

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Неврология лица / Под ред. В. А. Карлова. — М., 1991.
2. Штульман Д. Р., Левин О. С. Справочник практического врача по неврологии. — М., 1999.
3. Brashear A., Siemers E. // J. Neuro-Oncol. — 1997. — Vol. 34, N 2. — P. 163—167.
4. Bygrave H., Geh J., Jani Y. et al // Clin. Oncol. — 1998. — Vol. 10, N 5. — P. 334—336.
5. Cancer: Principles and Practice of Oncology. — 4-th ed. / Eds V. DeVita, S. Hellman, S. Rosenberg — Philadelphia, 1993. — P. 2352—2353.
6. Milano G., Etienne M., Pierrefite V. et al. // Br. J. Cancer. — 1999. — Vol. 79, N 3—4. — P. 627—630.
7. Morrison G., Bastian A., Dela-Rosa T. et al. // Oncol—Nurs—Forum. — 1997. — Vol. 24, N 1. — P. 83—88.
8. Romero J., Valera J., Gallero J. et al. // Oncologia—Spain. — 1998. — Vol. 21, N 4. — P. 67—70.
9. Shehata N., Pater A., Tang S. // Cancer Invest. — 1999. — Vol. 17, N 3. — P. 201—205.
10. Takimoto C., Lu Z., Zhang R. et al. // Clin. Canc. Res. — 1996. — N 2/3. — P. 477—481.
11. The chemotherapy source book. — 2—d ed. / Ed. M. Perry. — Philadelphia, 1998. — P. 747—752.
12. Wadler S., Atkins M., Kapr D. et al. // Cancer J. Sci. Am. — 1998. — N 4/4. — P. 261—268.
13. Weh H., Zschaber R., Braumann D. et al. // Oncologie. — 1998. — Vol. 21, N 5. — P. 403—407.

Поступила 31.01.2001 / Submitted 31.01.2001

© Коллектив авторов, 2001
УДК 617.7-006.04-033.2-08

И. В. Поддубная, Е. Е. Гришина, З. П. Михина, З. Л. Стенько

СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАЗНЫХ ВИДОВ ЛЕЧЕНИЯ ХОРИОИДАЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ

Кафедра онкологии РМАПО, НИИ клинической онкологии
Московская офтальмологическая клиническая больница

В настоящее время отмечается рост метастатического поражения органа зрения, что, по-видимому, связано с увеличением продолжительности жизни онкологических больных [1]. Чаще всего в глаз метастазирует рак молочной железы [2]. Преимущественно поражается задний отдел сосудистой оболочки глаза — хориоидея [3]. Метастаз в глаз проявляется снижением в той или иной степени остроты зрения пораженного глаза, дефектами поля зрения. При раке молочной железы в 30% случаев наблюдаются двусторонние внутриглазные метастазы. Быстрорастущая метастатическая опухоль может привести к слепоте. Задача лечения — добиться стойкой регрессии метастатической опухоли и улучшить остроту зрения пораженного глаза.

Мы провели сравнение результатов различных видов лечения внутриглазных метастазов.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения с сентября 1984 г. по сентябрь 1999 г. 86 больных, или 105 случаев метастатического поражения глаз (19 больных имели двусторонние метастазы): мужчин было — 10, женщины — 75 в возрасте от 18 до 72 лет (медиана 46 лет). Первичные опухоли были представлены раком молочной железы — 69, раком легкого — 9, хориокарциномой яичка — 2, раком щитовидной железы — 2, раком желудка — 1, раком толстой кишки — 1, хондросаркомой бедра — 1, невыявленным очагом — 1.

Одновременно с метастатическим поражением глаза у 50 больных были выявлены метастазы в другие органы (см. рисунок). Внутриглазной метастаз был первым проявлением генерализации опухолевого процесса у 23 больных, у остальных 13 больных метастазы в других органах были в стадии ремиссии, а поражение глаза выявлено через 4—27 мес (медиана 4 мес) с момента диагностики других метастазов.

