

(59)

Neuropatia popromienna po brachyterapii czerniaka naczyniówki

Radiation optic neuropathy after the brachytherapy of the uveal melanoma

Iwona Szuścik, Bożena Romanowska-Dixon,
Anna Markiewicz, Arkadiusz Pogrzebielski, Barbara Jakubowska

Z Katedry i Kliniki Okulistyki Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik: dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

Summary: Purpose: The evaluate the frequency of radiation of the optic neuropathy (RON) and its influence on visual acuity in patients with choroidal melanoma treated by brachytherapy.
Material and methods: We analyzed 583 patients with choroidal melanoma, treated with ruthenium (^{106}Ru) or iodine (^{125}I) plaques in Ophthalmology Department of Jagiellonian University, between 1996 and 2004 year. The frequency of RON, its influence on loss of vision, according to a kind of the used isotope, tumor size and location were analyzed. Diagnosis of RON was established on the base of characteristic symptoms in the eye fundus.
Results: The frequency of RON was significantly higher in cases treated by ^{125}I vs ^{106}Ru (14% vs 8,2%, $p=0.0014$), in cases of tumors located in the posterior pole (31,3%, $p=0.012$), and in cases of tumor thickness 3-8 mm (27,5%, $p=0.033$). In most of patients we observed major deterioration of visual acuity.
Conclusions: The radiation of the optic neuropathy was seen often after iodine BT, tumors located in the posterior pole of fundus, with thickness 3-8 mm.

Słowa kluczowe: czerniak naczyniówki, brachyterapia, neuropatia nerwu wzrokowego.
Key words: choroidal melanoma, brachytherapy, optic neuropathy.

Najczęściej stosowaną metodą leczenia czerniaków naczyniówki jest radioterapia, a szczególnie brachyterapia z zastosowaniem izotopu radioaktywnego. Powikłania po leczeniu, takie jak: jaskra, retinopatia, makulopatia, neuropatia, zaćma, często doprowadzają do obniżenia ostrości wzroku, czasami konieczne jest usunięcie gałki ocznej (1).

Obraz kliniczny neuropatii popromiennej (radiation optic neuropathy, RON) jest zróżnicowany od obrzęku tarczy nerwu wzrokowego z wybroczynami, twardymi wysiękami, ogniskami waty, mikroaneuryzmami, do zaniku nerwu wzrokowego w końcowym stadium neuropatii (2, 3). Ostrość wzroku pogarsza się stopniowo aż do braku poczucia światła.

Material i metody

Materiał obejmuje 583 chorych z czerniakiem naczyniówki leczonych brachyterapią w Klinice Okulistyki w Krakowie w latach 1996-2004. Wśród nich było 296 kobiet i 287 mężczyzn. Wiek chorych wahał się od 15 do 98 lat, średnio 55. Czas obserwacji wynosił od 1 roku do 7 lat.

Diagnostykę czerniaka naczyniówki przeprowadzano na podstawie badania wziernikowego, ultrasonografii w prezentacjach A i B, w niektórych przypadkach przeprowadzano również angiografię indocyjaninową, fluoresceinową i tomografię komputerową. Wszyscy chorzy byli kontrolowani 1, 3, 6, 12 miesięcy po leczeniu, a następnie przynajmniej 2 razy w roku. Wykonywano także badania dodatkowe w celu wykrycia ewentualnych przerzutów.

Rozpoznanie neuropatii postawiono na podstawie badania klinicznego (ryc. 1).

W leczeniu czerniaków naczyniówki stosowano brachyterapię z aplikatorem ^{106}Ru u 252 (43%) chorych i ^{125}I u 331 (47%), uzupełnioną u 87 chorych o przezreniczną termoterapię (TTT).

Aplikatory z radioaktywnym ^{106}Ru stosuje się w krakowskiej klinice od 1995 roku. W użyciu są 4 rodzaje różniące się wielkością i kształtem. Dwie okrągłe płytki o średnicy 20 mm i 15,5 mm: jedna z wycięciem na nerw wzrokowy, druga z wcięciem dostosowanym do kształtu rogówki.

Natomiast ^{125}I stosowany jest od 1997 roku. Aplikatory różnią się wielkością, kształtem i ilością ziaren radioaktywnego ^{125}I : pierwsza płytka – duża, o średnicy 20 mm, okrągła, 14 ziaren jodu; druga – mała, o średnicy 16 mm, okrągła, 10 ziaren; trzecia – z wcięciem na nerw wzrokowy, 9 ziaren.

