

(86)

Lokalizacja i charakterystyka kliniczna przerzutów nowotworów litych do narządu wzroku

Localization and clinical characteristics of the ocular metastases of solid extraocular tumours

Katarzyna Królewska¹, Olgierd Palacz¹, Stanisław Zajączek²

¹Z Katedry i Kliniki Okulistyki (WS) Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Olgierd Palacz

²Z Zakładu Genetyki i Patomorfologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jan Lubiński

Summary: Localization and clinical characteristics of the ocular metastases of solid tumours are presented. Choroid is the most common localization site of these metastases, however they may involve each ocular structure. In the most cases they are diagnosed in patients with earlier recognized cancer, but in 12 - 40% of the patients ocular metastasis is a first sign of the neoplasm. Therapy is focused to save the eye function or last but not least to improve patient's status.

Słowa kluczowe: przerzuty nowotworowe do narządu wzroku, lokalizacja w narządzie wzroku, charakterystyka kliniczna.

Key words: ocular metastases, localization in organ of vision, clinical characteristics.

Wstęp

Przerzuty nowotworowe do narządu wzroku (pdnw.) są istotnym problemem w praktyce okulistycznej, jednak klinicznie rozpoznawane są rzadziej niż występują w rzeczywistości. Rozpoznanie może być oczywiste, jeśli znany jest pierwotny nowotwór, lub bardzo trudne, jeśli ognisko pierwotne nie zostało zidentyfikowane. Najczęstszym ogniskiem pierwotnym jest rak sutka; rzadziej pdnw. związane są z guzami płuc, przewodu pokarmowego i innych narządów. Identyfikacja ogniska pierwotnego według danych z literatury nie jest możliwa w 9-22% przypadków (14,12).

Rozsiew pdnw. następuje na drodze krwionośnej (2,9). Do niedawna uważano, że różnice w odejściu prawej i lewej tętnicy szyjnej wspólnej od łuku aorty są odpowiedzialne za opisywaną początkowo większą częstość przerzutów wykrywanych w lewej gałce ocznej (14) i/ lub w lewym oczodole (3), jednakże późniejsze obserwacje nie potwierdziły różnic w lateralizacji przerzutów (4,5).

Lokalizacja

Pdnw. są najczęściej jednostronne, odsetek obustronnych przerzutów wewnątrzgałkowych różnych nowotworów szacuje się na blisko 20%, podczas gdy obustronność przerzutów oczodołowych opisywana jest w 7% guzów (5,14). Szczególnie dużą skłonność do obustronnego i wielogniskowego rozsiewu wykazuje rak sutka. Obustronne przerzuty raka sutka stanowią 20-40% wszystkich pdnw., a wielogniskowe zmiany przerzutowe w tej samej gałce ocznej pojawiają się w 20-28% zajętych oczu (4).

Pdnw. u dorosłych częściej dotyczą gałki ocznej niż oczodołu i powiek. W grupie 227 pacjentów z pdnw. opisanych przez Ferrygo

i Fonta gałka oczna zajęta była u 86% chorych, oczodół – u 12% i nerw wzrokowy – u około 1% (4). Krążące w krwiobiegu komórki nowotworowe mogą kolonizować wszystkie elementy gałki ocznej i jej aparat ochronny, jednak zazwyczaj, bo w około 80% przypadków, lokalizują się w naczyniówce, głównie na przebiegu tętnic rzęskowych tylnych krótkich (13). Predyspozycja ta może wynikać z bogatej sieci naczyń włosowatych. Około 10% przerzutów wewnątrzgałkowych zajmuje przedni odcinek gałki ocznej. Proporcje częstości lokalizacji przerzutów w tęczówce i ciele rzęskowym mają się jak 4: 1 (11). Często zmiany dotyczą jednocześnie obu powyższych struktur. Znacznie rzadziej przerzuty umiejscawiają się w siatkówce, ciele szklistym i na tarczy nerwu wzrokowego (10).