I.V.Poddubnaya, E.E.Grishina, Z.P.Mikhina, Z.L.Stenko

EFFICACY OF DIFFERENT MODALITIES OF TREATMENT FOR CHOROIDAL METASTASES

Chair of Oncology, Russian Academy of Post-Graduate
Education; Institute of Clinical Oncology; Moscow
Ophthalmology Clinical Hospital

There was a rise in frequency of metastatic involvement of eyes over the last years which might be due to increasing life span of cancer patients [1]. Breast cancer accounts for majority of eye metastases [2]. Chorioidea, posterior vascular tunic of the eye, is the commonest metastasis location [3]. Eye metastases manifest themselves as reduction in vision of the affected eye, visual field defects. Double intraocular metastases are encountered in 30% of breast cancer cases. The rapidly growing metastatic tumor may cause blindness. The treatment goal is to achieve stable regression of the metastatic tumor and amelioration of vision of the affected eye.

We compared results of different treatments for intraocular metastases.

Materials and Methods. Treatment outcomes were analyzed in 86 patients with 105 metastatic tumors of eyes (19 patients had double metastases) managed during September 1984 to September 1999. 10 patients were males and 75 were females, patients' age was 18 to 72 years (median 46 years). The patients' primaries were breast cancer (69), lung cancer (9), testicle choriocarcinoma (2), thyroid cancer (2), gastric cancer (1), colonic cancer (1), femoral chondrosarcoma (1), 1 metastasis was from unknown origin.

Besides eye metastases 50 patients had metastases to other sites (see the figure). Intraocular metastasis was the first evidence of disease generalization in 23 patients, the remaining 13 patients had metastases to other sites in remission and presented with eye involvement at 4 to 27 months (median 4 months) from diagnosis of other metastases.

Time of follow-up after treatment was 1 to 35 months (mean 8.5 months, median 8 months).

Treatment was considered effective if complete response (CR) or partial response (PR) and preservation or amelioration of vision were achieved, no response (NR) was recorded in cases with tumor size unchanged or continuing

Срок наблюдения за больными после окончания лечения составил 1—35 мес (в среднем 8,5 мес, медиана 8 мес).

Лечение было оценено как эффективное в случаях полной (ПР) или частичной регрессии (ЧР) опухоли при сохранении или улучшении остроты зрения и неэффективное (без эффекта) в случаях отсутствия изменений размеров опухоли и ее роста, что сопровождалось дальнейшим снижением остроты зрения. Снижение зрительных функций было также связано с развитием лучевых осложнений.

Химиотерапию получили 25 больных (28 глаз), лучевая терапия проведена 32 больным (39 глаз) и комбинированное химиолучевое лечение — 29 больным (38 глаз). В группы больных, получивших разные виды лечения, вошло равное количество пациентов одинаковых возрастных групп. Лекарственную терапию получили больные в возрасте от 22 до 66 лет (медиана 49 лет, средний возраст 48,3 года), лучевую терапию — больные от 28 до 72 лет (медиана 50 лет, средний возраст 50,7 года) и комбинированное лечение — больные от 18 лет до 71 года (медиана 48 лет, средний возраст 44,7 года). Статистически достоверных различий в показателях исходной остроты зрения пораженного глаза у больных, получивших разные виды лечения, не выявлено: исходная острота зрения определена выше 0,3 у 64% больных, которым была назначена лекарственная терапия, у 51% больных, которым провели лучевую терапию внутриглазных метастазов, и 60% больных, получавших комбинированное лечение. Мы не обнаружили достоверных различий в исходной величине метастатической опухоли хориоидеи во всех трех группах больных. Малые метастатические опухоли (проминенция не более 2,5 мм, диаметр не более 11 мм) мы диагностировали до начала лечения в группе больных, получивших химиотерапию, в 46,4% случаев, а лучевую и комбинированную терапию — соответственно в 36,4 и 32,8% случаев.

