

Chłoniaki narządu wzroku

MICHALINA NOWAK-GABRYEL, IWONA ROSPOND-KUBIAK, JAROSŁAW KOCIEŃKI

Katedra Okulistyki
i Klinika Okulistyczna
Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Kierownik:
dr hab. med.
Jarosław Kocięcki,
prof. UM

Adres do korespondencji:
dr n. med.
Iwona Rospond-Kubiak,
Katedra Okulistyki
i Klinika Okulistyczna UM,
61-848 Poznań,
ul. Długa 1/2;
e-mail: iwona.rospond-
kubiak@wp.pl

Streszczenie

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie obecnego stanu wiedzy na temat chłoniaków narządu wzroku z przeglądem piśmiennictwa. Omówione zostaną poszczególne postaci kliniczne chłoniaków oczodołu, przydatków ocznych i wewnątrzgałkowych wraz z aktualnymi poglądami na temat leczenia.

Wprowadzenie

W przebiegu licznych schorzeń limfoproliferacyjnych może dojść do zajęcia oczodołu, aparatu ochronnego gałki ocznej i samej gałki ocznej. Ze względu na stosunkową rzadkość występowania tych nowotworów zarówno diagnostyka, jak i leczenie wciąż nastęrczają sporo trudności. W niniejszym artykule zostaną omówione kolejno:

- patofizjologia chłoniaków, ze szczególnym uwzględnieniem chłoniaków nieziarnicznych,
- przegląd form klinicznych chłoniaków narządu wzroku z podziałem na chłoniaki oczodołu i przydatków ocznych, chłoniaki siatkówki i (lub) ciała szklanego oraz chłoniaki błony naczyniowej,
- leczenie chorych na chłoniaki narządu wzroku, z uwzględnieniem danych pochodzących z najnowszoego piśmiennictwa

Patofizjologia chłoniaków i zagadnienia ogólne

Obecna klasyfikacja WHO nowotworów limfoidalnych, łącznie z białaczkami i szpiczakiem mnogim, dzieli chłoniaki w zależności od ich pochodzenia na trzy główne grupy: chłoniaki z komórek B, chłoniaki z komórek T i NK oraz chłoniaki Hodgkina.

Dwie pierwsze grupy stanowią chłoniaki nieziarnicze, tzw. chłoniaki niehodgkinowskie (non-Hodgkin lymphoma, NHL), natomiast chłoniaki Hodgkina (Hodgkin lymphoma, HL) to chłoniaki ziarnicze, tworzące odrębną grupę ze względu na charakterystyczne cechy budowy histologicznej. Chłoniak ziarniczy lokalizuje się

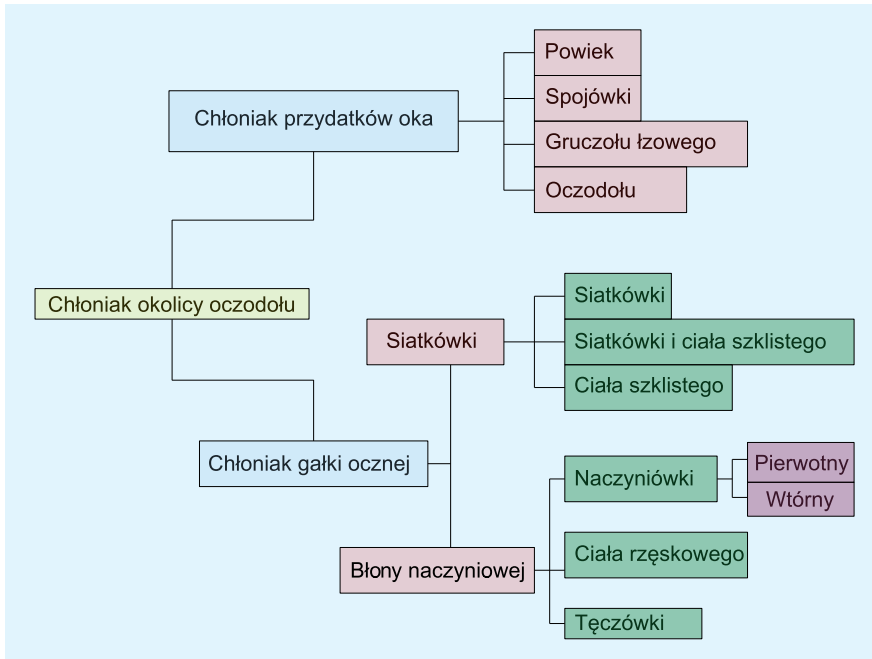
zwykle poza oczodołem, sporadycznie dotyczy narządu wzroku, rzadko może być skutkiem uogólnienia się choroby.

Chłoniaki występujące w obrębie narządu wzroku najczęściej należą do grupy chłoniaków nieziarnicznych. Stanowią mniej niż 1% wszystkich chłoniaków nieziarnicznych oraz około 5-15% chłoniaków umiejscowionych pozawęzłowo [1-3]. Dlatego w dalszej części niniejszego opracowania zostaną omówione najszerzej.