Mimo różnic odsetków ogólna charakterystyka lokalizacji przerzutów w gałce ocznej w obserwacjach wymienionych autorów jest podobna (tab. I). Lokalizacja przerzutów w naczyniówce wynika z charakterystyki hemodynamicznej. Krążenie naczyniówkowe cechuje się jednym z najwyższych przepływów w całym ludzkim organizmie, fenestracją ścian włosniczek, większą średnicą naczyń włosowatych w porównaniu z włosniczkami siatkówki (2). Tłumaczy to preferencje lokalizacji krążących w krwiobiegu komórek nowotworowych, jednak nie do końca. Reese (1963) podkreśla, że w przeciwieństwie do 90% zatorów bakteryjnych zajmujących siatkówkę materiał nowotworowy lokalizuje się częściej w naczyniówce. Większe zatory, wolno przemieszczające się bliżej ściany naczynia, łatwiej przedostają się do szerokich odgałęzień tętnic rzęskowych, natomiast zatory o mniejszych rozmiarach, umiejscawiające się w szybszej środkowej strefie prądu krwi, trafiają do końcowych odgałęzień tętnicy środkowej siatkówki (cyt. wg 9).

Piśmiennictwo, autor, rok publikacji Literature, autor, year	Liczebność grupy badanej Numer of individuals	Tęczówka Iris	Ciało rzęskowe Ciliary body	Naczyniówka Choroid	Siatkówka Retina
Stephens R.F. i Shields J.A. (1979)	70	5%	2%	93%	–
Goś R. i wsp. (1993)	7	43%	14%	43%	–
Shields C.L. i wsp. (1997 a)	36	11%	17%	72%	–
Shields C.L. i wsp. (1997 b)	420	9%	2%	88%	1%
Krzystolik Z. i wsp. (1998)	17	18%	6%	76%	–

Tab. I. Lokalizacja przerzutów wewnątrzgałkowych u chorych z pdnw. według danych różnych autorów (14,6,12,13,10).

Tab. I. Intraocular metastases localization according to literature (14,6,12,13,10).

Również w oczodole rozsiew nowotworu odbywa się na drodze krwionośnej. Guzy przerzutowe lokalizują się w kwadrancie bocznym (39%), górnym (32%), przyśrodkowym (20%) i dolnym (12%). Kości i tłuszcz oczodołowy wydają się dwukrotnie częściej miejscem przerzutów niż mięśnie zewnątrzgałkowe. Lokalizacja zmian zależy od pierwotnego nowotworu, np. przerzuty raka prostaty i tarczycy zwykle zajmują kości, raka sutka – tłuszcz oczodołowy i mięśnie, a czerniaka – mięśnie zewnątrzgałkowe (5). U dzieci z nowotworami litymi oczodoł jest właściwie wyłączną lokalizacją pdnw. Opisano jedynie pojedyncze, kazuistyczne przypadki przerzutów wewnątrzgałkowych (1).

Próby ustalenia czynników odpowiedzialnych za lokalizację pdnw. w obrębie narządu wzroku (nw.) wykazały nieadekwatność teorii mechanicznej, zgodnie z którą, zanim komórki nowotworu tworzące przerzut umiejscowią się w oku, powinny najpierw przejść przez krążenie płucne, pozostawiając tam ogniska przerzutów. Już Ferry w 1967 r. zaobserwował w badaniach sekcyjnych brak przerzutów w płucach u 15% pacjentów z przerzutami do oka (3). W badaniach nad specyficznością przerzutów do oczodołu Harstein, podkreślając dużą rolę integryn jako czynników odpowiedzialnych za właściwości adhezyjne komórek guza, wykazał wzrost wydzielania podgrup $\alpha 2$, $\alpha 4$ i $\beta 3$ integryn przez komórki przerzutu czerniaka złośliwego oraz podgrupy $\beta 3$ w przerzutach raka prostaty do oczodołu (7). Rozmieszczenie i gęstość receptorów dla licznych mediatorów procesu przerzutowania w obrębie nw. wpływają najprawdopodobniej na częstsze zajmowanie określonych struktur w narządzie wzroku przez przerzuty poszczególnych typów nowotworów.