Основным видом лекарственного лечения была полихимиотерапия. Она проводилась в разные годы, в разных лечебных учреждениях по различным методикам. В зависимости от характера первичной опухоли использовались стандартные схемы, в частности при раке молочной железы применялись антрациклинодерживающие режимы, а при мелкоклееточном раке легкого — схемы с включением цисплатина. Количество проведенных циклов варьировало в широких пределах и зависело от эффективности, которая оценивалась по влиянию на основные метастатические проявления.

Дистанционную лучевую терапию метастатических опухолей органа зрения как самостоятельный метод лечения или в комбинации с химиотерапией осуществляли в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН 57 больным по следующей методике: облучение проводили ежедневно 5 раз в неделю на гамма-аппаратах («Агат», «Рокус») или линейном ускорителе фотонным пучком энергией 6 МэВ. Разовая доза колебалась от 2 до 2,6 Гр, суммарная очаговая доза — от 26 до 60 Гр, ВДФ — от 44 до 102 ед., что составило по изодозе 26—62 Гр.

При лечении больных с односторонними или двусторонними внутриглазными метастазами, а также при сочетании с метастазами в головной мозг была использована разработанная в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН система защиты переднего отрезка глаза, позволяющая снизить лучевую нагрузку на оптические среды глаза до 10—30% от суммарной очаговой дозы.

Дистанционная гамма-терапия внутриглазных метастазов без защиты переднего отрезка глаза была проведена в различных клиниках Москвы 4 больным.

Хориоретинальный рубец как следствие полной резорбции опухоли формировался не ранее 3 мес после окончания облучения, поэтому эффективность терапии мы оценивали во время лечения, в первые 3 мес и в различные сроки свыше 3 мес после окончания лечения.

Периодичность наблюдений за больными представлена в табл. 1.

Большинство больных (67,2%) были многократно осмотрены в первые 6 мес после лечения.

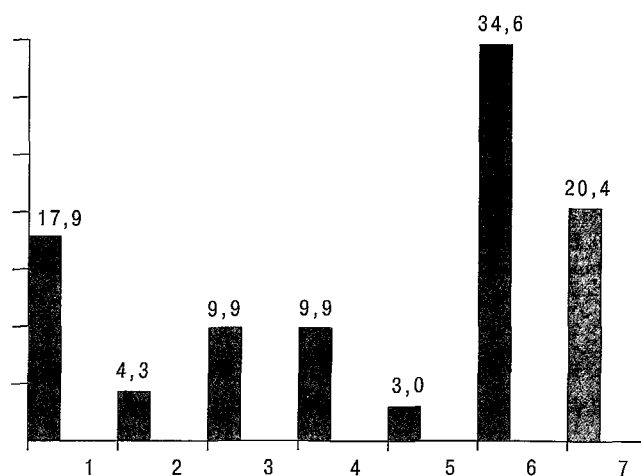


Рисунок. Сочетание метастатического поражения различных органов с внутриглазными метастазами.

1 — метастазы в легкие, 2 — метастазы в печень, 3 — метастазы в головной мозг и/или кости черепа, 4 — метастазы в кости скелета (кроме костей черепа), 5 — метастазы в лимфоузлы или кожу, или мягкие ткани, 6 — множественные метастазы, 7 — поражение других органов не выявлено.

Figure Other metastasis sites in patients with intraocular metastases.

1, lung; 2, liver; 3, brain and/or cranial bones; 4, bones (other than cranial); 5, lymph node or skin or soft-tissue; 6, several sites; 7, no other metastasis sites.

tumor growth and further deterioration of vision acuity. The impairment of vision function was also related to radiation injury.

