

Duhovková metastáza jako iniciální manifestace bronchogenního malobuněčného karcinomu diseminovaného do mediastina

Iris Metastasis as the First Sign of Small-Cell Lung Carcinoma with Metastatic Involvement of the Mediastinum

Jurečka T.^{1,2}, Skorkovská Š.¹, Čoupková H.³, Postránecká V.⁴

¹ Klinika nemocí očních a optometrie FN u sv. Anny a LF MU v Brně

² Oční klinika NeoVize, Brno

³ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav v Brně

⁴ Klinika zobrazovacích metod FN u sv. Anny a LF MU v Brně

Souhrn

Východiska: Kazuistika prezentuje případ bronchogenního malobuněčného karcinomu mediastina metastazujícího do duhovky, průběh onemocnění a možnosti jeho terapeutického ovlivnění. **Případ:** 69letá pacientka přicházející s tumorózním útvarem duhovky levého oka. V rámci diferenciální diagnostiky a kompletního došetření je následně diagnostikován diseminovaný bronchogenní malobuněčný karcinom mediastina. Po bioptické verifikaci primárního maligního ložiska je zahájena chemoterapie, během níž dochází k regresi duhovkové léze a úpravě sekundárního glaukomu při zachování zrakových funkcí. **Závěry:** Metastáza duhovky může být prvním příznakem diseminovaného maligního onemocnění. Duhovkovou metastázu bronchogenního malobuněčného karcinomu lze terapeuticky ovlivnit chemoterapií při zachování zrakových funkcí postiženého oka a zvýšení kvality života těžce onkologicky nemocného člověka.

Klíčová slova

duhovková metastáza – malobuněčný bronchogenní karcinom

Summary

Backgrounds: We present the case of small-cell lung carcinoma metastatic to the iris, the course of the disease and management options. **Case:** A 69-year-old female was diagnosed with a solid, amelanotic iris mass in her left eye. Differential diagnostics and ancillary tests subsequently led to the diagnosis of disseminated small-cell lung carcinoma. Systemic chemotherapy was indicated after fine needle biopsy verification of metastatic lung cancer. Iris metastasis responded well to the chemotherapy, its regression was observed and secondary open-angle glaucoma was controlled as well. Good visual functions were preserved during the treatment. **Conclusions:** Metastatic carcinoma of the iris may be the first sign of disseminated malignant disease. Small-cell lung carcinoma iris metastasis can be treated with chemotherapy. This treatment preserved visual functions, which enhanced the patient's quality of life.

Key words

iris metastasis – small-cell lung carcinoma

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Tomáš Jurečka, Ph.D.
Oční klinika NeoVize
Viniční 4049/235
615 00 Brno-Židenice
e-mail: jurecka@neovize.cz

Obdrženo/Submitted: 3. 6. 2009

Přijato/Accepted: 7. 7. 2009

Kazuistika

V listopadu 2002 byla na ambulanci kliniky nemocí očních a optometrie FN u sv. Anny a LF MU v Brně vyšetřena 69letá žena pro tři týdny trvající neobestivě zarudnutí a nález tumorózního ložiskového útvaru duhovky levého oka. Pacientka udávala v anamnéze kontuzi levé frontální a supraciliární krajiny, pro kterou se také dostavila na sektorovou oční ambulanci, odkud byla odeslána s podezřením na tumorózní lézi duhovky na naše pracoviště. Anamnesticky byl v roce 1962 proveden chirurgický zákrok na levé plicí pro ložiskový nález suspektní z tuberkulózní etiologie s následnou terapií antituberkulotiky v délce sedmi měsíců a dispenzarizací do konce 80. let 20. století v rámci TBC dispenzáře. Posledních pět let nepodstoupila rentgenové ani klinické vyšetření plic. Celoživotní silná kuřačka – 20 cigaret denně po dobu 50 let. Dlouhodobě léčena pro arteriální hypertenzi; rodinná anamnéza bez výskytu malignit. Oční anamnéza bez pozoruhodností, presbyopická a hypermetropická brýlová korekce.