Charakterystyka kliniczna

Większość pdnw. stwierdza się u pacjentów z rozpoznaną wcześniej chorobą nowotworową, ale aż w 12-40% przypadków przerzut w nw. może być pierwszym objawem nowotworu (9,10,13). U około 85% chorych przerzuty do gałki ocznej są poprzedzone przerzutami do płuc, kości i mózgu (3). Wiegel i wsp. wykazali u pacjentek z rakiem sutka, że w chwili uogólnienia choroby nowotworowej ryzyko przerzutów do naczyniówki wzrasta, gdy przerzuty są obecne w więcej niż jednym narządzie, zwłaszcza w przypadku zajęcia płuc i mózgu (15).

Średni czas od rozpoznania pierwotnego nowotworu do wykrycia pdnw. wynosi od 40 do 60 miesięcy, niezależnie od punktu wyjścia; w przypadku raka sutka – od 24 do 60 miesięcy, a raka płuc – 6-10 miesięcy (3,5,13,15). Odnotowywano jednak znacznie dłuższe okresy od rozpoznania ogniska pierwotnego do stwierdzenia pdnw. Dotyczyło to zwłaszcza raka sutka, czerniaka czy rakowiaka, w których przypadku według niektórych autorów wynosiły one nawet 10-20 lat, jest jednak do rozstrzygnięcia kwestia, czy w przypadkach tych nie zaistniał drugi pierwotny nowotwór (4).

Pierwsze objawy przerzutów do gałki ocznej są zazwyczaj mało specyficzne i zależą od lokalizacji przerzutu, a około 10% pacjentów nie zgłasza dolegliwości (13).

Często przerzuty w przednim odcinku oka pozostają początkowo bezobjawowe. W badaniu okulistycznym można jedynie stwierdzić słabo ubarwione, pojedyncze/ wiele guzków tęczówki lub zmiany rozsiane z towarzyszącą, często wtórną jaskrą. Niekiedy przerzuty w tęczówce/ ciele rzęskowym przypominają objawy zapalenia błony naczyniowej z neowaskularyzacją tęczówki, zniekształceniem źrenicy, *pseudohypopyonem*. Duże przerzuty są przyczyną skarg, wynikających głównie z objawów wtórnej jaskry (10,11).

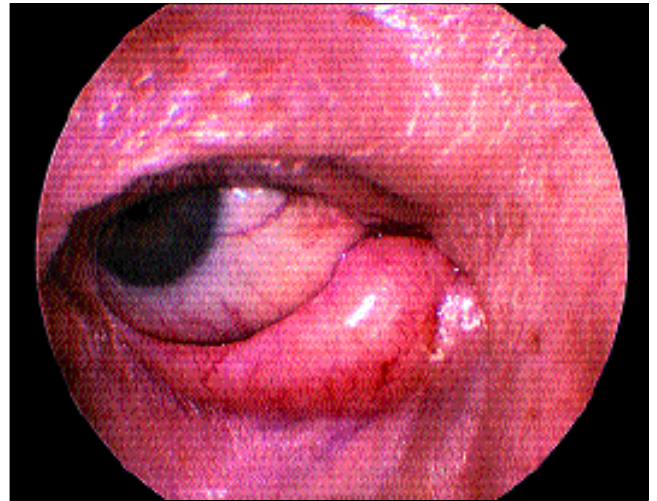
Lokalizacja przerzutu w tylnym odcinku oka powoduje często wczesne objawy, zgłaszane przez pacjentów. Są nimi zwykle: obniżenie ostrości wzroku (ok. 80% chorych), mroczki, metamorfopsje, ból oka spowodowany wtórną jaskrą (13). W badaniu oftalmoskopowym przerzuty do naczyniówki widoczne są jako pojedyncze lub wiele podsiatkówkowe guzy z towarzyszącym w blisko 75% przypadków wysiękowym odwarstwieniem siatkówki. Guzy takie są zwykle słabo ubarwione, kremowe lub szaro-żółte z wtórnymi zmianami nabłonka barwnikowego i charakterystycznym brązowym „nakrapianiem” na powierzchni. Przerzuty naczyniówkowe są rozlane, słabo uniesione w stosunku do poziomu dna oka, o rozmytych granicach (12,13) (ryc. 1).