Chemotherapy was given to 25 patients (28 eyes), radiotherapy was performed in 32 patients (39 eyes), combined chemoradiotherapy was given to 29 patients (38 eyes). The patient groups were well-balanced with respect to group size and patient age. Patient age was 22 to 66 years (median 49 years, mean 48.3 years) in chemotherapy group, 28 to 72 years (median 50 years, mean 50.7 years) in radiotherapy group and 18 to 71 years (median 48 years, mean 44.7 years) in combined modality group. There were no statistically significant differences in baseline vision acuity between the groups, cf. 0.3 in 64% of patients receiving chemotherapy, in 51% of patients receiving radiotherapy and in 60% of patients receiving combined modality treatment. There were no significant differences in size of choroidal metastases between the study groups either. Small metastatic tumors (prominence not more than 2.5 mm, diameter not more than 11 mm) was detected at baseline in 46.4% of patients from chemotherapy group and in 36.4% and 32.8% in radiotherapy and combined modality treatment groups, respectively.

Polychemotherapy was the principal treatment modality. It was performed in different time, at different health hospitals, by different schedules. Standard schedules with respect to the primary tumor were used, e.g. anthracycline therapy for breast cancer, cisplatin schedules for small-cell lung carcinoma. The number of cycles varied greatly and depended upon response of main metastatic disease.

Таблица 1

Периодичность динамических наблюдений / Follow-up time schedule

Количество осмотров	Срок наблюдения после окончания лечения, мес						
	1	2—3	4—6	7—9	10—12	13—15	более 15
180	24	70	27	16	15	17	11
No. of examinations	1	2-3	4-6	7-9	10-12	13-15	more than 15
Time of follow-up (months)							

Table 1

Таблица 2

Table 2

Сравнение результатов различных видов лечения внутриглазных метастазов в первые 3 месяца
Comparison of eye metastasis treatment outcomes within 3 months after therapy

Вид лечения	Число больных	Число глаз	Результат лечения			
			общая эффективность	ПР	ЧР	без эффекта
Химиотерапия Chemotherapy	25	28	19 (67,9%)	11 (39,3%)	8 (28,6%)	9 (32,1%)
Лучевая терапия Radiotherapy	32	39	37 (94,9%)	6 (15,4%)	31 (79,5%)	2 (5,1%)
Химиолучевое лечение Chemoradiotherapy	29	38	30 (79,0%)	9 (23,7%)	21 (55,3%)	8 (21,1%)
Treatment modality	No. of patients	No. of eyes	Objective response	CR	PR	No response
			Treatment outcomes			

Более 3 мес мы наблюдали 52 (60,5%) из 86 больных. Остальные больные выбыли из-под нашего наблюдения по разным причинам: 10 человек уехали из Москвы и связь с ними была утеряна. Особо следует выделить 24 пациента, которые не приходили на прием к офтальмологу из-за ухудшения общего состояния: продолжительность жизни этих больных составила 2—5 мес после окончания лечения.

Результаты и обсуждение. В первые 3 мес после окончания химиотерапии общая эффективность (ПР и ЧР опухоли) составила 67,9%, при этом в 39,2% случаев была отмечена ПР внутриглазного метастаза.

Общая эффективность лучевой терапии в первые 3 мес наблюдения составила 94,9%, однако ПР достигнута только в 15,4% случаев, при комбинированном лечении общая эффективность была несколько ниже 79,0%, за ПР достигнута в 23,7% случаев. Необходимо отметить, что различия в эффективности лучевого и комбинированного лечения статистически недостоверны (табл. 2).

При наблюдении более 3 мес мы отметили, что эффективность химиотерапии значительно снизилась, так как у 7 из 8 больных с ПР метастаза в различные сроки (от 3 до 13 мес) после окончания лечения на фоне появления новых метастазов в других органах возник рецидив внутриглазной опухоли в рубце. Из оставшихся под наблюдением более 3 мес 14 (17 глаз) больных, получивших химиотерапию, ПР метастаза отмечена лишь в 23,5% случаев.

Напротив, лучевая и комбинированная терапия обладала свойством стойкого или нарастающего отсроченного эффекта. При наблюдении более 3 мес (в среднем 5 мес) нами отмечена возможность увеличения числа ПР до 84,2% при лучевой и 82,7% при химиолучевой терапии (табл. 3).

