

(20)

Analiza czynników ryzyka powstania nacieków zewnątrzgałkowych czerniaka błony naczyniowej

Analysis of risk factors of choroidal melanoma extraocular extension

Bożena Romanowska-Dixon, Barbara Jakubowska, Rafał Pawlikowski

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

Streszczenie:	<p>Cel: analiza czynników ryzyka wystąpienia nacieków zewnątrzgałkowych czerniaka błony naczyniowej.</p> <p>Metoda: badania retrospektywne objęły grupę 1144 chorych, u których wykonano enukleację gałki ocznej z powodu czerniaka ciała rzęskowego lub naczyniówki.</p> <p>Wyniki: obecność nacieku zewnątrzgałkowego lub głębokiej inwazji śródtwardówkowej stwierdzono u 170 pacjentów (14,86%), w tym obecność guzkowego nacieku u 71 chorych (6,20%). Naciek zewnątrzgałkowy występował częściej u osób po 50. roku życia, w dużych i średnich guzach, w guzach umiejscowionych przy nerwie wzrokowym i w guzach o typie mieszanym.</p>
Słowa kluczowe:	czerniak błony naczyniowej, naciek zewnątrzgałkowy.
Summary:	<p>Purpose: To report the risk factors for extraocular extension of uveal melanoma.</p> <p>Material and methods: A retrospective study of 1144 enucleated eyes with ciliary body or/and choroidal melanoma.</p> <p>Results: Extraocular extension or intrascleral invasion was found in 170 patients (14.86%), the nodular extraocular extension in 71 (6.20%). Extraocular extension was more common in older patients (>50), large and medium size tumors, located close to the optic disc and mixed type.</p>
Key words:	uveal melanoma, extraocular extension.

Okolo 50% chorych na czerniaka naczyniówki umiera w ciągu 10 lat od rozpoznania z powodu odległych przerzutów nowotworu. Na podstawie danych z piśmiennictwa 5-, 10- i 15-letnie przeżycie chorych na czerniaka błony naczyniowej wynosi odpowiednio 86%, 47,5–77% i 45–53% (1, 2). Śmiertelność jest uwarunkowana rozmiarem guzów. Pięcioletnia obserwacja wskazuje, że w przypadku dużych czerniaków naczyniówki wynosi ona 26–53%, średnich 30–32% i małych 6–16%; różnice są związane ze zwiększonym ryzykiem powstawania odległych przerzutów podczas wzrostu guza (3–5). Najczęściej uogólniony rozsiew czerniaka błony naczyniowej odbywa się drogą naczyń krwionośnych. Jednak w sytuacji, kiedy naciek nowotworu przekracza ścianę gałki ocznej i umiejscawia się zewnątrzgałkowo w oczodole lub spojówce, zwiększa się ryzyko uogólnionego rozsiewu zarówno drogą obecnych tam naczyń krwionośnych, jak i drogą układu chłonnego (6).

Cel

Celem badań było określenie czynników ryzyka wystąpienia nacieków zewnątrzgałkowych czerniaka błony naczyniowej.

Materiał i metody

Ocenie retrospektywnej poddano 1144 chorych na czerniaka błony naczyniowej leczonych w okresie od stycznia 1993 roku do grudnia 2011 roku, u których wyluszczone gałkę oczną. Podjęto decyzję o takim postępowaniu, ponieważ guzy miały zbyt duże rozmiary, w związku z tym nie kwalifikowały się do leczenia innymi metodami, i/lub były umiejscowione na tarczy nerwu