Przerzuty zlokalizowane w siatkówce, na tarczy nerwu II czy w ciele szklistym mogą mieć postać krwawych wylewów, ognisk martwicy, obrzęku tarczy n. II lub *papillitis* (10).

Przerzuty do oczodołu najczęściej objawiają się poprzez dwojenie, wytrzeszcz, ból, opadnięcie powieki, obrzęk lokalny, rzadziej



Ryc. 1. Przerzut do naczyniówki u pacjentki z rakiem sutka.
Fig. 1. Breast metastasis to the choroid.



Ryc. 2. Nacieł nowotworowy powieki w przebiegu raka sutka.
Fig. 2. Metastasis of breast carcinoma to eyelid.

obniżenie ostrości wzroku (5,8). W badaniu stwierdza się wytrzeszcz, przemieszczenie i zaburzenia ruchomości gałki ocznej, obrzęk powiek, opadnięcie powieki, uszkodzenie czynnościowe nerwów czaszkowych (II-VI), a czasem wyczuwalne są palpacyjnie masy guza. Guzy zazwyczaj mają charakter zbitych, słabo unaczynionych mas, powodujących przemieszczenie gałki ocznej albo też mogą objawić się pod postacią rozlanego nacieku, stanu zapalnego imitującego guz rzekomy, mogą też prowadzić do destrukcji kości. W 10% przerzutów obserwuje się zapadnięcie gałki ocznej, zwłaszcza typowe dla włóknistego raka sutka i żołądka (5,8). Dokonując wzornikowania, często nie stwierdza się nieprawidłowości, niekiedy tylko obserwujemy fałdy naczyniówki, a w przypadku guzów uciskających nerw wzrokowy – zanikową tarczę.

Nowotwory przerzutowe powiek są stosunkowo rzadkie, mają wygląd jednostronnych, twardych, bezbolesnych obrzękniętych nacieków lub podskórnych guzków. Mogą być mylone z gradówką, torbielą lub innymi zmianami łagodnymi powiek (ryc. 2).

Istotną rolę diagnostyczną w rozpoznawaniu pdnw. odgrywają techniki obrazowe: USG gałek ocznych z techniką dopplerowską, angiografia fluoresceinowa, TK, MRI. Planowanie dodatkowych badań diagnostycznych ograniczone jest stopniem zaawansowania klinicznego choroby pierwotnej. Badania inwazyjne wykonuje się w nielicznych przypadkach, w których zawodzą inne metody diagnostyczne, a można się spodziewać w ich wyniku korzyści klinicznych. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (bac.) guzów wewnątrzgałkowych jest więc rzadko stosowana m. in. ze względu na znaczny dyskomfort dla pacjenta i ryzyko powikłań. Większe zastosowanie znajduje bac. w diagnostyce przerzutów oczodołowych (5,8,11).

Ocena narządu wzroku nie stanowi stałej składowej rutynowego badania sekcijnego, w związku z tym wiele przerzutów do tej okolicy najprawdopodobniej pozostaje nierozpoznanych.

Terapia pdnw. ma zwykle ograniczone cele, zmierza do zachowania jak najlepszej funkcji oka i przynajmniej uwolnienia pacjentów od bólu. Wybór metody leczenia zależy od ogólnego stanu pacjenta, typu histopatologicznego i stopnia zaawansowania pierwotnego nowotworu, lokalizacji i rozmiarów ogniska przerzutowego, obecności innych przerzutów systemowych, zajęcia centralnego układu nerwowego, stanu drugiego oka.

Postępowaniem z wyboru – w przypadku wszystkich rozleglejszych lub umiejscowionych w trudno dostępczej operacyjnie okolicy zmian – jest radioterapia. Najczęściej stosowana całkowita dawka promieniowania w przypadku przerzutów wewnątrzgałkowych wynosi od 20 do 30 Gy (10,12), a dla przerzutów w oczodole – 30-40 Gy w dawkach podzielonych (5). W przypadku pojedynczych, położonych bardziej obwodowo, dobrze ograniczonych przerzutów w naczyniówce lub przy braku odpowiedzi na teleradioterapię i leczenie systemowe można stosować brachyterapię w postaci implantu płytki z użyciem różnych radioizotopów. Od niedawna w leczeniu przerzutów wewnątrzgałkowych stosuje się również termoterapię przezżreniczną (9,10,12).