Naturální zraková ostrost pravého oka byla 0,5, levého oka 0,63, nejlépe korigovaná zraková ostrost byla u obou očí 1,0. Nitrooční tenze 14/15 mmHg (v normě). Na levém bulbu vyjádřena smíšená spojivková injekce, transparentní rohovka, na duhovce v dolním temporálním kvadrantu v meridiánu 3.–6. hodiny patrný hojně vaskularizovaný, narůžovělý, amelanotický solidní útvar až kvěťákovitého vzhledu obturující v daném rozsahu iridokorneální úhel, lehce zvýrazněná cévní kresba duhovky a vertikálně oválná neokrouhlá zornice, skrze níž bylo možno identifikovat obdobné hmoty nacházející se i na zadním listu duhovky. Čočka se kalila sektorovou kortikální kataraktou (obr. 1). V rámci diferenciálně diagnostické rozvahy bylo zvažováno primární postižení duhovky (amelanotický maligní melanom, leiomyom, zánětlivý granulom) a zejména sekundární, metastatické ložisko t. č. neznámého origa. Za týden od prvotního vyšetření dochází k výrazné progresi nálezu s nárůstem hmot v přední i zadní komoře oční a parciální okluzí zornice těmito hmotami, rozvojem krvácení do přední komory oční (hyphaemy) s dolorózním sekundárním glaukomem



Obr. 1. Ložisková tumorózní infiltrace duhovky levého oka.

(nitrooční tenze 14/42 mmHg) a edémem epitelu rohovky (obr. 2). Nejlépe korigovaná zraková ostrost (NKZO) levého oka klesla na 0,16. Plánovanou fluorescenční angiografii duhovky nelze provést, sekundární glaukom je zpočátku ne příliš uspokojivě kompenzován lokálními (Oftanex® gtt., Trusopt® gtt.) i celkovými (Diluran® tbl.) antiglaukomatiky. V rámci došetření byla indikována následující pomocná a laboratorní vyšetření: onkomarkery (CEA, CA 125, CA 15-3, CA 72-4, NSE, SCC, melanogeny a melanin v moči), sérové protilátky proti TBC, gynekologické konzilium včetně mamografie, interní pneumonologické konzilium, rentgen srdce a plic, CT plic, CT mozku, ultrazvuk břicha a nadklíčkových uzlin, scintigrafie skeletu.

Na prostém rentgenovém snímku plic nález homogenního, sytého, ostře ohraničeného zastínění nasedajícího na mediastinum vpravo v horním plicním poli v úrovni aortálního oblouku – suspektní tumorózní léze horního mediastina velikosti 60 × 45 mm. Následně provedené CT plic potvrzuje infiltraci horního mediastina vpravo převážně suprahilózně. Infiltrát dosahuje velikosti 61 × 51 mm s výraznou kompresí vena cava superior (obr. 3). Dále nález suspektní tumorózní lymfadenopatie s dislokací trachey, v pravém horním plicním laloku tři necharakteristická zastínění o velikosti do 3 mm a zvětšení levé nadledviny. Pneumonologické konzilium vyslovuje diferenciálně diagnosticky podezření na maligní lymfom mediastina či bronchogenní karcinom horního lobárního bronchu s postižením mediastina. Dále je diagnostikována chronická obstrukční plicní nemoc se středně těžkou obstrukční ventilační poruchou. Je indi-

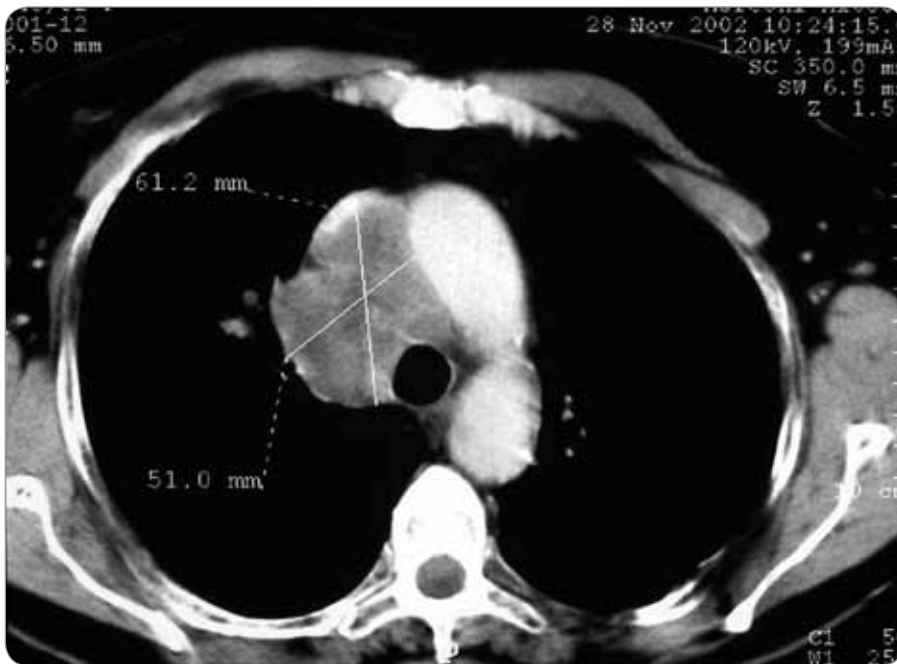


Obr. 2. Progrese infiltrace s rozvojem krvácení do přední komory oční a tumorózními hmotami v zornici.