Лучевые реакции в процессе облучения и в первые 3 мес после окончания лечения (в виде кератопатии) отмечены у 17,5% больных при облучении в дозах более 50 Гр и/или без защиты переднего отрезка глаза. Ранние лучевые реакции длились 4—6 нед и прошли бесследно у 9 из 11 больных после назначения соответствующего медикаментозного лечения (витаминных и дезинфицирующих капель). Стойкая кератопатия развилась у двух больных.

Поздние осложнения в сроки от 6—18 мес с момента окончания лечения отмечены у 7 (18,9%) из 37 больных в виде: тяжелой стойкой кератопатии — 4, катаракты — 3, ретинопатии

At the N.N.Blokhin CRC distant radiotherapy for metastatic eye tumors alone or in combination with chemotherapy was given to 57 patients and consisted of daily irradiation, 5 days a week, using a gamma apparatus (Agat, Rocus) and/or a photon beam linear accelerator (6 MeV). Single doses varied from 2 to 2.6 Gy, total tumor dose was 26 to 60 Gy, photon dose was 44 to 102 units or 26 to 62 Gy by isoeffect.

A special anterior eye protection system developed at the N.N.Blokhin CRC was used to reduce the eye radiation exposure by 10% to 30% of the total tumor dose.

Distant gamma-therapy for intraoptical metastases without anterior eye protection was given to 4 patients at other Moscow hospitals.

Chorioretinal cicatrix was formed as a result of complete tumor resorption at least 3 months following irradiation completion, therefore response to therapy was assessed on therapy, within 3 month from therapy completion and at different times after 3 months from therapy completion.

Table 1 presents time schedule of the follow-up.

Most patients underwent several examinations within 6 months following treatment.

52 (60.5%) of 86 patients were followed-up for more than 3 months. The remaining patients were lost to follow-up by different reasons including 10 patients who left from Moscow and could not be contacted. 24 patients did not visit the doctor due to deterioration of their general condition, their life time being 2 to 5 months after treatment.

Results and Discussion. Objective response (CR and PR) to chemotherapy at 3 months following treatment was 67.9%, CR being achieved in 39.2% of cases.

Objective response to radiotherapy within 3 months from treatment was 94.9% though CR was achieved in 15.4% only.

Combined modality treatment resulted in a 79.0% objective response with a 23.7% CR. The difference between response rates for radiation and combined modality treatments was not statistically significant (table 2).

Examination of patients at more than 3 month following treatment discovered a considerable reduction in the response to chemotherapy: 7 of 8 complete responders presented with recurrence of intraocular tumor and new metastases in other sites at 3 to 13 months following treatment. For the 14 cases (17 eyes) from the chemotherapy group remaining under follow-up for more than 3 months CR was reported in 23.5%.

In contrast, radiotherapy and combined modality treatment resulted in stable or increasing effect. A follow-up for more than

Таблица 3

Table 3

Частота ПР (в %) хориоидальных метастазов в разные сроки наблюдения после окончания лечения
Percentage of CR of choroidal metastases at different follow-up terms

Срок наблюдения, мес	Вид лечения		
	химиотерапия	лучевая терапия	комбинированное лечение
Первые 3 / First 3	39,3	15,4	23,7
Свыше 3 / More than 3	23,5	84,2	82,8
Months of follow-up	chemotherapy	radiotherapy	chemoradiotherapy
	Treatment modalities		

— 3 и неоваскулярной глаукомы — 2. Сочетание нескольких осложнений имелось у 4 больных: кератопатии, ретинопатии и глаукомы — 1; ретинопатии и глаукомы — 1; кератопатии и катаракты — 2 больных. Детальный анализ поздних лучевых осложнений показал, что кератопатия и катаракта возникали в сроки от 6 до 18 мес после облучения в случаях подведения доз более 50 Гр, при первичном облучении или повторных курсах лучевой терапии, а также при облучении метастазов без защиты передних отрезков глаз.