wzrokowego (n. II) oraz towarzyszył im naciek zewnątrzgałkowy, widoczny w badaniu ultrasonograficznym (USG). Zanim podjęto decyzję o leczeniu, wykonywano pełne badanie okulistyczne uzupełnione o dokumentację fotograficzną i badania ultrasonograficzne (USG, ewentualnie UBM) oceniające struktury wewnątrzgałkowe. Ponadto w wybranych przypadkach, kiedy podejrzewano propagację procesu nowotworowego poza gałkę oczną, zlecano wykonanie badania rezonansu magnetycznego (MRI) oczodołu lub tomografii komputerowej (CT). Podczas badań USG i UBM oceniano wielkość czerniaka wewnątrzgałkowego, jego kształt oraz stosunek do otaczających struktur, w tym twardówki. W przypadkach stwierdzenia obecności nacieku zewnątrzgałkowego wykonywano pomiary wielkości guzka, poszukiwano również miejsca przerwania ciągłości twardówki, tj. miejsca wyjścia nacieku zewnątrzgałkowego czerniaka ciała rzęskowego i/lub naczyniówki. Wyluszczenie gałki ocznej wykonywano z poszerzeniem zakresu usuwanych tkanek okołogałkowych na obszarze zewnątrzgałkowego nacieku, a kiedy podejrzewano naciekanie n. II – z odcięciem przygałkowego odcinka nerwu tak długiego, jak to było technicznie możliwe. U 61 chorych, u których podejrzewano obecność zewnątrzgałkowego nacieku czerniaka naczyniówki, nie wykonywano wszczepu implantu oczodołowego, u pozostałych wszczepiono implant Guthoffa. Wszystkie gałki oczne poddano badaniom histopatologicznym, które wykonano w Zakładzie Patomorfologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Przyjęto zmodyfikowaną przez McLeana klasyfikację Callendera, tj. zastosowano podział na następujące typy histopatologiczne: wrzecionowato-

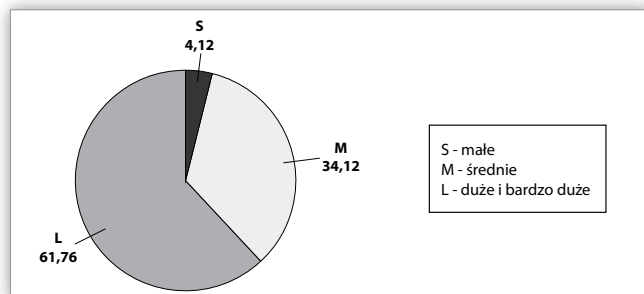
komórkowy B, nabłonkowatokomórkowy, mieszany i martwiczy (7, 8). Analizie histopatologicznej poddano sam naciek zewnątrzgałkowy czerniaka i sposób naciekania (wyjścia procesu nowotworowego) przez twardówkę na zewnątrz gałki ocznej. Czas obserwacji wynosił od pół roku do 18 lat (średnio 3,1 roku). Przeprowadzono analizę statystyczną materiału, stosując testy t-Studenta i Chi-kwadrat.

Wyniki

Obecność nacieku zewnątrzgałkowego lub głębokiego, pełnościennego naciekania twardówki w badaniu histopatologicznym stwierdzono u 170 spośród 1144 pacjentów (14,86%). Dalszej analizie poddano właśnie tych chorych – 71 kobiet i 99 mężczyzn w wieku od 22 do 83 lat, średnio 55,7 roku. W badanej grupie było 62 chorych do 50. roku życia (36,47%) i 108 starszych (63,53%). Umieszczenie czerniaków wewnątrzgałkowych przedstawiono w tabeli I – najwięcej było ich w tylnym biegunie oka, następnie w ciele rzęskowym i do przodu od równika, a w równiku jedynie 12,35%.

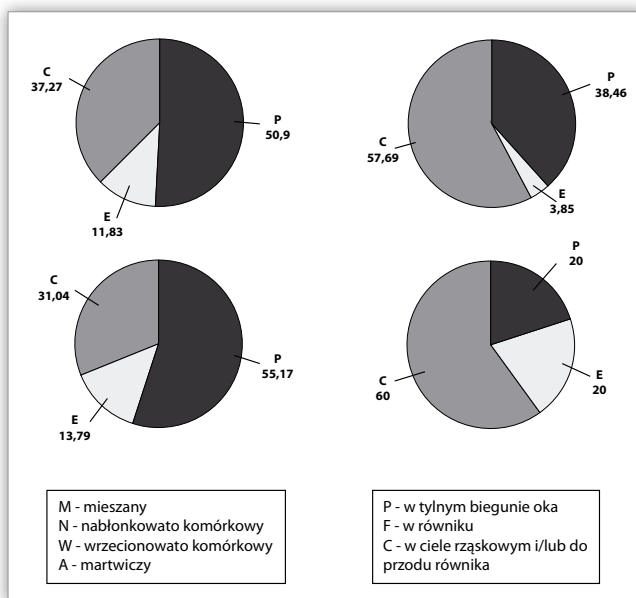
Wymiary czerniaków wewnątrzgałkowych przedstawiono na rycinie 1. Duże guzy (L) stanowiły aż 61,76% (105 guzów), średniej wielkości – 34,12% (58 guzów) i małe jedynie 4,12% (7 guzów).