Chłoniaki nieziarnicze charakteryzują się rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania limfocytów B (najczęstsze), limfocytów T lub komórek naturalnej cytotoksyczności (natural killer, NK; wyjątkowo rzadkie). Jest to rozrost monoklonalny, a więc wszystkie komórki chłoniaka powstają z pojedynczej zmienionej nowotworowo komórki. Ze względu na zatrzymanie prawidłowego dojrzewania limfocytów na jednym z etapów różnicowania powstałe w ten sposób komórki nowotworowe zachowują cechy charakterystyczne dla poszczególnych stadiów rozwoju. Chłoniaki powstające z wysoko dojrziałych komórek B zachowują budowę grudkową (chłoniaki grudkowe), natomiast inne chłoniaki z limfocytów B oraz T rozrastają się w sposób rozlany (chłoniaki rozlane).

Chłoniaki z limfocytów B dzielą się na chłoniaki o niskim stopniu złośliwości (niskim lub średnim stopniu atypii) oraz chłoniaki o wysokim stopniu złośliwości (wysokim stopniu atypii).

Za czynniki predysponujące do wystąpienia chłoniaków nieziarnicznych uważa się działanie czynników zewnętrznych zaburzające stabilność genetyczną prawidłowych komórek limfoidalnych, predyspozycję rodzinną, zakażenia wirusowe (EBV, HTLV1, HHV8, HIV), zakażenia *Helicobacter pylori* lub *Chlamydia psittaci*, choroby autoimmunologiczne, pierwotne i wtórne



Rycina 1. Schemat podziału chłoniaków narządu wzroku omówionych w artykule.

niedobory odporności, leczenie cytostatykami oraz wpływ promieniowania jonizującego [4].

Naciek chłoniaka może dotyczyć różnych struktur oczodołu (najczęściej gruczołu łzowego), aparatu ochronnego gałki ocznej (powiek, spojówki), a także samej gałki ocznej (siatkówki i (lub) ciała szklistego, błony naczyniowej).

W dalszej części artykułu zostaną omówione poszczególne lokalizacje i rodzaje chłoniaków występujących w obrębie oczodołu oraz gałce ocznej, a także metody ich rozpoznawania i leczenia chorych (ryc. 1).

Chłoniak przydatków ocznych

Nowotwory z tkanki chłonnej stanowią 20% wszystkich guzów oczodołu. Chłoniaki umiejscowione w obrębie struktur oczodołu najczęściej wywodzą się z drobnych limfocytów i komórek plazmatycznych. Umiejscowione w obrębie przydatków ocznych wykazują niski lub pośredni stopień atypii, co sprawia, że rokowanie co do przeżycia jest lepsze niż u chorych na chłoniaki o innej lokalizacji pozawęzłowej.

W obrębie przydatków ocznych chłoniaki najczęściej występują w gruczole łzowym (około 50%) [3], nieco rzadziej w spojówce (33%), powiekach (0-44%, śred-

nio u 10% chorych) [3,5], a u 7-24% chorych są obustronne [3,5,6].

Mimo wyraźnych objawów widocznych w badaniu okulistycznym chłoniaki przydatków ocznych powodują stosunkowo nieznaczne dolegliwości, co opóźnia zgłaszanie się chorych do specjalisty, a co za tym idzie – ustalenie prawidłowego rozpoznania. Według badań przeprowadzonych przez Decaudina i wsp. objawy okulistyczne wystąpiły u 91% chorych na chłoniaka, wśród których u 32% w obrębie spojówki pojawiły się masy o różowo-łososiowym zabarwieniu bądź przekrwienie spojówki, u 27% wytrzeszcz, natomiast u 19% utworzyły się masy w obrębie powiek i (lub) oczodołu [3,6]. Z objawów zgłaszanych przez chorych osłabienie ostrości wzroku i wytrzeszcz wystąpiły jedynie u 6%, natomiast 2% chorych miało dwojenie obrazu [3,5,6].

Większość chłoniaków przydatków ocznych stanowią nieziarnicze chłoniaki z komórek B w różnych stadiach rozwoju komórkowego. Zgodnie z klasyfikacją REAL około 80% (według różnych źródeł 50-90%) z nich to pierwotne pozawęzłowe chłoniaki strefy brzeżnej lub chłoniaki związane z tkanką limfatyczną błon śluzowych (mucosa associated lymphoid tissue, MALT) [3,5-7] (ryc. 2).

Pozostałe 4 typy nieziarniczego chłoniaka z komórek B występujące w tej lokalizacji to chłoniak grudkowy, chłoniak z komórek płaszczą, chłoniak rozlany z dużych



Rycina 2. Mężczyzna lat 77. Masa podspojówkowa w kwadrancie dolno-nosowym lewego oczodołu. Masę usunięto w całości, badanie histopatologiczne wykazało chłoniaka strefy brzeżnej z komórek B.

komórek B (diffuse large B-cell lymphoma DLBCL) oraz chłoniak limfoplazmocytowy [7].

Prawidłowa klasyfikacja typu histologicznego chłoniaka ma niezwykle istotne znaczenie, od tego bowiem zależy właściwe określenie prognozy dla chorego oraz wybór odpowiedniego sposobu leczenia. Aby prawidłowo sklasyfikować typ chłoniaka, niezbędne jest badanie histopatologiczne wycinka o odpowiedniej wielkości (według wytycznych WHO) z wykorzystaniem metod immunohistochemicznych, co stanowi poważne wyzwanie dla patolmorfologa.