Всего без защиты переднего отрезка глаза лучевую терапию провели 4 больным, во всех случаях возникла кератопатия, а в двух случаях — катаракта. При облучении с защитой переднего отрезка глаза катаракта возникла лишь в 1 (1,3%) из 77 наблюдений, при этом доза ионизирующего излучения была свыше 50 Гр. Осложнения в виде ретинопатии и глаукомы определялись в основном высокими суммарными очаговыми дозами.

Удалось улучшить или сохранить высокую остроту зрения (выше 0,3 — острота зрения, при которой возможно чтение): в результате химиотерапии 12 глаз (70,5%), после лучевой терапии 14 глаз (73,6%), комбинированного лечения 20 глаз (71,4%). Большой процент случаев высокой остроты зрения у больных, получивших химиотерапию, можно объяснить тем фактом, что при первых признаках рецидива опухоли мы, не дожидаясь снижения остроты зрения пораженного глаза, дополнительно проводили лучевую терапию хориоидального метастаза.

Вывод. Лучевая терапия — высокоэффективный метод лечения внутриглазных метастазов, который в 80% случаев позволяет добиться ПР опухоли и в 70% случаев сохранить остроту зрения выше 0,3. Лекарственная терапия, обусловленная метастатическим поражением других органов, даже в случаях ПР метастаза в хориоидею должна дополняться локальной лучевой терапией глаза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Eliassi-Rad B., Albert D. M., Green W. R. //Br. J. Ophthalmol. - 1996. - Vol. 80, N 2. - P. 125-128.
2. Merrill C. F., Kaufman D. I., Dimitrov N. V. //Cancer (Philad.). - 1991. - Vol. 68. - P. 623-627.
3. Shields C. L., Shields J. A., Cross N. E. et al. //Ophthalmology. - 1997. - Vol. 104, N 8. - P. 1265-1276.

3 months (mean 5 months) discovered a rise in CR to 84.2% for radiotherapy and to 82.7% for chemoradiotherapy (table 3).

Radiation reactions during irradiation and within the first 3 months following treatment (as keratopathy) were reported in 17.5% of patients receiving more than 50 Gy and/or having no eye protection. Early radiation reactions lasted for 4 to 6 weeks and disappeared completely in 9 of 11 patients after appropriate treatment (vitamin and disinfectant drops). 2 patients presented with persistent keratopathy.

Late complications at 6 to 18 months following treatment were detected in 7 (18.9%) of 37 patients as severe persistent keratopathy (4), cataract (3), retinopathy (3), neovascular glaucoma (2). Combination of several lesions was found in 4 cases including 1 with keratopathy, retinopathy and glaucoma, 1 with retinopathy and glaucoma, 2 with keratopathy and cataract. Detailed analysis of late radiation damage demonstrated that keratopathy and cataract developed at 6 to 18 months following treatment in patients receiving more than 50 Gy at first irradiation or repeated irradiation cycles and having no eye protection.

A total of 4 patients received radiotherapy without anterior eye protection, keratopathy developing in all and cataract in 2 cases. Cataract was detected only in 1 (1.3%) of 77 cases receiving irradiation at greater than 50 Gy doses and having anterior eye protection. The retinopathy and glaucoma were mainly due to high total doses.

Vision acuity was preserved or ameliorated (above reading threshold 0.3) in 12 (70.5%) eyes as a result of chemotherapy, in 14 (73.6%) eyes as a result of radiotherapy and in 20 (71.4%) eyes as a result of chemoradiotherapy. The high percentage of improved vision acuity in cases receiving chemotherapy was achieved because we started irradiation of choroidal metastases immediately on appearance of first signs of tumor recurrence without waiting for reduction in vision acuity.

Conclusion. Radiotherapy is an efficient modality of treatment for intraocular metastases resulting in 80% CR and providing preservation of vision acuity above 0.3 in 70% of patients. Chemotherapy for metastases to other sites should be supplemented with local irradiation of eyes even in cases with CR of choroidal metastases.

Поступила 20.02.2001 / Submitted 20.02.2001