Do obliczenia czasu naświetlania używa się programu komputerowego, w którym określa się wysokość guza i dawkę na szczyt guza. Czas ekspozycji zależy również od aktywności płytki.

Wyniki

U 130 (22,3%) chorych w następstwie zastosowanego leczenia wystąpiła neuropatia popromienna: u 66 (51%) kobiet i 64 (49%) mężczyzn w wieku od 17 do 73 lat. Wielkość guzów (wysokość i największą średnicę podstawy), a także umiejscowienie przedstawia tabela I.

Neuropatia popromienna wystąpiła u 25% chorych z czerniakiem naczyniówki leczonych ^{125}I oraz u 19% chorych leczonych ^{106}Ru (tab. II).

| Charakterystyka kliniczna czerniaka Characteristic | Liczba No | % | IS |
|---|-----------------|----------------------|----------|
| Wysokość / Thickness <=3 mm n=76 >3 <=8 mm n=364 >8 mm n=143 | 12 100 18 | 15,8 27,5 12,6 | P=0,0338 |
| Największa średnica podstawy / Basal diameter >5 <= 16 mm n=486 >16 mm n=97 | 111 19 | 22,8 19,6 | NS |
| Lokalizacja / Location Tylony biegun / Posterior pole n=205 Równik / Equator n=308 W łączności z ciałem rzęskowym Involving ciliary body n=71 | 64 58 8 | 31,3 18,8 11,2 | P=0,012 |

Tab. I. Charakterystyka kliniczna czerniaka naczyniówki.

Tab. I. Characteristic of choroidal melanoma.

| Rodzaj aplikatora Plaque | Liczba No | % |
|-----------------------------|-----------|----|
| ¹⁰⁶ Ru n= 252 | 48 | 19 |
| ¹²⁵ I n= 331 | 82 | 25 |

Tab. II. Częstość występowania neuropatii popromiennej w zależności od rodzaju zastosowanego aplikatora.

Tab. II. The optic neuropathy incidence and the kind of brachytherapy.

| Rodzaj aplikatora Plaque | Dawka / Dose (Gy) | | |
|-----------------------------|-------------------|------------|---------|
| | minimalna | maksymalna | średnio |
| ¹⁰⁶ Ru | 60 | 120 | 94 |
| ¹²⁵ I | 80 | 120 | 102 |

Tab. III. Dawka promieniowania na szczyt guza w oczach z neuropatią popromienną.

Tab. III. Radiation dose to the apex of the tumor in eyes with optic neuropathy.

W leczeniu stosowano dawki na szczyt guza dla ¹⁰⁶Ru od 60 do 120 Gy, średnio 94 Gy; dla ¹²⁵I od 80 do 120 Gy, średnio 102 Gy (tab. III).

Średni czas napromieniowania wynosił dla ¹⁰⁶Ru 116 godzin, a dla ¹²⁵I 66 godzin (tab. IV).

U chorych, u których rozwinęła się po leczeniu neuropatia popromienna, wystąpiły także inne powikłania, takie jak: zaćma, retinopatia czy jaskra (tab. V).

| Rodzaj aplikatora Plaque | Czas napromieniowania / Duration (h) | | |
|-----------------------------|--------------------------------------|------------|--------|
| | minimalny | maksymalny | średni |
| ¹⁰⁶ Ru | 21 | 291 | 116 |
| ¹²⁵ I | 24 | 213 | 66 |

Tab. IV. Czas napromieniowania czerniaka naczyniówki w godzinach (h) w oczach z neuropatią popromienną.

Tab. IV. Duration of brachytherapy in eyes with optic neuropathy.

| Rodzaj aplikatora Plaque | Rodzaj powikłania Complications | | |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| | Zaćma Cataract No (%) | Retinopatia Retinopathy No (%) | Jaskra Glaucoma No (%) |
| ¹⁰⁶ Ru n=48 | 19 (39,5) | 35 (73) | 1 (2) |
| ¹²⁵ I n=82 | 46 (56) | 66 (80) | 12 (14,6) |

Tab. V. Inne powikłania w grupie chorych z neuropatią popromienną.