kováno provedení bronchoskopie: bez přímých známek tumoru endobronchiálně, jen extramurální tlak na laterální stěnu hlavního bronchu vpravo. Z bronchiální laváže diagnostikovány nádorové buňky malobuněčného karcinomu, mykobakterium tuberculosis mikroskopicky ani kulturačně z bronchoalveolární laváže neprokázáno. Sérové protilátky proti TBC ve třídě IgG jsou negativní. Provedena biopsie infiltrátu mediastina pod CT kontrolou: morfologický obraz včetně imunofenotypizace odpovídá nádorové infiltraci mediastina malobuněčným karcinomem.

Scintigrafie skeletu je bez ložiskové akumulace radiofarmaka. Ultrazvukové vyšetření krční krajiny diagnostikuje zvětšený pravý lalok štítnice se smíšenými uzlíky v jeho parenchymu, vpravo i vlevo podél kývače a v nadklíčku četné zvětšené lymfatické uzliny. Dle CT mozku nejsou známky nitrolebních metastáz. V souhrnu je pak po provedení onkologického konzilia stanovena diagnóza: malobuněčný karcinom horního mediastina T3N2M1, metastáza duhovky vlevo, metastáza levé nadledviny, metastázy plicní, pozitivita uzlin krku a submandibulárně. Klinické stadium choroby: IV – extenzivní onemocnění. Karnofskyho index dosahoval 90 %.

Vzhledem k histologickému typu malignity a rozsahu onemocnění (inkurabilní stadium) bylo rozhodnuto o symptomatické terapii levého oka (antiglaukomatika) a zahájení systémové chemoterapie v režimu cisplatina/etoposid. Po zahájení chemoterapie dochází ke vstřebání hyphaemy a dobré kompenzaci sekundárního glaukomu lokálními antiglaukomatiky – nitrooční tenze 16/20 mmHg.



Obr. 3. Infiltrát horního mediastina v CT obraze.

V průběhu pokračující aplikace chemoterapie je zaznamenána postupná regrese duhovkové metastázy s klidným nitroočním nálezem, dobrou kompenzací nitrooční tenze a NKZO levého oka 0,50 (obr. 4). Po šesti cyklech chemoterapie při kompletním zhodnocení stavu v červenci 2003 dochází k regresi tumorózního ložiska o více než 50% s reziduálním infiltrátem mediastina o velikosti 24 × 20 mm, ložiskové změny v plicním parenchymu, játrech i dalších intraabdominálních orgánech nejsou patrné. Sérové onkomarkery – karcinomembryonální antigen (Carcino-Embryonic Antigen – CEA) po celou dobu jen lehce zvýšen nad horní hranici normy, neurospecifická enoláza nezvýšena. Chemoterapií bylo tedy dosaženo parciální remise onemocnění (Partial Response – PR, WHO), Karnofskyho index se udržel po celou dobu léčby na 90%. Sekundární glaukom byl dlouhodobě dobře kompenzován na monoterapii Trusopt® gtt., oční nálezy klidné, jen na duhovce v rozsahu původní nádorové infiltrace patrný defekt duhovkové tkáně, NKZO levého oka poklesla pro rozvoj komplikované katarakty na 0,25, subjektivně je pacientka se zrakovými funkcemi spokojena, bez potíží (obr. 5).

V září 2003 dochází k progresi a růstu metastatického ložiska na duhovce le-

vého oka (obr. 6), pro kterou je onkologem zahájena chemoterapie II. řady v kombinaci: cyklofosamid, adriamycin, vincristin. Při aplikaci chemoterapie pozorujeme opětovnou parciální regresi duhovkové metastázy (obr. 7), ale po třech sériích chemoterapie dochází k další progresi nádorového onemocnění v mediastinu, rozvoji metastáz do obou nadledvin (35 mm) a pravé ledviny, mnohočetná metastatická ložiska v mozku i mozečku s difúzním edémem a hydrocefalickou dilatací komorového systému, k výrazné elevaci sérové neurospecifické enolázy (91,3 µg/l). Karnofskyho index klesá na 70%. Podávání chemoterapie ukončeno, možnosti jakékoliv paliativní terapie z pohledu onkologa byly vyčerpány (zvažovaná paliativní radioterapie na oblast mozku nebyla pro rychle se horšící celkový stav indikována), pokračováno dále jen symptomatickou léčbou. K exitu letalis dochází po generalizaci onemocnění 16. 12. 2003.

