

# Metody leczenia chorych na czerniaka naczyniówki

ANNA BOGDALI, BOŻENA ROMANOWSKA-DIXON

**C**zerniak błony naczyniowej jest najczęstszym pierwotnym nowotworem wewnątrzgałkowym występującym u dorosłych rasy białej. Częstość występowania czerniaka błony naczyniowej u osób rasy kaukaskiej wynosi 0,49-1,2 na 100 000 osób na rok [1,2]. Nowotwór występuje głównie u chorych w 6-7 dekadzie życia. Drugi szczyt częstości występowania stwierdza się wśród chorych w 3 dekadzie życia [3].

Czerniak błony naczyniowej wywodzi się z melanocytów. Zmodyfikowana klasyfikacja podana w 1983 r. przez McLeana i wsp. wyróżnia następujące typy nowotworu: wrzecionowatokomórkowy, nabłonkowatokomórkowy, mieszany oraz martwicy [4]. Klasyfikacja ta obowiązuje do dziś.

W ocenie klinicznej guzów wewnątrzgałkowych należy uwzględnić: szczegółowe zebranie wywiadu, badanie dna oka przy poszerzonej źrenicy oraz badania dodatkowe (USG w prezentacji A i B, angiografię fluoresceinową, angiografię indocjaninową, MR oraz TK oczodołów). Złotym standardem postępowania jest oftalmoskopia pośrednia, pozwalająca stereoskopowo ocenić guz wraz z dnem oka [3].

Wybór metody leczenia chorych na czerniaka naczyniówki należy dostosować indywidualnie, uwzględniając: wielkość i położenie zmiany, współistniejące powikłania, a także wiek i stan ogólny chorego. Dostępne metody leczenia to: radioterapia (brachyterapia, napromienianie za pomocą naładowanych cząstek elementarnych), termoterapia przezźreniczną (transpupillary thermotherapy, TTT), przetwardówkowe wycięcie chirurgiczne guza (egzoresekcja), endoresekcja guza, wyluszczenie gałki ocznej (enukleacja) oraz wyopatroszenie oczodołu (egzenteracja).

Brachyterapię jako metodę leczenia chorych na czerniaka błony naczyniowej wprowadził w 1930 r. Moore, który stosował rad. W późniejszym okresie wykorzystywano do tego celu różne pierwiastki promieniotwórcze takie jak: kobalt (Co-60),

ruten (Ru-106), złoto (Au-198), jod (I-125), iryd (Ir-192), radon (Rn-222), cez (Cs-137) oraz pallad (Pd-103) [4-7]. Obecnie najczęściej są używane ruten i jod. Ruten emituje promieniowanie beta i jest stosowany u chorych z guzami o grubości do 5-6 mm [8-11]. Radioaktywny jod emituje promieniowanie gamma i może być stosowany w leczeniu chorych z guzami o większej grubości (tabela) [9,12].

Produkowane aplikatory mają różne kształty (okrągły, podłużny, z wycięciem na nerw wzrokowy lub rogówkę), dzięki czemu można wybrać właściwy z nich, dostosowany do umiejscowienia guza i kształtu jego podstawy. Dostępne średnice aplikatorów to 11,6-20,2 mm (ryc. 1, 2).

Nie ustalono idealnej dawki niszczącej nowotwór. U większości chorych dawka całkowita podawana na szczyt guza wynosi 70-120 Gy [7,13-18]. Dawki mniejsze niż 50 Gy nie są skuteczne [4]. Obecnie zaleca się napromienianie szczytu guza dawką wynoszącą 80-100 Gy. Stosując aplikator rutenowy należy pamiętać o znacznym zmniejszeniu gradientu dawki, co sprawia, że twardówka otrzymuje dużą dawkę promieniowania, podczas gdy na szczyt guza o grubości przekraczającej 3 mm przypada mała dawka [7].

