoterapią przezręczniczną lub bez niej. Wznowa występowała wcześniej w przypadku dużych czerniaków.

**Wnioski:** wznowa występuje najczęściej w drugim roku od leczenia oraz w przypadku czerniaków zlokalizowanych w bezpośrednim kontakcie z tarczą nerwu wzrokowego. Wznowa występuje wcześniej w przypadku dużych czerniaków. Najczęstszym typem wznowy jest wznowa brzeżna.

### Słowa kluczowe:

czerniak naczyniówki, wznowa, brachyterapia Ru-106.

### Abstract:

**Aim:** The aim of the study was to analyse the recurrence rates of choroidal melanoma treated with Ru-106 brachytherapy with or without adjunctive transpupillary thermotherapy.

**Material and methods:** We analysed medical records of 97 patients treated with Ru-106 brachytherapy with or without adjunctive transpupillary thermotherapy who subsequently presented with recurrence. All patients were treated at the Department of Ophthalmology and Ocular Oncology in Kraków between 1995 and 2006.

**Results:** The mean time to recurrence was 29.15 months and tended to be shorter in larger melanomas. The 5-year recurrence rate determined using Kaplan-Meier estimator was 28.69%. Marginal recurrence was the most common type of recurrence, especially in tumors adjacent to the optic disc. The recurrence rates were the highest for all types of recurrence after the use of COB plaque with or without adjunctive transpupillary thermotherapy.

**Conclusion:** The highest incidence of recurrence was shown in the second year following the Ru-106 brachytherapy and the time to recurrence tended to be shorter in larger melanomas. Marginal recurrence was the most common type of recurrence, especially in tumors adjacent to the optic disc.

### Key words:

choroidal melanoma, Ru-106 brachytherapy, recurrence.

### Wstęp

Czerniak naczyniówki to najczęstszy pierwotny guz wewnątrzgałkowy występujący u ludzi dorosłych rasy białej. Pomimo zastosowanego leczenia w części czerniaków dochodzi do ponownego ich wzrostu. Zgodnie z definicją o wznowie czerniaka naczyniówki mówimy wtedy, kiedy po leczeniu i początkowej regresji guz ponownie wzrasta. Z uwagi na miejsce, w którym zmiana ulega powiększeniu, wznowę możemy klasyfikować jako: zwiększenie wymiarów podstawy guza (wznowa brzeżna), zwiększenie grubości guza oraz zwiększenie podstawy i grubości guza.

### Cel

Celem pracy jest ocena wznowy czerniaka naczyniówki leczonego metodą brachyterapii Ru-106 z zastosowaniem uzupełniającej termoterapii przezręczniczej (transpupilar thermotherapy – TTT) lub bez jej zastosowania.

niającej termoterapii przezręczniczej (transpupilar thermotherapy – TTT) lub bez jej zastosowania.

### Materiał i metody

Przeanalizowano dokumentację medyczną grupy 97 chorych na czerniaka naczyniówki leczonych w Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej w Krakowie w latach 1995–2006, u których pomimo zastosowanego leczenia (brachyterapia Ru-106 z uzupełniającą TTT lub bez niej) stwierdzono wznowę procesu nowotworowego. W prezentowanym materiale przyjęto kryteria rozpoznania wznowy czerniaka po pierwotnym leczeniu jako wzrost podstawy guza lub wysokości guza o 0,5 mm lub wzrost obu parametrów. Przyjęcie tak ostrych kryteriów miało na celu rozpoznanie wznowy na jak najwcześniejszym etapie.

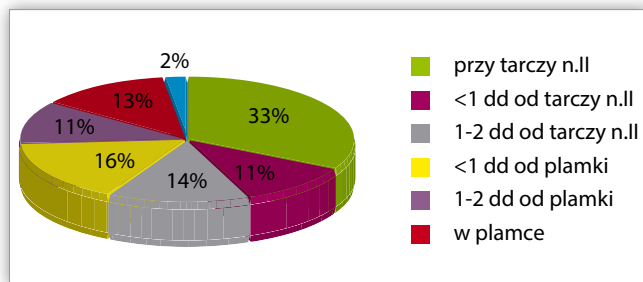
W grupie były 42 kobiety (43,3%) oraz 55 mężczyzn (56,7%). Średnia wieku pacjentów wynosiła 56,3 roku. Najmłodsza osoba miała 23 lata, a najstarsza 90 lat.