Zaawansowanie choroby należy określić po przeprowadzeniu dokładnego wywiadu i badania przedmiotowego, określeniu zasięgu jaki obejmuje naciek nowotworu, ocenie zajęcia przez nowotwór narządów limfatycznych i pozalimfatycznych oraz określeniu stanu chorego według skali ECOG. Należy też wykonać badanie morfologii krwi, testy oceniające czynność wątroby i nerek, badania biochemiczne (LDH, β_2 -mikroglobuliny), określić wartość odczynu opadania krwinek czerwonych (odczynu Biernackiego) oraz przeprowadzić elektroforezę białek osocza. W diagnostyce niezbędne są również badania obrazowe, w tym radiologiczne zdjęcie klatki piersiowej i tomografia komputerowa (TK) narządów jamy brzusznej, a także biopsja aspiracyjna szpiku kostnego.

Do czynników pogarszających rokowanie należą wiek powyżej 60 lub 70 lat, stan ogólny oceniony na >1 w skali ECOG, pozalimfatyczne umiejscowienie zmian, wysoki stopień zaawansowania choroby według klasyfikacji Ann Arbor, zmniejszone stężenie hemoglobiny, zwiększona

aktywność LDH, stężenie albumin w osoczu poniżej 35 g/l, liczba krwinek płytkowych mniejsza niż $100 \times 10^9/l$ oraz liczba limfocytów przekraczająca $16 \times 10^9/l$ [3].

U chorych na chłoniaka przydatków ocznych dużą rolę odgrywa badanie okulistyczne. Powinno ono obejmować dokładny wywiad oceniający występowanie takich objawów, jak двоjenie i zamglenie widzenia, badanie ruchomości gałek ocznych, badanie ostrości widzenia, badanie w lampie szczelinowej z oceną spojówki, komory przedniej oraz pomiarem ciśnienia wewnątrzgałkowego, a także ocenę dna oka w celu wykazania ewentualnego ucisku z zewnątrz przez guz. Badanie okulistyczne należy zakończyć wykonaniem rezonansu magnetycznego (MR) oczodołów w celu oceny rozległości nacieku nowotworowego [3].

Chłoniaki gałki ocznej

Ze względu na pierwotną lokalizację procesu nowotworowego wśród chłoniaków wewnątrzgałkowych wyróżnia się na chłoniaki siatkówki i (lub) ciała szklistego (witreoretinalne) oraz chłoniaki błony naczyniowej.

Chłoniaki występujące w obrębie błony naczyniowej mogą się pojawiać zarówno w samej naczyniówce (są wśród nich chłoniaki pierwotne lub wtórne, będące następstwem szerzenia się procesu nowotworowego w całym organizmie), jak i w ciele rzęskowym oraz tęczówce.

Określenie pierwotnego umiejscowienia chłoniaka pojawiającego się w obrębie gałki ocznej ma istotne znaczenie dla rokowania chorego. Zarówno chłoniaki siatkówki, jak i błony naczyniowej, to zwykle chłoniaki rozwijające się z limfocytów B, jednak nowotwory zajmujące siatkówkę zbudowane są z komórek wykazujących zwykle wysoki stopień atypii, co wiąże się z dużą agresywnością i złym rokowaniem. Chorzy tacy często umierają z powodu zajęcia przez nowotwór ośrodkowego układu nerwowego.

Pierwotne chłoniaki naczyniówki to zwykle nowotwory o niskim stopniu atypii, które pod względem morfologicznym, immunofenotypowym oraz cech genotypowych przypominają pozawęzłowe chłoniaki z komórek B strefy brzeżnej, mogące występować w innych okolicach ciała. Zarówno pierwotne chłoniaki tęczówki, jak i ciała rzęskowego, występują wyjątkowo rzadko. W piśmiennictwie opisano zaledwie kilka takich przypadków [8-13].

Chłoniak tęczówki jest zwykle zbudowany zarówno z limfocytów B, jak i T, w podobnym stosunku ilościowym, a przebieg kliniczny tego nowotworu może być różny.

Chłoniaki siatkówki

Chłoniakom siatkówki towarzyszy zazwyczaj zajęcie ciała szklanego (ryc. 3). Histologicznie są to chłoniaki nieziarnicze zbudowane z komórek o wysokim stopniu atypii, w większości należące do podtypu chłoniaków rozlanych z dużych komórek B. Opublikowano doniesienia świadczące o istnieniu dwóch rodzajów takich chłoniaków: ABC oraz GCB, przy czym rokowanie co do przeżycia chorych z typem ABC jest gorsze. Chłoniaki siatkówki to nowotwory o wysokim stopniu złośliwości. Bardzo często są związane z chorobą ośrodkowego układu nerwowego.

Najczęściej chorują osoby w wieku powyżej 60 lat. Zdarzają się również zachorowania wśród osób młodszych z upośledzoną odpornością, a w ostatnich latach zaobserwowano częstsze zachorowania osób młodych bez zaburzeń odporności [8,14].

Chłoniaki siatkówki występują obustronnie w 60-90% przypadków, choć niesymetryczność ich wzrostu w każdym z oczu może sugerować występowanie procesu jednostronnego [8,15].

Chorzy najczęściej zgłaszają pogorszenie ostrości widzenia. W obrazie dna oka widoczne są drobne zabarwione beżowo masy nowotworu gromadzące się wokół naczyń krwionośnych, mogące przypominać osłonkę okołonaczyniową i imitować zapalenie naczyń siatkówki. Ich liczba może narastać obwodowo i przypominać druzy lub zespół białych plam. W badaniu oftalmoskopowym masy guza są widoczne jako drobne kremowobiałe płaskie ogniska, które stopniowo rosną i formują uniesione kremowobiałe guzy [8].

W diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę takie jednostki chorobowe, jak tzw. dno żółtoplamiste (gdy ogniska są drobne), przerzuty do gałki ocznej (gdy guzy są większe) bądź czerniaka amelanotycznego (gdy ognisko chłoniaka jest pojedyncze). Guzy najczęściej umiejscawiają się w okolicy równika, tam zlewają się i formują białą-beżową masę w kształcie pierścienia. Jest to objaw patognomoniczny dla chłoniaka siatkówki. Nowotwór położony w okolicy plamki jest widoczny jako płaska tarczowata zmiana przypominająca bliznę.

Komórki chłoniaka mogą naciekać również tarczę nerwu wzrokowego. Naciek powoduje obrzęk tarczy, a następnie prowadzi do jej zaniku. Zjawisko to należy różnicować z obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego spowodowanym wzrostem ciśnienia wewnątrzczaszkowego [8].

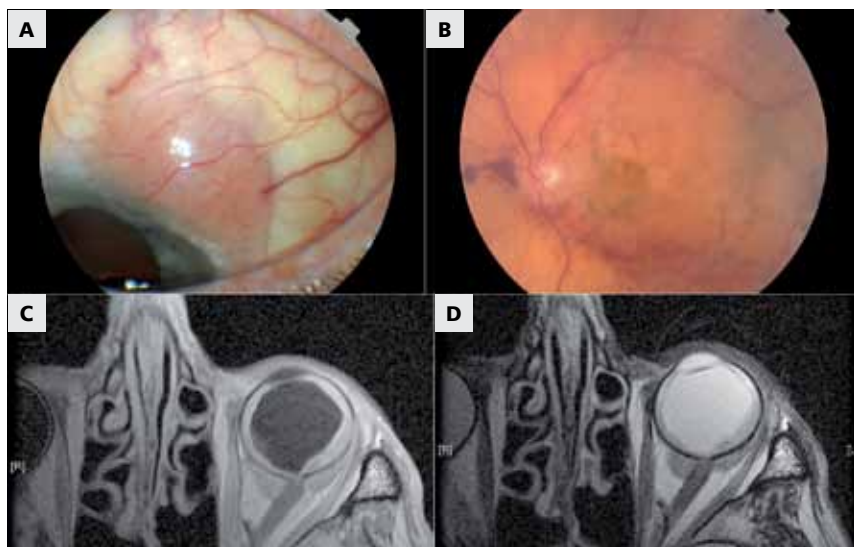
Proces nowotworowy zajmujący ciało szkliste powoduje jego zmętnienie, co może sugerować stan zapalny. Niekiedy



Rycina 3. Kobieta lat 69. Obustronne zmiany siatkówkowe z odczynem w ciele szklanym. Biopsja ciała szklanego potwierdziła rozpoznanie chłoniaka wewnątrzgałkowego.

zmiany obejmują również komorę przednią, w której pojawiają się komórki i rozety. Odczyn zapalny powstający na skutek szerzenia się nowotworu może prowadzić do błędnego rozpoznania zapalenia błony naczyniowej (jest to tzw. zespół maskowania). Dlatego u chorych powyżej 40 r.ż., u których zapalenie błony naczyniowej nie reaguje na leczenie steroidami, zawsze należy podejrzewać chłoniaka [8,16].

W diagnostyce chłoniaków witreoretinalnych nieocenioną rolę odgrywa biopsja ciała szklanego. Jest to metoda, która pozwala potwierdzić rozpoznanie, a także określić rokowanie dla chorego. Na wiarygodność jej wyników znacząco wpływa dobra współpraca chirurga z patomorfologiem. Ze względu na niewielką trwałość komórek chłoniaka pobraną próbkę należy przechowywać w odpowiednich pojemnikach i szybko przekazać do badania. Jeżeli czas transportu materiału przekracza godzinę, należy go umieścić w specjalnym środku konserwującym (np. Cytolyt). Ważną rolę odgrywa pobranie jak największej objętości materiału o jak największej gęstości (1-2 ml). Pierwszą próbkę powinno się uzyskać przed podłączeniem infuzji. Jeśli ustawienia aparatu do witrektomii uniemożliwiają włączenie aspiracji bez infuzji, materiał należy zaaspirować ręcznie do strzykawki. Dobrze jest również uzyskać materiał z depozytów położonych podsiatkówkowo, w pobliżu naczyń. Przed przystąpieniem do biopsji należy pamiętać o wcześniejszym (na kilka dni) przerwaniu podawania steroidów w celu uniknięcia wyników fałszywie ujemnych [8].



Rycina 4. Mężczyzna lat 71. Pierwotny chłoniak błony naczyniowej OL: (A) zmiana podspojówkowa, (B) dno oka lewego, (C) i (D) obraz MR oczodołów z widoczną masą guza naczyniówki w lewej gałce ocznej oraz wokół lewego nerwu wzrokowego w prezentacjach T1 i T2.

Proces rozrostowy w obrębie gałki ocznej może powodować wystąpienie wielu powikłań okulistycznych, takich jak wysięki, obrzęk plamki, wysiękowe odwarstwienie siatkówki, krwotoki bądź niedokrwienie siatkówki prowadzące do powstania obszarów jej martwicy lub zapalenia. Objawy wtórne są niekiedy widoczne również w odcinku przednim, w którym może dojść do neowaskularyzacji tęczówki z późniejszą jaskrą neowaskularną.