Rozmiar i kształt płytki są odpowiednio dobrane do umiejscowienia guza i średnicy jego podstawy, tak, by wokół podstawy uzyskać margines zdrowej tkanki sięgający co najmniej 2 mm. Zabieg przysycia aplikatora wykonywane jest w znieczuleniu miejscowym i sedoanestezji. Pierwszym etapem jest określenie cienia podstawy guza za pomocą transiluminacji (diafanoskopii) gałki ocznej od strony przeciwnej w stosunku do podstawy guza lub przez źrenicę. Cień należy zaznaczyć, a następnie przyszyć w tym miejscu aplikator. Po określonym czasie aplikator usuwa się z powierzchni twardówki [7,16,18-20]. Odpowiednia

Klinika Okulistyki  
i Onkologii Okulistycznej  
w Krakowie

Adres do korespondencji:  
Dr Anna Bogdali,  
Katedra i Klinika Okulistyki  
i Onkologii Okulistycznej,  
Uniwersytet Jagielloński,  
Collegium Medicum,  
ul. Kopernika 38,  
31-501 Kraków

**Tabela 1. Charakterystyka pierwiastków promieniotwórczych stosowanych w brachyterapii u chorych na czerniaka błony naczyniowej**

Pierwiastek	Okres półtrwania	Energia (MeV)
Promieniowanie gamma i x		
$^{60}\text{Co}$	5,3 roku	1,25
$^{103}\text{Pd}$	17,0 dni	0,02
$^{125}\text{I}$	60,2 dnia	0,03
$^{137}\text{Cs}$	30 lat	0,66
$^{182}\text{Ta}$	115,0 dni	0,67
$^{192}\text{Ir}$	74,2 dnia	0,38
$^{198}\text{Au}$	3,8 dnia	0,83
$^{222}\text{Rn}$	3,8 dnia	0,83
Promieniowanie beta		
$^{90}\text{Sr}$	28 lat	2,27
$^{106}\text{Ru}$	368 dni	3,54

dawka promieniowania, przypadająca na szczyt i podstawie guza, jest obliczana za pomocą programu komputerowego uwzględniającego wielkość zmiany i aktywność aplikatora (ryc. 3, 4) [7,16].

Mechanizm działania brachyterapii polega na destrukcji komórek nowotworu przez bezpośrednie uszkodzenie ich DNA lub indukowanie mutacji, która doprowadza do

zniszczenia komórek nowotworowych po dłuższym czasie. Uniemożliwia to dalsze mnożenie się tych komórek. Radioterapia pobudza też włóknienie i zarastanie naczyń krwionośnych oraz wtórne niedotlenienie i odczyn zapalny w tkance nowotworu, co również niszczy go po pewnym czasie. Można zatem wyróżnić wczesne i późne skutki działania brachyterapii [8,20].

Najczęstszym powikłaniem brachyterapii jest zaćma popromienna. Do innych należą: jaskra neowaskularna, retinopatia, makulopatia, malacja twardówki, krwawienie do ciała szklстого, neuropatia, odwarstwienie siatkówki [15,21-25]. Trzeba też zwrócić uwagę na tzw. zespół toksycznego guza, w którym zmiany martwicze nowotworu, powstałe w następstwie napromieniania, powodują obfite przesięki, krwawienia, odczyn zapalny, odwarstwienie siatkówki i jaskrę wtórną, a także odkładanie się w nadtwardówce złogów barwnika o różnej intensywności zabarwienia, od słabo zabarwionych przez brązowe do czarnych [26].

Najnowszą metodą leczenia chorych na czerniaka błony naczyniowej jest zastosowanie promieniowania o dużej energii liniowej za pomocą naładowanych cząstek elementarnych, protonów lub jonów helu [3,27,28]. Technika ta wymaga przyszycia do twardówki tantalowych znaczników w celu określenia granic podstawy guza przed rozpoczęciem napromieniania. Wiązka naładowanych cząstek dostarcza energii promieniowania do tkanki guza bardziej jednorodnie, a boczne rozproszenie energii promieniowania wiązki jest mniejsze (efekt piku Bragga) [3,19,29,30].