Tab. V. Other complications in patients with optic neuropathy.

| Ostrość wzroku przed leczeniem Visual acuity before the treatment n=130 | Rodzaj aplikatora Plaque | | | |
|---|-----------------------------|--------|------------------|--------|
| | ¹⁰⁶ Ru | No (%) | ¹²⁵ I | No (%) |
| 1,0-0,5 | 22 | (17) | 34 | (26) |
| 0,4-0,1 | 10 | (7,7) | 22 | (17) |
| >0,1 – liczenie palców | 16 | (12,3) | 26 | (20) |

Tab. VI. Ostrość wzroku przed leczeniem.

Tab. VI. Visual acuity before the treatment.

| Ostrość wzroku po leczeniu Visual acuity after the treatment n=130 | Rodzaj aplikatora Plaque | | | |
|--|-----------------------------|--------|------------------|--------|
| | ¹⁰⁶ Ru | No (%) | ¹²⁵ I | No (%) |
| 1,0-0,5 | 4 | (3) | 2 | (1,5) |
| 0,4-0,1 | 7 | (5,4) | 17 | (13) |
| >0,1 – liczenie palców | 37 | (28,5) | 63 | (48,5) |

Tab. VII. Ostrość wzroku po leczeniu.

Tab. VII. Visual acuity after the treatment.

Przed leczeniem 43% chorych miało ostrość wzroku lepszą niż 0,5, a 32% chorych poniżej 0,1 (tab. VI).

W obserwacji 7-letniej po leczeniu u 77% chorych ostrość wzroku obniżyła się do wartości 0,1 i mniej. Tylko u 4,5% ostrość wzroku pozostała w granicach 0,5 i więcej (tab. VII).

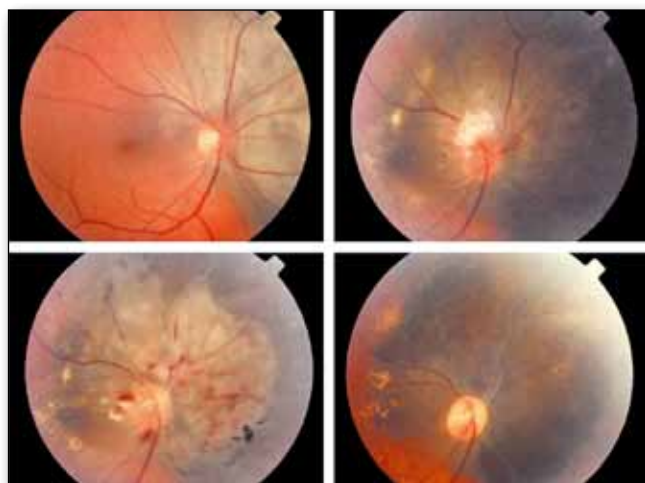
Analiza statystyczna materiału wykazała zależność pomiędzy wystąpieniem neuropatii popromiennej nerwu wzrokowego a wysokością i lokalizacją guza.

Częściej neuropatia popromienna wystąpiła u chorych leczonych aplikatorem ¹²⁵I.

Podsumowując, neuropatię popromienną nerwu wzrokowego częściej stwierdzano po brachyterapii ¹²⁵I, w guzach o grubości 3-8 mm, zlokalizowanych w tylnym biegunie.

Omówienie

Mechanizmy uszkodzenia popromiennego tkanek nie są do końca poznane. Poza bezpośrednim wpływem promieniowania na tkanki, najbardziej istotne wydaje się uszkodzenie naczyń, a szczególnie komórek śródbłonka. W uszkodzeniu popromiennym nerwu wzrokowego dochodzi do przerwania bariery



Ryc. 1. Zdjęcie dna oka kobiety 45-letniej, leczonej brachyterapią ^{125}I , z czerniakiem naczyniówki umiejscowionym w tylnym biegunie. W lewym górnym rogu: czerniak naczyniówki przed leczeniem. W prawym górnym rogu: 14 miesięcy po leczeniu – obrzęk tarczy nerwu II, ogniska waciaste, wybroczyny. W lewym dolnym rogu: 16 miesięcy po leczeniu – obrzęk tarczy nerwu II, ogniska waciaste, wybroczyny, zobliterowane naczynia. W prawym dolnym rogu: 19 miesięcy po leczeniu – błąda, zanikowa tarcza nerwu II, zobliterowane naczynia.

Fig. 1. 45 years old women treated by ^{125}I brachytherapy, with choroidal melanoma in posterior pole. Top left: before treatment, top right: 14 months after treatment, swelling of the optic disc, cotton wools, peripapillary hemorrhage, down left: 16 months after treatment, swelling of the optic disc, cotton wools, hemorrhage, down right: 19 months after treatment pallor, atrophic optic disc.

krę-w-nerw, co może być widoczne w badaniu radiologicznym (MR) (4).