Wskazania do leczenia chirurgicznego przerzutów wewnątrzgałkowych są stosunkowo wąskie, wynikają z dogodnej lokalizacji lub rodzaju i nasilenia dolegliwości. Zazwyczaj w przypadku oczu bolesnych i bez poczucia światła przeprowadza się enukleację (10,13). Usunięcie chirurgiczne przerzutów oczodołowych stosowane jest w przypadku nasilonych objawów (ból, znaczny wytrzeszcz), ucisku nerwu wzrokowego lub przy braku skuteczności innych metod leczenia (5,8).

PIŚMIENNICTWO: 1. Albert D. M., Rubenstein R. A., Scheie H. G.: *Tumor metastasis to the eye. Part II. Clinical study in infants and children.* Am. J. Ophthalmol., 1967, 63, 727-732. 2. Alm A.: *Ocular circulation.* W: Adler's Physiology of the Eye. 9th ed., Ed. by Hart W. M., Mosby Inc., St. Louis, 1992, 198-227. 3. Ferry A. P.: *Metastatic carcinoma of the eye and ocular adnexa.* Int. Ophthalmol. Clin., 1967, 7, 615-658. 4. Ferry A. P., Font R. L.: *Carcinoma metastatic to the eye and orbit. I. A clinicopathologic study of 227 cases.* Arch. Ophthalmol., 1974, 92, 276-286. 5. Goldberg R. A., Rootman J., Cline R. A.: *Tumors metastatic to the orbit: a changing picture.* Surv. Ophthalmol., 1990, 35, 1-24. 6. Goś R., Krawczykowska Z., Zdzieszyńska M.: *Przeruty raka do gałki ocznej.* Klin. Oczna, 1993, 95, 271-273. 7. Harstein M. E., Grove A. S., Woog J. J.: *The role of the integrin family of adhesion molecules in the development of tumors metastatic to the orbit.* Ophthalmic. Plast. Reconstr. Surg., 1997, 13, 227-238. 8. Holland D., Maune S., Kovács G., Behrendt S.: *Metasta-*

tic tumors of the orbit: a retrospective study. Orbit, 2003, 22, 15-24. **9.** Królewska K.: *Przerzuty nowotworów litych oraz nacieki chłoniaków i białaczek w narządzie wzroku a rodzinne uwarunkowania nowotworów.* Praca doktorska, PAM, Szczecin, 2003. **10.** Krzystolik Z., Jarema A., Rostawska A.: *Przerzuty nowotworowe do gałki ocznej – rozpoznawanie i leczenie.* Klin. Oczna, 1998, 100, 95-100. **11.** Shields J. A., Shields C. L., Kiratli H., de Potter P.: *Metastatic tumors to the iris in 40 patients.* Am. J. Ophthalmol., 1995, 119, 422-430. **12.** Shields C. L., Shields J. A., De Potter P., Quaranta M., Freire J., Brady L. W., Barret J.: *Plaque radiotherapy for the management of uveal metastasis.* Arch. Ophthalmol., 1997, 115,

203-209. **13.** Shields C. L., Shields J. A., Gross N. E. et al.: *Survey of 520 eyes with uveal metastases.* Ophthalmology, 1997, 104, 1265-1276. **14.** Stephens R. F., Shields J. A.: *Diagnosis and management of cancer metastatic to the uvea. A study of 70 cases.* Ophthalmology, 1979, 86, 1336-1349. **15.** Wiegel T., Kreusel K. M., Bornfeld N., Bottke D., Stange M., Foerster M. H., Hinkelbein W.: *Frequency of asymptomatic choroidal metastasis in patients with disseminated breast cancer: results of a prospective screening programme.* Br. J. Ophthalmol., 1998, 82, 1159-1161.

Praca wpłynęła do Redakcji 29.01.2003 r. (211).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

dr n. med. Katarzyna Królewska
Al. Wojska Polskiego 227/225
70-471 Szczecin

1/2 cz.-b.

opis leku

ALCON

wyd. spec.

str. 29

TRAVATAN