**Rycina 1. Aplikatory rutenowe stosowane w Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej CM UJ w Krakowie**



**Rycina 2. Aplikatory jodowe stosowane w Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej CM UJ w Krakowie**

Napromieniowanie nowotworu odbywa się w 4 frakcjach, a łączna dawka odpowiada 60 Gy promieniowania kobaltu [19,29-32]. Podawane w piśmiennictwie 5-letnie przeżycie chorych poddanych radioterapii protonowej wynosi 70,3-80,85% [19,30,32,33]. Do powikłań radioterapii protonowej należą: rubeoza tęczówki, jaskra neowaskularna, zaćma, zespół suchego oka, neuropatia, makulopatia, waskulopatia popromienna, neowaskularyzacja w siatkówce i ubytek pola widzenia (ryc. 5, 6) [29,31,32,34].

Termoterapia przezręczniczna (TTT) laserem diodowym polega na zastosowaniu energii cieplnej i wywołaniu hipertermii (nie koagulacji) w tkance nowotworu [35]. Zastosowanie lasera diodowego o długości fali 810 nm z długim czasem ekspozycji (każda po ok. 60 s), dużą średnicą ogniska oraz względnie małą energią, ma na celu zniszczenie nowotworu. Mechanizm działania hipertermii polega na:

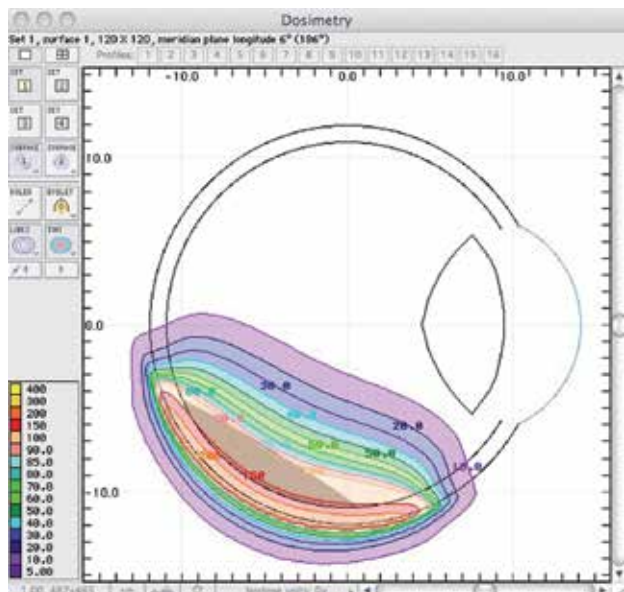
- unieszkodliwieniu enzymów komórkowych używanych do naprawy uszkodzeń popromiennych,
- bezpośrednim uszkodzeniu komórki przez ciepło,
- bezpośrednim uszkodzeniu naczyń krwionośnych [36].

Tkanka guza jest ogrzewana do temperatury 45-60°C, co wywołuje martwicę nowotworu sięgającą 3-4 mm [11,20]. Zastosowanie wyłącznie TTT zwiększa

jednak częstość występowania miejscowych nawrotów [3,37]. Dlatego obecnie metodę tę stosuje się w skojarzeniu z brachyterapią (tzw. metoda kanapki) u chorych na czerniaki umiejscowione w pobliżu tarczy nerwu wzrokowego i plamki [3,11,20,37,38]. Powikłaniami obserwowanymi po leczeniu TTT są: mroczek w polu widzenia, wybroczyny, zamknięcie naczyń krwionośnych, trakcje siatkówki, obrzęk plamki, obrzęk nerwu wzrokowego, neowaskularyzacja siatkówki i tarczy nerwu wzrokowego [37,39].