Neuropatia popromienna nerwu wzrokowego jest ciężkim powikłaniem po brachyterapii czerniaka naczyniówki, często prowadzącym do znacznego obniżenia ostrości wzroku, a czasem do całkowitej ślepoty (3). U naszych chorych z czerniakiem naczyniówki pogorszenie ostrości wzroku po brachyterapii ^{106}Ru i ^{125}I wystąpiło u 77%, co spowodowane było także innymi powikłaniami popromiennymi.

Neuropatia popromienna pojawiła się u 22% chorych. W materiale obejmującym guzy duże w obserwacji 3-letniej Puusaari i wsp. zaobserwowali neuropatię u 39% chorych. Stwierdzili, że ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju neuropatii jest lokalizacja przy tarczy nerwu wzrokowego, a także zajęcie ciała rzęskowego (1). W naszym materiale nie stwierdziliśmy istotnych zależności pomiędzy wystąpieniem RON a umiejscowieniem guzów w ciele rzęskowym, ale grupa guzów w tej lokalizacji była znacznie mniejsza. Neuropatia popromienna u naszych chorych istotnie częściej wystąpiła w guzach o wysokości 3-8 mm.

Ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju neuropatii jest umiejscowienie guza w tylnym biegunie gałki ocznej. W naszym

materiale neuropatia wystąpiła aż u 31% chorych z czerniakiem zlokalizowanym w tylnym biegunie. De Potter i wsp. obserwowali neuropatię po brachyterapii czerniaków zajmujących plamkę w 52%, a Gunduz i wsp. – w 12% (5, 6). Prawdopodobieństwo pojawienia się tego powikłania Gunduz i wsp. ocenili na 13% w ciągu 5 lat i 22% w ciągu 10 lat, Lommatzsch i wsp. – odpowiednio na 23% i 53% po brachyterapii ^{106}Ru (7).

Rouberol i wsp. rozpoznali neuropatię popromienną u 8,5% chorych napromieniowanych ^{106}Ru w 15-letniej obserwacji (8). Powszechnie wiadomo, że częściej powikłania popromienne pojawiają się po brachyterapii z zastosowaniem ^{125}I niż po tej, w której zastosowano ^{106}Ru . Podobnie w naszym materiale częściej stwierdziliśmy neuropatię popromienną po ^{125}I (25%) niż po ^{106}Ru (19%).

Należy spodziewać się, że liczba powikłań popromiennych, w tym neuropatii, będzie wzrastała w dłuższym czasie obserwacji.

PIŚMIENICTWO:

1. Puusaari I., Heikkonen J., Kivela T.: Ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanomas. *Ophthalmology*, 2004, 111, 1768-1777.
2. Brown G.C., Shields J.A., Sanborn G., Augsburger J.J., Savino P. J., Schatz N. J.: *Radiation optic neuropathy*. *Ophthalmology*, 1982, 89, 1489-1493.
3. Damato B. E.: *Ocular tumours: diagnosis and treatment*. Butterworth Heinemann, 2000.
4. Levin L.A., Graugoudas E.S., Lessell S.: *Endothelial cell loss in irradiated optic nerves*. *Ophthalmology*, 2000, 107, 370-374.
5. De Potter P., Shields C.L., Shields J.A., Cater J.R., Brady L.W.: *Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma*. *Arch. Ophthalmol.*, 1996, 114, 1357-1365.
6. Gunduz K., Shields C.L., Shields J.A., Cater J., Freire J.E., Brady L.W.: *Radiation complications and tumor control after plaque radiotherapy of choroidal melanoma with macular involvement*. *Am J. Ophthalmol.*, 1999, 127, 579-589.
7. Lommatzsch P.K., Alberti W., Lommatzsch R., Rohrwacher F.: *Radiation effects on the optic nerve observed after brachytherapy of choroidal melanomas with $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ plaque*. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1994, 232, 482-487.
8. Rouberol F., Roy P., Kodjikian L., Gerard J.P., Jean-Louis B., Grange J.D.: *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.

Praca wpłynęła do Redakcji 15.01.2005 r. (703).
Zakwalifikowano do druku 19.07.2006 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

lek. med. Iwona Szuścik
Katedra i Klinika Okulistyki CM UJ Kraków
ul. Kopernika 38, 31-501 Kraków