Najwięcej guzów małych i średniej wielkości umiejscowionych było w tylnym biegunie gałki ocznej, odpowiednio 71,4% i 65,5. Natomiast najwięcej dużych guzów, aż 67,14%, było umiejscowionych w okolicy ciała rzęskowego i do przodu od równika, ale nie stwierdzono istotności statystycznej.



Ryc. 1. Wymiary czerniaków błony naczyniowej wg klasyfikacji COMS (Collaborative Ocular Melanoma Study).

Fig. 1. Uveal melanoma size according COMS classification.



Ryc. 2. Porównanie umiejscowienia czerniaków z ich typem histologicznym.

Fig. 2. Comparison of tumors location and histopathological types.

U 130 chorych (76,47%) enukleacja była pierwszym leczeniem, natomiast u 40 chorych (23,53%) zastosowano ją jako drugie leczenie po brachyterapiach: rutenowej (Ru-106) lub jodowej (I-125) – okazały się one nieskuteczne u 31 chorych. U 9 chorych z tej grupy enukleację wykonano z powodu popromiennych powikłań. Analiza wyników badań histopatologicznych, dotycząca typu czerniaka, została przedstawiona w tabeli II.

Typ mieszany czerniaka występował najczęściej i stanowił aż 64,70% przypadków.

Naciek zewnątrzgałkowy w postaci guzka stwierdzono u 71 spośród 170 chorych z głęboką inwazją twardówki, tj. w 41,76% przypadków. Stanowi to 6,20% spośród wszystkich 1144 wyluszczonej gałek ocznych. Pozostałe przypadki nacieków to głęboka inwazja śródtwardówkowa (58,24%). Analiza zależności między wiekiem chorych a umiejscowieniem czerniaka wykazała, że czerniak ciała rzęskowego częściej występował u osób po 50. roku życia, różnice nie były statystycznie istotne. Porównanie dotyczące wieku chorych i typu histologicznego guza wykazało częstsze występowanie typu mieszanego u osób

Umiejscowienie czerniaków błony naczyniowej/ Uveal melanoma location					
W tylnym biegunie/ Posterior pole		W równiku/ Equator		W ciele rzęskowym i/lub do przodu od równika/ Ciliary body and/or forward from equator	
80	47,06%	21	12,35%	69	40,59%

Tab. I. Umiejscowienie czerniaków błony naczyniowej.

Tab. I. Uveal melanoma location.

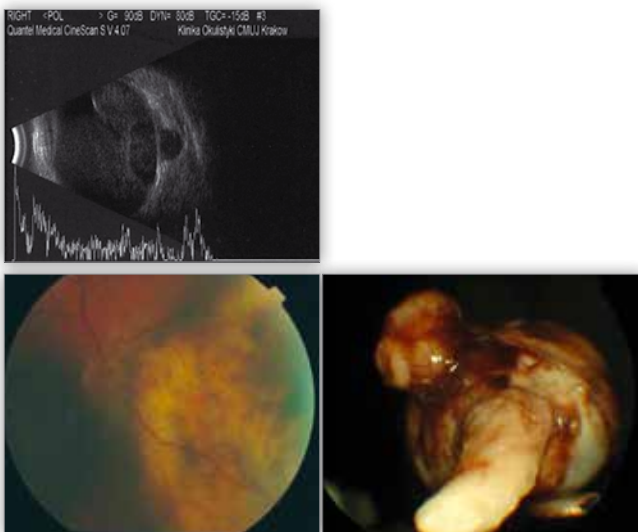
Typ czerniaka błony naczyniowej/ Uveal melanoma type						
Mieszany/ Mixed		Nabłonkowatokomórkowy/ Epithelioid		Wrzecionowatokomórkowy/ Spindle cell		Martwiczy/ Necrotic
110	64,70 %	26	15,29%	29	17,07%	5
						2,94%

Tab. II. Wyniki badań histopatologicznych wg zmodyfikowanej przez Mc Leana klasyfikacji Callendera.