**Rycina 3.** Po stronie lewej – zaznaczenie cienia podstawy guza na twardówce. Po stronie prawej – nasycie aplikatora. (Według: Schachat AP. Retina, Volume One. Mosby 39-47:717-806)



**Rycina 4. Przykład rozkładu izodoz promieniowania (materiał własny)**

Kolejną metodą leczenia chorych na czerniaka naczyniówki jest chirurgiczne wycięcie ogniska nowotworu z marginesem zdrowej naczyniówki pod niepełnościennym płatkim twardówki (egzoresekcja) [40-43]. Wskazania do zastosowania takiego postępowania występują u chorych, u których guz jest zbyt wysoki do napromieniania lub średnica jego podstawy jest mniejsza niż 16 mm [44]. U części z nich wycięcie chirurgiczne kojarzy się z uzupełniającą brachyterapią [3,40]. Do powikłań takiego leczenia należą: wznowa



**Rycina 5. Stanowisko radioterapii protonowej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie przy Instytucie Fizyki Jądrowej im. H. Niewodniczańskiego PAN w Krakowie**

nowotworu, odwarstwienie siatkówki, krwotok do ciała szklistego, makulopatia, retinopatia, zaćma, zanik gałki ocznej [40,42].

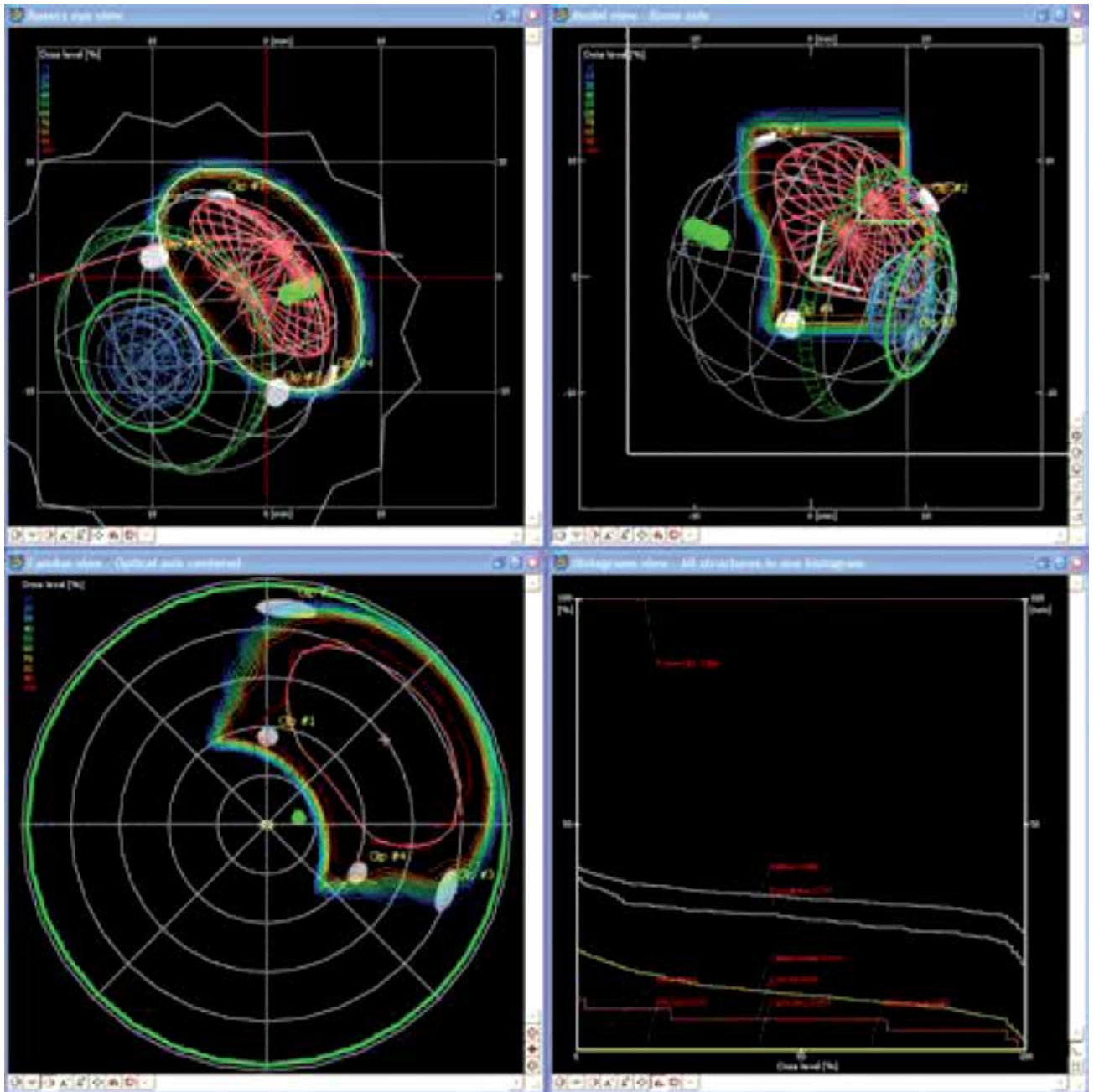
W ostatnich latach zaczęto podejmować próby endoresekcji czerniaka naczyniówki. Jest to alternatywna metoda leczenia wykorzystywana głównie u chorych z guzami położonymi w pobliżu tarczy nerwu wzrokowego oraz plamki [45-48]. Aby zmniejszyć prawdopodobieństwo rozsiewu nowotworu podczas zabiegu, endoresekcję poprzedza się radioterapią [45,47]. Nie wykonuje się endoresekcji, jeśli podstawa guza przekracza 10-15 mm lub zajęta jest ponad 1/3 obwodu tarczy nerwu wzrokowego [47,49].