Oceniając kształt czerniaków, stwierdzono, że guzy kopulaste występowały u 88 chorych (90,72%), guzy grzybiaste u 7 chorych (7,22%), a guzy płaskie u 2 chorych (2,06%).

Wśród czerniaków guzy średniobarwione stwierdzono u 77 chorych (79,38%), ciemnobrunatne u 16 chorych (16,49%), amelanotyczne u 4 chorych (4,12%).

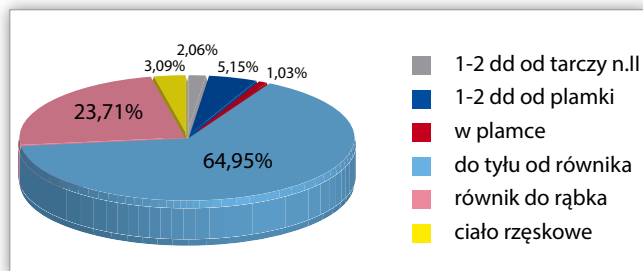
U chorych z analizowanej grupy najwięcej było guzów średnich (81%). U 1 chorego stwierdzono guz mały (1%), a u 17 chorych guzy duże (18%). Średnia wartość średnicy podstawy guza to 13,22 mm (5,01–18,9 mm). Średnia wartość wysokości guza to 4,39 mm (1,3–9,7 mm).

Umieszczenie guzów pokazano na rycinach 1. i 2.



Ryc. 1. Umieszczenie tylnego brzegu guza przed leczeniem u chorych ze wznową.

Fig. 1. The posterior margin of recurrent melanoma prior to treatment.



Ryc. 2. Umieszczenie przedniego brzegu guza przed leczeniem u chorych ze wznową.

Fig. 2. The anterior margin of recurrent melanoma prior to treatment.

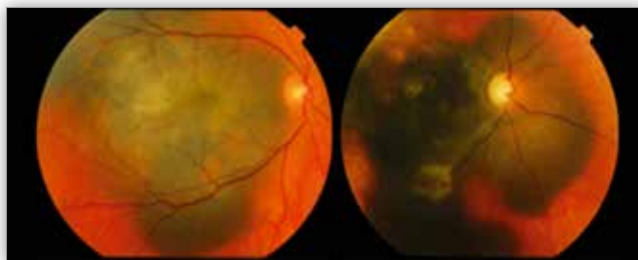
U wszystkich pacjentów zastosowano brachyterapię Ru-106 z uzupełniającą TTT lub bez niej. Użyto następujących kształtów aplikatora: okrągły CCB (średnica 20,0 mm), COB z wcięciem na nerw wzrokowy, okrągły CCA (średnica 15,5 mm) oraz CIA z wcięciem na rogówkę. Aplikator CCB zastosowano u 33 chorych (34,2%), w tym u 24 bez uzupełniającej TTT, a u 9 z uzupełniającą TTT. Aplikator COB użyto u 49 chorych (50,52%), w tym u 28 chorych bez uzupełniającej TTT, a u 21 chorych z uzupełniającą TTT. Aplikator CCA zastosowano u 13 chorych (13,40%), w tym u 12 chorych bez uzupełniającej TTT, a u 1 chorego z uzupełniającą TTT. Aplikator CIA użyto u 2 chorych (2,06%), w tym u 1 chorego bez uzupełniającej TTT, a u 1 chorego z uzupełniającą TTT.

W analizie statystycznej wykorzystano pakiet programów statystycznych STATISTICA 9 PL. Posługiwano się następującymi testami statystycznymi: testem t-Studenta, testem chi – kwadrat ( $\chi^2$ ), testem U Manna–Whitney’a.

## Wyniki

Średni czas od rozpoznania czerniaka i zastosowania brachyterapii Ru-106 do wystąpienia wznowy wynosił 29,15 miesiąca (2,4 roku).