Tab. II. Histopathological evaluation according Callender classification modified by Mc Lean.



Ryc. 3. Czerniak nabłonkowatokomórkowy, naciek zewnątrzgałkowy.
Fig. 3. Epithelioid type of uveal melanoma, extraocular extension.



Ryc. 4. Naciek zewnątrzgałkowy czerniaka naczyniówki typu mieszane.
Fig. 4. Extraocular extension of mixed type choroidal melanoma.

po 50. roku życia, natomiast u osób młodszych częściej występował typ nabłonkowatokomórkowy (nie wykazano istotności statystycznej). Porównanie umiejscowienia zmiany z wynikami badań histopatologicznych wykazało, że czerniaki mieszane i wrzecionowatokomórkowe najczęściej występowały w tylnym biegunie, a w ciele rzęskowym najczęściej umiejscawiały się guzy nabłonkowe i martwicze (ryc. 2). Powyższe zależności nie były jednak statystycznie istotne.

Omówienie

Ocenia się, że nacieki zewnątrzgałkowe występują w przedziale od 1 do 14,6% czerniaka błony naczyniowej (7–12). W naszym materiale naciek zewnątrzgałkowy w postaci guzka stwierdzono w 6,20% wszystkich 1144 wyluszczonej gałek ocznych. Natomiast obecność nacieku zewnątrzgałkowego czerniaka naczyniówki i/lub ciała rzęskowego lub obecność głębokiej inwazji śródtwardówkowej stwierdzono podczas badań histopatologicz-

nych u 170 chorych, tj. w 14,86%. Większość naszych chorych z naciekami zewnątrzgałkowymi miała ponad 50 lat (63,53%) – czerniaki wewnątrzgałkowe były przeważnie dużymi lub bardzo dużymi guzami umiejscowionymi w okolicy ciała rzęskowego i do przodu od równika (61,76%) lub guzami średniej wielkości umiejscowionymi w tylnym biegunie. Również częściej niż jest to stwierdzone w przypadkach wszystkich czerniaków wewnątrzgałkowych (około 5%) występował typ nabłonkowatokomórkowy (aż w 15,29%). Niewątpliwie istotne znaczenie dla rozprzestrzeniania się nowotworu ma jego charakter histopatologiczny – w przypadku czerniaka najszybciej rozprzestrzeniają się typy nabłonkowe i mieszane. W wynikach innych autorów, opartych o analizę 847 chorych na czerniaka błony naczyniowej, u których zastosowano leczenie chirurgiczne – enukleację, naciek zewnątrzgałkowy korelował z przednią lokalizacją guza, dużym wymiarem podstawy guza, nabłonkowatokomórkowym typem, obecnością zamkniętych pętli w unaczynieniu guza, wysokim indeksem mitotycznym i obecnością zaburzeń chromosomalnych w guzie (monosomia 3) (13). W grupie naszych chorych porównanie umiejscowienia czerniaków z ich typem histologicznym wykazało, że czerniaki nabłonkowatokomórkowe aż w 57,69% umiejscowione były w okolicy ciała rzęskowego i lub do przodu od równika oka. Duże guzy częściej występowały w ciele rzęskowym i w równiku gałki ocznej. Można to tłumaczyć trudnościami diagnostycznymi w przypadku mniejszych czerniaków o tej lokalizacji. Natomiast guzy średniej wielkości i małe częściej umiejscowione były w tylnym biegunie oka. Sara Coupland podsumowuje wyniki swoich badań dotyczących dróg naciekania zewnątrzgałkowego czerniaków błony naczyniowej stwierdzeniem, że naciek zewnątrzgałkowy koreluje z większym ryzykiem śmiertelności, jeśli ma on duże rozmiary, i jeśli guz wewnątrzgałkowy ma typ nabłonkowatokomórkowy i jest w zaawansowanym stadium (13, 14). W naszym materiale wykazano, że czerniaki nabłonkowatokomórkowe najczęściej występowały w okolicy ciała rzęskowego – potwierdza to tezę, że bardziej agresywny charakter mają guzy zlokalizowane w tym miejscu. Fakt, że wśród nowotworów rozrastających się zewnątrzgałkowo najwięcej było czerniaków w tylnym biegunie oka, następnie w ciele rzęskowym i do przodu od równika (a jedynie 12,35% w równiku), można też tłumaczyć tym, że na tych obszarach jest najwięcej naturalnych szczelin twardówki. Jest ona perforowana w miejscu wnikania tętnic rzęskowych tylnych krótkich i żył wirowatych z tyłu oraz kanałów wodnych w przedniej części oka.