Wyłuszczenie gałki ocznej było dawniej złotym standardem postępowania u chorych na czerniaka błony naczyniowej. Obecnie gałkę oczną usuwa się jedynie u wybranych chorych z guzami dużymi lub średniej wielkości [3,7,20].

Wyopatroszenie oczodołu jest wskazane u chorych z rozległym naciekiem zewnątrzgałkowym lub nawrotem czerniaka w obrębie oczodołu po wyłuszczeniu gałki ocznej. Obecnie zabieg ten wykonuje się bardzo rzadko [3].

Każdy chory po przebytych leczeniu z powodu czerniaka naczyniówki wymaga stałych kontroli, mających na celu wczesne wykrycie przerzutów nowotworu do narządów odległych. Wykorzystuje się w tym celu badania obrazujące narządy (RTG/TK klatki piersiowej, USG/TK jamy brzusznej) oraz badania oceniające czynność wątroby (aktywność AspAT, AlAT, LDH).

Przedstawione metody leczenia miejscowego powodują zniszczenie czerniaka u ponad 90% chorych. Nie wpływają jednak na przerzuty odległe, które mogły powstać przed rozpoczęciem leczenia miejscowego. Nie ma skutecznych metod leczenia chorych z przerzutami odległymi. Przerzuty te pojawiają się u 19-64% chorych na czerniaka błony naczyniowej [50-54]. Do rozsiewu nowotworu dochodzi drogą krwi [55]. Od chwili rozpoczęcia leczenia do czasu ujawnienia się przerzutów odległych upływają zwykle 34-43 miesiące, niekiedy jednak są one rozpoznawane dopiero po 15-20, a nawet 40 latach od usunięcia oka wraz z nowotworem [3,55]. Metaanaliza opublikowanych dotąd wyników badań wykazała, że 5-letnia śmiertelność wśród chorych na czerniaki naczyniówki osiągające duże rozmiary wynosi 26-53%, czerniaki średniej wielkości 30-32%, a czerniaki niewielkie 6-16% [3,17,54,56]. Dlatego ważne jest rozpoznanie czerniaka, zanim osiągnie on duże rozmiary i przed powstaniem jego przerzutów odległych.



Rycina 6. Symulacja rozkładu izodoz promieniowania w radioterapii protonowej (materiał własny)

## Piśmiennictwo

- 1 Isager P, Ehlers N, Overgaard J. Have choroidal and ciliary body melanomas changed during the period 1955-2000? *Acta Ophthalmol Scand* 2004;82:509-516.
- 2 Richtig E, Langmann G, Mullner K, Smolle J. Ocular melanoma: Epidemiology, clinical presentation and relationship with dysplastic nevi. *Ophthalmologica* 2004;218:111-114.
- 3 American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course. Część 4. Patologia narządu wzroku i guzy wewnątrzgałkowe. Urban & Partner, Wrocław 2005.