Rokowanie chorych na pierwotnego chłoniaka siatkówki, który najczęściej jest chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, jest niepomyślne. U około 80% z nich rozwija się chłoniak mózgu, rdzenia kręgowego lub opon mózgowych. Przerzuty do mózgu najczęściej umiejscawiają się w płacie czołowym, powodując zmiany w zachowaniu. Innymi objawami następującymi po podejrzeniu zajęcia ośrodkowego układu nerwowego są niedowład połowiczny bądź ataksja [8].

Chłoniaki błony naczyniowej

Do chłoniaków błony naczyniowej zalicza się pierwotne chłoniaki naczyniówki (ryc. 4), ciała rzęskowego oraz tęczówki, a także wtórne chłoniaki błony naczyniowej, będące następstwem rozsiewu procesu nowotworowego.

Chłoniak naczyniówki

Histologicznie nowotwór ten klasyfikuje się najczęściej jako pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej z limfocytów B. Należy on do chłoniaków występujących stosunkowo rzadko. Dotychczas opisano około 80 zacho-

rowań [8,17,18]. Są to chłoniaki charakteryzujące się małą atypią komórkową, a co za tym idzie niewielką złośliwością. Dlatego dawniej chłoniaki naczyniówki uznawano za guzy rzekome lub odczynowy rozrost tkanki limfoidalnej. Opublikowano jednak doniesienia o wystąpieniu (choć rzadkim) agresywnej odmiany tego nowotworu [8,19].

Chłoniak naczyniówki występuje zazwyczaj u osób po 60-70 r.ż., częściej u mężczyzn, a jego lokalizacja jest zwykle jednostronna.

Najczęstsze dolegliwości zgłaszane przez chorych to niebolesne pogorszenie ostrości widzenia i metamorfosje spowodowane zazwyczaj wtórnym surowiczym odwarstwieniem siatkówki. Jeśli rozrost jest masywny i powiększa się w kierunku zagłokowym, może powodować wytrzeszcz i dwojenie.

W badaniu dna oka widoczne są wielogniskowe żółto-różowe uwypuklenia naczyniówki, mogące przypominać wielogniskowe zapalenie naczyniówki lub choroidopatię typu birdshot. Zgrubienia te stopniowo prowadzą do surowiczego odwarstwienia siatkówki.

Diagnostykę można poszerzyć o badanie angiografią fluoresceinową (AF; ma ona ograniczoną wartość diagnostyczną) oraz ultrasonografię (USG) gałki ocznej. W badaniu AF widoczna jest wczesna hipofluorescencja z umiarkowaną późną hiperfluorescencją. Badanie USG pozwala uwidocznienie guza o słabej echogeniczności, często naciekający zewnątrzgałkowo w pobliżu nerwu wzrokowego [8].

Na ogół nie dochodzi do zajęcia ciała szklistego, ogniska mogą się natomiast rozrastać pod spojówkę lub

Tabela. Dostępne obecnie metody leczenia chłoniaki narządu wzroku

Typ chłoniaka	EBRT	CHOP	Metotreksat	Przeciwciała anty-CD20	Interferon	Wycięcie chirurgiczne	Antybiotykoterapia
Chłoniak oczodołu	+			+ (podanie bezpośrednio do zmiany)		+	
Chłoniak przydatków ocznych	+	+		+	+	+	+
		Bez względu na typ histologiczny		Zaawansowany miejscowo	MALT – wczesne stadium	Miejscowo zaawansowany, wczesne stadium	MALT – związany z zakażeniem <i>Helicobacter pylori</i> lub <i>Chlamydia psittaci</i>
		DLBCL – I stopień zaawansowania					
		28-36 Gy – niski stopień złośliwości (EMZL, chłoniak limfoplazmocytowy, chłoniak grudkowy)					
		MALT – monoterapia chlorambucylem					
		30-40 Gy – wysoki stopień złośliwości (DLBCL, chłoniak z komórek płaszczą)					
Chłoniak witreoretinalny	+		+	+	+		
		Małe dawki promieniowania					
			Wstrzyknięcia doszkliskowe	Podanie miejscowo lub ogólnie			
Chłoniak naczyńówki	+						
Chłoniak tęczówki	+						
Chłoniak ciała rzęskowego	+						
Skróty: EBRT – napromienianie wiązkami zewnętrznymi, CHOP – schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizolon, DLBCL – chłoniak rozlany z dużych komórek B, MALT – chłoniaki związane z tkanką limfatyczną błon śluzowych, EMZL – pozawęzłowy chłoniak strefy brzożnej.							

nad twardówkę i pojawiać się jako masy o zabarwieniu łososiowym [8].

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić naczyniaka naczyniówki (wykazuje hiperechogenność w badaniu USG), czerniaka amelanotycznego naczyniówki oraz przerzuty [8]. Do wtórnych zmian okulistycznych nieleczzonego chłoniaka naczyniówki należą jaskra wtórna, odwarstwienie siatkówki, utrata widzenia oraz ból oka [8].

Chłoniak tęczówki

Ten rodzaj chłoniaka występuje bardzo rzadko. Histologicznie jest to guz o wysokiej atypii komórkowej. Charakteryzuje się dużą złośliwością. Chłoniak tęczówki wyróżnia się spośród innych tym, że może być zbudowany z limfocytów B oraz T [20].