Najwcześniej wznowa wystąpiła po 6 miesiącach. Najdłuższy okres do pojawienia się wznowy wyniósł 127 miesięcy (10,5 roku). Wznova najczęściej występowała w 2. roku od wdrożenia leczenia. Wznova nie występowała w 6. roku od wdrożenia leczenia. Na rycinie 3. zobrazowano czerniaka naczyniówki przed wystąpieniem wznowy i po jej wystąpieniu.



Ryc. 3. Czerniak naczyniówki przed wznową i wznowa.

Fig. 3. Choroidal melanoma before recurrence vs. recurrent tumour.

Wznova brzeźna wystąpiła u nieco ponad połowy chorych – 52,58% (51 osób). Do zwiększenia grubości guza doszło u 31 chorych (31,96%), a do zwiększenia obu wymiarów guza – u 15 chorych (15,46%).

Analizując rozkład procentowy poszczególnych typów wznowy w każdym roku od rozpoczęcia leczenia, stwierdzono, że w 7. i 8. roku występuje tylko wznowa brzeźna, natomiast po 11 latach od leczenia zwiększają się oba wymiary guza. Wznova brzeźna najczęściej występowała w 1. i 2. roku od rozpoczęcia leczenia (odpowiednio: 29,41% i 29,41%). Zwiększenie grubości czerniaka najczęściej odnotowywano w 2. roku od rozpoczęcia leczenia (u 48,39% chorych), a zwiększenie obu jego wymiarów najczęściej w 4. roku od rozpoczęcia leczenia (u 26,67% chorych).

W 5-letnim okresie obserwacji ryzyko wystąpienia wznowy oceniane metodą Kaplana-Meiera wynosiło 28,69%. Spośród ww. typów wznowy największe jest prawdopodobieństwo wystąpienia wznowy brzeźnej (15,80%), następnie zwiększenia grubości guza (9,99%), najmniejsze zaś wystąpienia wznowy w postaci zwiększenia obu parametrów guza (5,86%).

Analizując typy wznowy stwierdzono, że wznowa brzeźna najczęściej występowała w przypadku guzów umiejscowionych w bezpośrednim kontakcie z tarczą n. II. Także wznowa w wysokości guza najczęściej występowała w przypadku guzów położonych przytarczowo. Do zwiększenia obu wymiarów guza najczęściej dochodziło w przypadku tych guzów, których tylny brzeg był położony poniżej 1 średnicy tarczy od siatkówki. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między typem wznowy a umiejscowieniem tylnego brzegu guza ( $p=0,29904$ ).

Analizując wpływ kształtu aplikatora Ru-106 użytego do leczenia z uzupełniającą TTT lub bez niej na wystąpienie określonego typu wznowy, stwierdzono, że po zastosowaniu aplikatora COB z uzupełniającą TTT lub bez niej każdy typ wznowy pojawił się częściej niż po zastosowaniu aplikatorów, które miały inne kształty. Po leczeniu aplikatorem COB wznowa brzeźna wystąpiła u 28,86% chorych, zwiększenie grubości guza u 14,43% cho-

rych, a zwiększenie obu wymiarów guza u 7,21% chorych. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między leczeniem tylko brachyterapią lub brachyterapią skojarzoną z TTT (metoda kanapki) a typem wznowy ( $p=0,72022$ ).

Analiza kształtu guza dowiodła, że w przypadku guzów kopolastych najczęściej powstawała wznowa brzeźna (47,42%), w przypadku guzów grzybiastych najczęściej (4,12%) dochodziło do zwiększenia grubości guza, a w przypadku guzów o kształcie płaskim powstawała tylko wznowa brzeźna (2,06%).

Według oceny wielkości w przypadkach guzów średnich i dużych najczęściej występowała wznowa brzeźna, w przypadku małych guzów obserwowano jedynie zwiększenie ich grubości. Ponieważ małych guzów było niewiele, w celu obliczeń statystycznych dołączono je do kategorii guzów średnich. Nie można było jednak wykonać obliczeń statystycznych z powodu małej liczby danych. Przeanalizowano również czas występowania wznowy w zależności o wielkości guza. Ze względu na niewielką liczbę guzów małych włączono je do grupy guzów średnich. Średni czas wystąpienia wznowy w przypadku guzów dużych wyniósł 22,4 miesiąca, a w przypadku guzów małych i średnich 30,1 miesiąca. Analiza statystyczna wykazała istotną statystycznie zależność między tymi cechami ( $p=0,0362$ ). Wznowa występowała wcześniej w przypadku guzów dużych.