- 4 Schachat AP. Retina, Volume One. Mosby, 39-47:717-806.
- 5 Finger PT, Berson A, Dzechter A. Palladium 103 plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1999;106:606-613.
- 6 Finger P, Buffa A, DeBlasio DS, Bosworth JL. Palladium 103 vs Iodine 125 for ophthalmic plaque radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:849-854.
- 7 Nag S, Quivey JM, Earle JD, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of uveal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:544-555.
- 8 Albert DM, Jacobiec FA. Principles and practice of ophthalmology. WB Saunders, Philadelphia 1994;260-261:3209-3233.
- 9 Damato B, Lecuona K. Conservation of eyes with choroidal melanoma by a multimodality approach to treatment. *Ophthalmology* 2004;111:977-983.
- 10 Eskelin S, Kivela T. Mode of presentation and time to treatment of uveal melanoma in Finland. *Br J Ophthalmol* 2002;86:333-338.
- 11 Kreusel KM, Bechrakis N, Riese J, et al. Combined brachytherapy and transpupillary thermotherapy for large choroidal melanoma: tumor regression and early complications. *Graef's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1575-1580.
- 12 Sabrin L, Schiffman JC, Markoe AM, Murray TG. Outcomes of iodine 125 plaque radiotherapy after initial observation of suspected small choroidal melanomas. *Ophthalmology* 2005;112:1777-1783.
- 13 Char DH. Clinical ocular oncology. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997;5:89-170.
- 14 Georgopoulos M, Zehetmayer M, Ruhswurm I, et al. Tumour regression of uveal melanoma after ruthenium 106 brachytherapy or stereotactic radiotherapy with gamma knife or linear accelerator. *Ophthalmologica* 2003;217:315-319.
- 15 Gunduz K, Shields CL, Shields JA, et al. Plaque radiotherapy of uveal melanoma with predominant ciliary body involvement. *Arch Ophthalmol* 1999;117:170-177.
- 16 Krintz AL, Hanson WF, Ibbott GS, Followill DS. A reanalysis of the collaborative ocular melanoma study medium tumor trial eye plaque dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:889-898.
- 17 Seregard S. Long-term survival after ruthenium plaque radiotherapy for uveal melanoma. A meta-analysis of studies including 1,066 patients. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:414-417.
- 18 Shields JA, Shields CL, De Potter P, et al. Plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Int Ophthalmol Clin* 1993;33:129-135.
- 19 Egger E, Schalenbourg A, Zografos L, et al. Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:138-147.
- 20 Kincaid MC. Uveal melanoma. *Cancer Control Journal* 1998;5.
- 21 Deterakis ET, Engstrom RE, Wallace R, Straatsma BR. Iris and anterior chamber angle neovascularization after iodine 125 brachytherapy for uveal melanoma. *Ophthalmology* 2005;112:505-510.
- 22 Pogrzebielski A, Starzycka M, Romanowska-Dixon B i wsp. Analiza powikłań brachyterapii I-125 w czerniakach naczyniówki. *Klinika Oczna* 2005;107:49-53.
- 23 Puusaari I, Heikkinen J, Kivela T. Ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanomas. *Ophthalmology* 2004;111:1768-1777.
- 24 Shields CL, Shields JA, Cater J, et al. Plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1219-1228.
- 25 Summanen P, Immonen I, Kivela T, et al. Radiation related complications after ruthenium plaque radiotherapy of uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 1996;80:732-739.
- 26 Toivonen K, Kivela T. Pigmented episcleral deposits after brachytherapy of uveal melanoma. *Ophthalmology* 2006;113:865-873.
- 27 Char DH, Crawford B, Castro JR, Woodruff KH. Failure choroidal melanoma to respond to helium ion therapy. *Arch Ophthalmol* 1993;101:236-241.
- 28 Goodman DF, Char DH, Crawford B, et al. Uveal melanoma necrosis after helium ion therapy. *Am J Ophthalmol* 1986;101:643-645.
- 29 Gragoudas ES, Lane AM. Uveal melanoma: proton beam irradiation. *Ophthalmol Clin N Am* 2005;18:111-118.