Główne dolegliwości zgłaszane przez chorych to ból oka, zaczerwienienie, światłowstręt i czasami pogorszenie ostrości widzenia.

W badaniu klinicznym w odcinku przednim widoczne są objawy sugerujące zapalenie błony naczyniowej o nieznaną przyczynę, guzkowe bądź rozsiane precipitaty tęczówkowe, odbarwienie tęczówki, różnobarwność tęczówek, krwistek bądź rzekomy poziom ropy (*pseudohypopyon*) [8].

W badaniu USG widoczny jest guz o małej echogeniczności. Ustalenie ostatecznego rozpoznania umożliwia wykonanie biopsji cienkoigłowej komory przedniej oraz biopsji tęczówki. Niezbędne jest przeprowadzenie pełnego badania okulistycznego oraz systemowego, by wykluczyć wtórne zajęcie tęczówki przez ogólnoustrojowego chłoniaka nieziarnicznego, chłoniaka siatkówki lub naczyniówki.

Chłoniak ciała rzęskowego

Dotychczas opisano pojedyncze (około 8) [20] przypadki chłoniaka ciała rzęskowego, dlatego trzeba uznać, że nie został on jeszcze dobrze poznany. Jest to pozawęzłowy chłoniak z komórek strefy brzeżnej. Ujawnia się w postaci masy w obrębie ciała szklanego, która może rozrastać się w kierunku tęczówki i komory przedniej i powodować wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego. W badaniu USG widoczny jest guz o małej echogeniczności zajmujący ciało rzęskowe. Badaniem umożliwiającym ustalenie rozpoznania jest biopsja [8].

Wtórny chłoniak błony naczyniowej

Jest to chłoniak gałki ocznej rozwijający się w przebiegu choroby ogólnoustrojowej. Ogranicza się zazwyczaj do naczyniówki. Wtórne chłoniaki siatkówki i tęczówki występują rzadko. Najczęstszym podtypem chłoniaka ogólnoustrojowego z przerzutami do naczyniówki jest

chłoniak rozlany z dużych komórek B, który następnie może przekształcić się w szpiczaka mnogiego, pozaszpikowy guz plazmocytowy, chłoniaka limfoplazmocytozowego, chłoniaka strefy brzeżnej lub przewlekłą białaczkę limfocytową. Do rzadszych nowotworów z wtórnym zajęciem gałki ocznej należą oczodołowy chłoniak Burkitta i chłoniak wewnątrznaczyniowy.

Leczenie

Leczenie chorych na chłoniaki narządu wzroku, u których proces rozrostowy jest rozsiany, wymaga działania systemowego. Chorych na chłoniaki zaawansowane miejscowo i o niskim stopniu złośliwości (MALT, chłoniaki pęcherzykowe) można leczyć miejscowo chirurgicznym usunięciem zmiany z krioterapią lub napromienianiem wiązkami zewnętrznymi.

Decydując o wyborze metody leczenia, należy wziąć pod uwagę następujące kryteria:

- histopatologiczny typ chłoniaka określony na podstawie podziału WHO,
- stan ogólny chorego,
- obszar zajmowany przez nowotwór (okolice oka oraz sąsiadujące),
- czynniki ryzyka (zależne zarówno od chorego, jak i od nowotworu),
- wpływ nowotworu na narząd wzroku i jego funkcję.

Aktualnie dostępne metody leczenia w zależności od typu chłoniaka przedstawiono w tabeli.

Leczenie miejscowe

Chirurgia i krioterapia

Są to metody leczenia miejscowego stosowane u chorych na zlokalizowanego (I stopień zaawansowania) chłoniaka przydatków ocznych o niskim stopniu złośliwości. Mają one na celu zmniejszenie dolegliwości zgłaszanych przez chorego. Stosowane są rzadko ze względu na dużą rozległość zmian spojówkowych. Chorzy powinni być systematycznie kontrolowani w celu wykrycia ewentualnych nawrotów, przebudowy histologicznej nowotworu lub późnego uogólnienia się procesu. Dziesięcioletnie przeżycie chorych sięga 94%, 15-letnie zaś wynosi 71% [7,21].

Napromienianie wiązkami zewnętrznymi (EBRT)

Bez względu na typ histologiczny chłoniaka przydatków ocznych chorzy są skutecznie leczeni za pomocą radioterapii, a częstość nawrotów nowotworu waha się od 0 do 22%. Metodę tę stosuje się u chorych

na chłoniaki zlokalizowane, obarczone niewieloma czynnikami ryzyka, u których nowotwór wpływa na narząd wzroku. Dawka promieniowania wynosi 28-36 Gy w przypadku chłoniaków o niskim stopniu złośliwości (pozawęzłowy chłoniak sfery brzeżnej [extranodal marginal zone lymphoma, EMZL], chłoniak limfoplazmocytowy, chłoniak grudkowy), a 30-40 Gy w przypadku chłoniaków o wysokim stopniu złośliwości (chłoniak rozlany z dużych komórek B, chłoniak z komórek płaszczka) [7].

U chorych na chłoniaki gałki ocznej wykorzystuje się napromienianie wiązkami zewnętrznymi (external beam radiotherapy, EBRT) małymi dawkami promieniowania. W chłoniaku siatkówki prowadzi do zwiększenia przejrzystości ciała szklonego oraz regresji podsiatkówkowych depozytów nowotworu. U większości chorych powoduje to cofnięcie się zmian nowotworowych i poprawę ostrości widzenia z dobrym rokowaniem [8].