Pomimo zastosowanego leczenia wznowy w 35 przypadkach doszło do ponownego wzrostu czerniaka naczyńiówki. Ponownie wdrożone leczenie wznowy (trzecie leczenie) nie przyniosło poprawy – u 9 chorych doszło do kolejnej wznowy. Ostatecznie, uwzględniając wszystkie etapy leczenia, gałkę oczną wyluszczone u 55 chorych. W 51 przypadkach zabieg wykonano ze względu na wznowę guza, w 4 przypadkach natomiast z powodu powikłań po brachyterapii. Wszystkie usunięte gałki oczne zostały poddane ocenie histopatologicznej.

Według klasyfikacji typów histopatologicznych czerniaka u 42 chorych (76,36%) był on mieszany, u 7 chorych (12,73%) nabłonkowatokomórkowy, a u 6 chorych (10,91%) wrzecionowatokomórkowy. W tabeli I przedstawiono typy histopatologiczne czerniaka i typy wznowy.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między typem histopatologicznym guza a typem wznowy ( $p=0,05117$ ). Wznowa czerniaka nabłonkowatokomórkowego aż w 57,1% przypadku dotyczyła zarówno wzrostu grubości guza, jak i jego brzegów – to potwierdza agresywny charakter tego typu czerniaka.

## Omówienie

Autorzy badający czerniaka naczyńiówki podają różne definicje wznowy – zwiększenie podstawy guza lub jego grubości od 0,5 do 2 mm lub wzrost guza bez określenia jego wielkości (1–8). W prezentowanym materiale przyjęto kryteria rozpoznania wznowy czerniaka po pierwotnym leczeniu jako zwiększenie podstawy guza lub jego wysokości o 0,5 mm lub zwiększenie obu parametrów wielkości guza. Przyjęcie tak ostrych kryteriów miało na celu rozpoznanie wznowy na jak najwcześniejszym etapie. Wilson i wsp. opisują wystąpienie wznowy średnio po 39 miesiącach (10–93 miesięcy) od zastosowania brachyterapii Ru-106 (9). Według Lommatzsch 15-letnie ryzyko wznowy po zastosowaniu brachyterapii Ru-106 wyniosło 36,8% (10). Wilson i Hungerford 5-letnie ryzyko wznowy oszacowali na 10,7% (9). Rouberol i wsp. natomiast 5-letnie ryzyko wznowy oszacowali na 21,7%, a 10-letnie na 24,3% (5). Opublikowane przez ww. autorów wyniki badań dotyczące występowania wznowy po brachyterapii Ru-106 są najbardziej zbliżone do naszych (5-letnie ryzyko wystąpienia wznowy wynosi 28,69%). Wyniki badań ww. autorów potwierdziły, że najczęściej pojawia się wznowa brzeźna (52,58%), najrzadziej zaś dochodzi do zwiększenia się obu wymiarów guza (15,46%). Wyniki badań podobne do naszych opublikowali również Gragoudas i wsp., Karlsson i wsp. oraz Shields i wsp. (1, 2, 11–13). W naszych badaniach analizowaliśmy zależność między typem wznowy a umiejscowieniem tylnego brzegu guza, kształtem guza i rodzajem aplikatora użytego do leczenia z zastosowaniem uzupełniającej termoterapii przezręczniczej lub bez niej. Analiza statystyczna nie wykazała zależności między tymi cechami. Nie odnaleźliśmy jej także w literaturze medycznej.

## Wnioski

Najczęstszym typem wznowy jest wznowa brzeźna. Wznowa występuje najczęściej w drugim roku od wdrożenia leczenia. Do wznowy najczęściej dochodzi w przypadku czerniaków umiejscowionych w bezpośrednim kontakcie z tarczą nerwu wzrokowego, pojawiała się ona także wcześniej w przypadku dużych czerniaków.

## Piśmiennictwo:

1. Karlsson U, Augsburg JJ, Shields JA, Markoe AM, Brady LW, Woodleigh R: *Recurrence of posterior uveal melanoma after cobalt 60 episcleral plaque therapy*. Ophthalmology. 1989; 96: 382–388.