- 30 Kodjikian L, Roy P, Rouberl F, et al. Survival after proton-beam irradiation of uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2004;137:1002-1010.
- 31 Egan KM, Gragoudas ES, Seddon J, et al. The risk of enucleation after proton beam irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology* 1989;96:1377-1383.
- 32 Gragoudas ES, Seddon JM, Egan KM, et al. Long-term results of proton beam irradiated uveal melanomas. *Ophthalmology* 1987;94:349-353.
- 33 Marucci L, Lane AM, Li W, et al. Conservation treatment of the eye: conformal proton reirradiation for recurrent uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1018-1022.
- 34 Park SS, Walsh SM, Gragoudas ES. Visual-field deficits associated with proton beam irradiation for parapapillary choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1996;103:110-116.
- 35 De Potter P, Jamart J. Adjuvant indocyanine green in transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 2003;110:406-413.
- 36 Finger PT, Packer S, Paglione RW, et al. Thermoradiotherapy of choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1989;96:1384-1388.
- 37 Shields CL, Shields JA, Perez N, et al. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases. *Ophthalmology* 2002;109:225-234.
- 38 Oosterhuis JA, Journee-de Korver, JG, Kakebeke-Kemme HM, Bleeker JC. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol* 1995;113:315-321.
- 39 Godfrey D, Waldron RG, Capone AJ. Transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 1999;128:88-93.
- 40 Bechrakis NE, Bornfeld N, Zoller I, Foerster MH. Iodine 125 plaque brachytherapy vs brachytherapy vs transcleral tumor resection in the treatment of large uveal melanomas. *Ophthalmology* 2002;109:1855-1861.
- 41 Char DH, Miller T, Crawford B. Uveal tumor resection. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1213-1219.
- 42 Kivela T, Puusaari I, Damato B. Transscleral resection versus iodine brachytherapy for choroidal malignant melanomas 6 millimeters or more in thickness. *Ophthalmology* 2003;110:2235-2244.
- 43 Romanowska-Dixon B. Leczenie chirurgiczne czerniaka naczyniówki. *Klinika Oczna* 2005;107:635-641.
- 44 Żygulska-Mach H. Nowoczesne leczenie złośliwych czerniaków wewnątrzgałkowych. *Klinika Oczna* 1996;98:61-66.
- 45 Bechrakis NE, Höcht S, Martus P, et al. Endoresection following proton beam irradiation of large uveal melanomas. *Ophthalmology* 2004;101:370-376.
- 46 Damato BE, Wong D, Green F, MacKenzie J. Intrasclear recurrence of uveal melanoma after transretinal endoresection. *Br J Ophthalmol* 2001;85:110.
- 47 Gunduz K, Bechrakis NE. Exoresection and endoresection for uveal melanoma. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2010;17:210-216.
- 48 Karkhanavich MR, Chams H, Amoli FA, et al. Long-term surgical outcome of posterior choroidal melanoma treated by endoresection. *Retina* 2007;27:908-914.
- 49 Damato BE, Groenewald C, McGalliard J, Wong D. Endoresection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 1998;82:213-128.
- 50 COMS report No. 15. Assessment 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.
- 51 Pyrhonen S. The treatment of metastatic uveal melanoma. *Eur J Cancer* 1998;34:27-30.
- 52 Schmittl A, Bechrakis NE, Martus P, et al. Independent prognostic factor for distant metastases and survival in patients with primary uveal melanoma. *Eur J Cancer* 2004;40:2389-2395.
- 53 Shields CL, Shields JA. Clinical features of small choroidal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13:135-141.
- 54 Straatsma BR, Fine SL, Earle JD, et al. Enucleation versus plaque irradiation for choroidal melanoma. *Ophthalmol* 1988;95:1000-1004.
- 55 Skowronek J, Mackiewicz A, Żygulska-Mach H. Czerniak złośliwy. *Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań* 1998.
- 56 Rennie IG. Uveal melanoma: the past, the present and the future. The Ashton lecture. *Eye* 1997;11:255-264.