Do działań niepożądanych radioterapii należą podrażnienie skóry i spojówki po napromienianiu chłoniaków przydatków ocznych, zespół suchego oka, zaćma, zeskrótnienie spojówek (kseroftalmia), retinopatia niedokrwienna, jaskra lub indukowane kseroftalmią owrzodzenie rogówki.

Wewnątrzgałkowe wstrzyknięcia metotreksatu

Metotreksat wykorzystuje się w leczeniu chorych na chłoniaki witreoretinalne. Podawany jest doszkliskowo, co wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, takich jak keratopatia, obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego i obrzęk płamki. Zauważono jednak, że narażenie na wystąpienie powikłań jest mniejsze dzięki zastosowaniu zmniejszonych dawek leku [8,22,23].

Leczenie ogólnoustrojowe

Chemioterapia

Chemioterapia jest metodą leczenia systemowego stosowaną samodzielnie bądź w połączeniu z inną radioterapią, immunoterapią i (lub) antybiotykoterapią.

Samodzielnie chemioterapia jest wykorzystywana u chorych na chłoniaki przydatków ocznych o zaawansowaniu ogólnoustrojowym. Wyjątek stanowią chorzy na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, którym chemioterapię podaje się w leczeniu pierwszego rzutu nawet wówczas, gdy nowotwór jest w I stopniu zaawansowania [7].

Standardowym schematem chemioterapii jest CHOP złożony z cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny i prednizolonu [3,5,7]. Monoterapia chlorambucylem znajduje zastosowanie także w przypadku chłoniaków o niskim stopniu złośliwości typu MALT [3,7].

Chemioterapii nie stosuje się w leczeniu chorych na pierwotne chłoniaki gałki ocznej, ponieważ powodowana przez nią immunosupresja może doprowadzić do wystąpienia oportunistycznych zakażeń wewnątrzgałkowych [8].

Immunoterapia

Interferon alfa jest od 20 lat wykorzystywany w leczeniu chorych na chłoniaki ogólnoustrojowe. Dotychczas opisano 5 chorych, u których zastosowano go w leczeniu zlokalizowanego chłoniaka narządu wzroku (Blasi i wsp.). Interferonem alfa ostrzykiwano masę chłoniaka spojówki (typu MALT) we wczesnym stadium zaawansowania. U wszystkich chorych osiągnięto całkowitą regresję zmian, ale skuteczność tej metody wymaga potwierdzenia w badaniach o długotrwałej obserwacji [7].

Rytuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20+, które znalazło zastosowanie w leczeniu chorych na pozawęzłowe chłoniaki z limfocytów B wykazujące ekspresję antygenu CD20. Jest on alternatywą dla radioterapii w leczeniu zlokalizowanych chłoniaków przydatków ocznych oraz siatkówki. Nie powoduje takich działań niepożądanych, na które są narażeni chorzy poddawani radioterapii, ale podawany miejscowo w chłoniaku siatkówki może stwarzać ryzyko wewnątrzgałkowego zapalenia, krwotoku lub zaćmy, natomiast podawany ogólnoustrojowo powoduje niekiedy hematotoksyczność [8]. Rytuksymab stosuje się samodzielnie lub w połączeniu z innymi metodami, przy czym skuteczniejsze okazało się skojarzenie go z chemioterapią lub chemioterapią i radioterapią [3,7].

Antybiotykoterapia

Jedną z koncepcji na temat etiologii chłoniaków przydatków ocznych zakłada, że przewlekłe narażenie na zakażenie *Helicobacter pylori* lub *Chlamydia psittaci* może powodować ciągłą stymulację układu odpornościowego przez obcy antygen, a także limfoproliferację, w następstwie której może dojść do rozwoju chłoniaka [7]. Dotyczy to głównie chłoniaka przydatków ocznych typu MALT. Nie we wszystkich badaniach potwierdzono jednak związek nowotworu z zakażeniem. Dlatego zastosowanie doksycykliny stwarza nadzieję na skuteczność leczenia [3,7], konieczne jest jednak jej potwierdzenie w dalszych badaniach klinicznych.

Obserwacja (strategia wait and watch)

Wielu okulistów onkologów uczestniczy ostatnio w dyskusji, czy chorych na chłoniaki przydatków ocznych z komórek B typu MALT powinno się w ogóle leczyć ze względu na niewielką złośliwość tego typu nowotworów

oraz potencjalnie poważne działania niepożądane radioterapii.

Podsumowanie

Z uwagi na różnorodny obraz kliniczny chłoniaki narządu wzroku stanowią duże wyzwanie diagnostyczne dla okulisty i patomorfologa. Ponieważ zarówno właściwa technika pobrania materiału drogą biopsji, jak i ocena histopatologiczna wymagają pewnego doświadczenia, diagnostyka i leczenie chłoniaków narządu wzroku powinny być prowadzone w ośrodkach specjalistycznych przy współpracy hematologów, onkologów i radio-terapeutów dobrze znających swoiste cechy schorzeń limfoproliferacyjnych narządu wzroku.