Podsumowując, można uznać, że czynnikami ryzyka powstania nacieku zewnątrzgałkowego czerniaka błony naczyniowej są duże rozmiary guza, jego umiejscowienie w tylnym biegunie (przy tarczy n. II i/lub okolicy plamkowej) lub w okolicy ciała rzęskowego, obecność komórek nabłonkowych i bardziej zaawansowany wiek chorych.

Piśmiennictwo:

1. Isager P., Ehlers N., Overgaard J.: *Prognostic factors for survival after enucleation for choroidal and ciliary body melanomas*. Acta Ophthalmol. Scand. 2004; 82: 509–516.
2. Pach J.M., Robertson D.M., Taney B.S.: *Prognostic factors in choroidal and Ciliary body melanomas with extrascleral extension*. Am. J. Ophthalmol. 1986; 101: 325–331.

3. Rennie I.G.: *Uveal melanoma; the past, the present and the future. The Ashton lecture.* Eye 1997; 11: 255–264.
4. Bechrakis N.E., Weng Sehu K., Lee R., Damato B., Foerster M.H.: *Transformation of cell type in uveal melanomas.* Arch. Ophthalmol. 2000; 118: 1406–1412.
5. COMS report No. 15: *Assesment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS).* Arch. Ophthalmol. 2001; 119: 670–676.
6. Kersten R.C., Tse D.T., Anderson R.L.: *The role of orbital exenteration in choroidal melanoma with extrascleral extension.* Ophthalmology 1985; 92: 436–443.
7. COMS report No. 6: *Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS).* Am. J. Ophthalmol. 1998; 123: 745–766.
8. COMS report No. 8: *Clear cell differentiation in choroidal melanoma.* Arch. Ophthalmol. 1997; 115: 894–898.
9. Shamma H.F., Blodi F.C.: *Orbital extension of choroidal and ciliary body melanomas.* Arch. Ophthalmol. 1977; 95: 2002–2005.
10. Hykin P.G., McCartney A.C., Plowman P.N.: *Postenucleation orbital radiotherapy for the treatment of malignant melanoma of the choroid with extrascleral extension.* Br. J. Ophthalmol. 1990; 74: 36–39.
11. Gunduz K., Shields C.L., Shields J.A.: *Plaque radiotherapy for management of ciliary body and choroidal melanoma with extraocular extension.* Am. J. Ophthalmol. 2000; 130: 97–102.
12. Woll E., Bedikian A., Legha S.S.: *Uveal melanoma: natural history and treatment options for metastatic disease.* Melanoma Res. 1999; 9: 575–581.
13. Coupland S.E., Campbell I., Damato B.: *Routes of extraocular extension of uveal melanoma: risk factors and influence on survival probability.* Ophthalmology 2008; 115: 1778–1785.
14. Lake S.L., Damato B.E., Dopierala J., Baudo M.M., Taktak AFG., Coupland S.E.: *Multiplex ligation-dependent probe amplification analysis of uveal melanoma with extraocular extension demonstrates heterogeneity of gross chromosomal abnormalities.* IOVS manuscript 2011; 10–6845.

Praca wpłynęła do Redakcji 19.11.2012 r. (1417)
Zakwalifikowano do druku 20.04.2013 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

Katedra Okulistyki Uniwersytetu Jagiellońskiego
prof. dr. hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon
31-501 Kraków
ul. Kopernika 38
e-mail: romanowskadixonbozena1@gmail.com

Polskie Towarzystwo Okulistyczne

e-mail: pto@pto.com.pl