Typ histopatologiczny/ Histological type	Typy wznowy/ Recurrence type					
	brzeźna/ marginal		grubość/ thickness		brzeźna + grubość/ global	
	Liczba chorych/ No. of patients	% chorych w wierszu/ % of patients (by row)	Liczba chorych/ No. of patients	% chorych w wierszu/ % of patients (by row)	Liczba chorych/ No. of patients	% chorych w wierszu/ % of patients (by row)
Wrzecionowatokomórkowy/ Spindle cell	4	66,7%	2	33,3%	0	0,0%
Nabłonkowatokomórkowy/ Epithelial cell	1	14,3%	2	28,6%	4	57,1%
Mieszany/ Mixed cell	24	57,1%	12	28,6%	6	14,3%

Tab. I. Typy wznowy a typy histopatologiczne czerniaka naczyńiówki.

Tab. I. Choroidal melanoma recurrence type and histological type of tumour.

2. Gragoudas ES, Egan KM, Seddon JM, Walsh SM, Munzenrider JE: *Intraocular recurrence of uveal melanoma after proton beam irradiation*. Ophthalmology. 1992; 99: 760–766.
3. Vrabec TR, Augsburger JJ, Gamel JW, Brady LW, Hernandez C, Woodleigh R: *Impact of local tumor relapse on patient survival after Cobalt 60 plaque radiotherapy*. Ophthalmology. 1991; 98: 984–988.
4. Harbour JW, Char DH, Kroll S, Quivey JM, Castro J: *Metastatic risk for distinct patterns of postirradiation local recurrence of posterior uveal melanoma*. Ophthalmology. 1997; 104: 1785–1793.
5. Rouberol F, Roy P, Kodjikian L, Gerard JP, Jean-Louis B, Grange JD: *Survival, anatomic, and functional long-term results in choroidal and ciliary body melanoma after ruthenium brachytherapy (15 years' experience with beta rays)*. Am J Ophthalmol. 2004; 137: 893–900.
6. Char DH, Kroll S, Phillips TL, Quivey JM: *Late radiation failures after iodine 125 brachytherapy for uveal melanoma compared with charged-particle (proton or helium ion) therapy*. Ophthalmology. 2002; 109: 1850–1854.
7. De Potter P, Shields CL, Shields JA, Cater J, Brady LW: *Plaque radiotherapy for juxtapapillarychoroidal melanoma*. Arch Ophthalmol. 1996; 114: 1357–1365.
8. Gunduz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Freire JE, Brady LW: *Radiation complications and tumor control after plaque radiotherapy of choroidal melanoma with macular involvement*. Am J Ophthalmol. 1999; 127: 579–589.
9. Wilson MW, Hungerford JL: *Comparison of episcleral plaque and proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma*. Ophthalmology. 1999; 106: 1579–1587.
10. Lommatzsch PK, Werschnik C, Schuster E: *Long-term follow-up of Ru-106/ Ru-106 brachytherapy for posterior uveal melanoma*. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 2000; 238: 129–137.
11. Gragoudas ES, Lane AM, Munzenrider JE, Egan KM, Li W: *Long-term risk of local failure after proton therapy for choroidal/ciliary body melanoma*. Trans Am Ophthalmol Soc. 2002; 100: 43–50.
12. Shields CL, Naserippour M, Cater J, Shields JA, Demerci H, Youseff A, et al.: *Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas in 354 consecutive patients*. Ophthalmology. 2002; 109: 1838–1849.
13. Shields CL, Shields JA, Karlsson U, Markoe AM, Brady LW: *Reasons for enucleation after plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma*. Ophthalmology. 1989; 96: 919–924.

Praca wpłynęła do Redakcji 19.06.2012 r. (1391)  
Zakwalifikowano do druku 27.08.2015 r.

**Adres do korespondencji (Reprint requests to):**

dr n. med. Anna Bogdali  
Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej w Krakowie  
ul. Kopernika 38  
31-501 Kraków  
e-mail: annabogdali@poczta.onet.pl

**Zapraszamy na naszą stronę internetową**

**[www.okulistyka.com.pl](http://www.okulistyka.com.pl)**