Piśmiennictwo

- Fitzpatrick PJ, Macko S. Lymphoreticular tumors of the orbit. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:333-340.
- Lambo MJ, Brady LW, Shields CL. Lymphoid tumors of the orbit. W: Alberti WE, Sagerma RH (red.) *Radiotherapy of intraocular and orbital tumors*. Springer-Verlag, Berlin 1993:205-216.
- Decaudin D, Dendale R, Lumbroso-Le Rouig L. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue – type ocular adnexal lymphoma. *Anticancer Drugs* 2008;19:673-680.
- Szczeklik A (red.). *Choroby wewnętrzne*, wyd. I, tom II:1519-1531.
- Decaudin D, de Cremoux P, Vincent Salomon A, et al. Ocular adnexal lymphoma: a review of clinicopathologic features and treatment options. *Blood Journal* 2006;108:1451-1460.
- Meunier J, Lumbroso-Le Rouig L, Vincent Salomon A, et al. Ophthalmologic and intraocular non-Hodgkin's lymphoma: a large single centre study of initial characteristics, natural history, and prognostic factors. *Hematological Oncology* 2004;22:143-158.
- Cohen VML. Treatment options for ocular adnexal lymphoma (OAL). *Clinical Ophthalmology* 2009;3:688-692.
- Coupland SE, Damato B. Understanding intraocular lymphomas. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2008;36:564-578.
- Raju VK, Green WR. Reticulum cell sarcoma of the uvea. *Ann Ophthalmol* 1982;14:555-560.
- Velez G, De Smet MD, Whitcup SM et al. Iris involvement in primary intraocular lymphoma: report of two cases and review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2000;44:518-526.
- Shields JA, Ausburger JJ, Gonder JR, et al. Localized benign lymphoid tumor of the iris. *Arch Ophthalmol* 1981;99:2147-2148.
- Cooper EL, Riker JL. Malignant lymphoma of the uveal tract. *Am J Ophthalmol* 1951;34:1153-1158.
- Yahalom C, Cohen Y, Averbukh E, et al. Bilateral iridociliary T-cell lymphoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:204-207.
- Levy-Clarke GA, Chann CC, Nussenblatt RB. Diagnosis and management of primary intraocular lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19:739-749.
- Coupland SE, Heimann H, Bechrakis NE. Primary intraocular lymphoma: a review of the clinical, histopathological, molecular and biological features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;42:901-913.
- Coupland SE, Perez-Canto A, Hummel M, et al. Assessment of HOPE fixation in vitrectomy specimens in patients with chronic bilateral uveitis (masquerade syndrome). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;43:847-852.
- Coupland SE, Foss HD, Hidayat AA, et al. Extranodal marginal zone B cell lymphomas of the uvea: an analysis of 13 cases. *J Pathol* 2002;197:333-340.
- Coupland SE, Foss HD, Hidayat AA, et al. Diagnosis of primary uveal extranodal marginal zone B cell lymphoma by chorioretinal biopsy: case report. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;43:482-486.
- Shields JA, Shields C. *Intraocular tumors: Atlas and Textbook*. Lippincott, Wilkins and Wilkins, A Wolter Kluwer business, Philadelphia 2008.
- Mashayekhi A, Shields CL, Shields JA. Iris involvement by lymphoma: a review of 13 cases. *Clin Experiment Ophthalmol* 2012 May 18, doi:10.1111/j.1442-9071.2012.02811.x. [Epub ahead of print].
- Tanimoto K, Kaneko A, Suzuki S, et al. Long-term follow-up results of no initial therapy for ocular adnexal MALT lymphoma. *Ann Oncol* 2006;17:135-140.
- Helbig H, Cerny T, De Smet MD. Intravitreal chemotherapy for intraocular lymphoma. *Ophthalmologie* 2003;100:145-149.
- Frenkel S, Hender K, Siegal T, et al. Intravitreal methotrexate for treating vitreoretinal lymphoma: 10 years of experience. *Br J Ophthalmol* 2008;93:383-388.
- either BAK – preserved latanoprost or BAK-free travoprost. *Clinical Ophthalmology* 2010;4:1253-1261.
- Evans DW, Hosting SL, Gherghel D, Barlett JD. Contrast sensitivity improves after brimonidine therapy in primary open angle glaucoma: a case for neuroprotection. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1463-1465.
- Czechowicz-Janicka K. Selektowna trabekuloplastyka laserowa (SLT) w leczeniu jaskry z pierwotnie otwartym kątem – doświadczenia własne. *Okulistyka* 2008;1:98-96.
- Lichter PR, Munsch DC, Gillespe BW, et al. Interim clinical outcomes in the collaborative initial glaucoma treatment study (CIGTS) comparing initial glaucoma treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology* 2001;108:1943-1953.

ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 22

- Grupa robocza European Society of Cardiology (ESC) i European Associations for the study of diabetes (EASD) ds. cukrzycy i chorób układu krążenia. Wytyczne dotyczące cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób układu krążenia – wersja skrócona. *Kardiologia Polska* 2007;65:377-423.
- Ho J-D, Hu C-C, Lin H-C. Antiglaucoma medications during pregnancy and the risk of low birth weight: a population-based study. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1283-1286.
- Dubiner HB, Noecker R. Sustained intraocular pressure reduction throughout the day with travoprost ophthalmic solution 0.004%. *Clinical Ophthalmology* 2012;6:525-531.
- Katz G, Springs CL, Craven ER, Montecchi-Palmer M. Ocular surface disease in patients with glaucoma or ocular hypertension treated with