Diskuze

Malobuněčný bronchogenní karcinom v diseminovaném stadiu je nevléčitelné onemocnění se špatnou prognózou. Medián přežití u neléčených nemocných bývá udáván kolem 6–8 týdnů. Chemoterapií první linie a kvalitní podpůrnou



Obr. 4. Postupná regrese metastázy po zahájení chemoterapie.



Obr. 5. Lokální atrofie duhovky po regresi metastázy.



Obr. 6. Progrese metastázy.



Obr. 7. Parciální regrese metastázy po aplikaci II. řady chemoterapie.

a symptomatickou léčbou je u většiny nemocných dosaženo přechodné remise (až u 80%) s různou dobou stabilizace, po které dojde opět k progresi onemocnění. Citlivost na chemoterapii druhé řady je nižší s léčebnou odpovědí kolem 15–20%.

U prezentované nemocné došlo po chemoterapii k parciální odpovědi, lé-

čebná odpověď trvala šest měsíců, po chemoterapii druhé řady došlo opět k regresi metastatického postižení duhovky, ale celkově k progresi onemocnění s následnou generalizací. Celkové přežití od doby stanovení diagnózy a zahájení léčby bylo 12 měsíců.

Ze statistik vyplývá, že 20–25 % všech úmrtí ve Spojených státech je zapříčiněno malignitou. Mikroskopické nitrooční metastázy lze prokázat nejméně v jednom oku v 5–10 % těchto případů (pacientů umírajících na malignitu). Z výše uvedeného vyplývá, že 1–2,5 % všech lidí má v okamžiku úmrtí nitrooční metastázu nejméně v jednom oku. Kumulativní celoživotní incidence klinicky detekovaných metastatických nitroočních tumorů činí přibližně 0,1 % (1 z 1 000) až 0,25 % (1 ze 400) [1].

Metastázy tumorů představují nejčastější formu intraokulární malignity. Dostávají se do intraokulárních struktur hematogenní cestou a nejčastěji postižují uveální trakt. Ve více než 90 % je postižena cévnatka, v méně než 10 % duhovka a ciliární těleso. Většina uveálních metastáz pochází u mužů z karcinomu plic a u žen z karcinomu prsu. Asi 25 % pacientů s uveální metastázou o primárním nádorovém ložisku neví a oční metastáza je první manifestací systémového onkologického onemocnění [1–2].

Shields ve své studii analyzoval skupinu 512 pacientů s uveálními metastázami. Duhovka byla postižena ve 40 případech (7,8 %). Jako primární tumor byl v 16 případech identifikován karcinom prsu, v 11 bronchogenní karcinom, u 3 pacientů karcinoid a melanom, kolorektální karcinom u 2 nemocných a po jednom případě karcinom jícnu, laryngu, prostaty a ledvin. V jednom případě se nepodařilo primární tumor identifikovat. U 13 (32 %) pacientů byla

duhovková metastáza prvotním projevem maligního onemocnění, jehož primární ložisko nebylo v době stanovení diagnózy známo. Duhovkové metastázy byly ve všech případech unilaterální a sekundární glaukom byl diagnostikován u 15 (38 %) z nich. Medián přežití po stanovení diagnózy duhovkové metastázy činil v souboru 13 měsíců [3].

Metastatické postižení duhovkové tkáně při primárním karcinomu plic popisují ve svém sdělení rovněž Pellantová et al. V jejich případě byla zvolena radikální terapie spočívající v enukleaci pravého bulbu [4]. V léčbě metastatického postižení oka máme dle charakteru primární malignity k dispozici chemoterapii, radioterapii (včetně brachyterapie) či hormonoterapii. Enukleace bulbu je indikována v případech slepého, bolestivého oka.

Demirci et al studovali 264 pacientů s uveálními metastázami karcinomu prsu. Uveální metastáza představovala iniciální manifestaci karcinomu prsu pouze u 7 (3 %) pacientů. Z celkového počtu 264 uveálních metastáz bylo diagnostikováno 8 (3 %) případů postižení duhovky a 12 případů postižení cévnatky a duhovky. Procento přežití všech pacientů s uveálními metastázami karcinomu prsu bylo 65 % za 1 rok, 34 % za 3 roky a 24 % za 5 let [5].

Yamada K et al popisují raritní případ primárního maligního non-hodgkinového B-lymfomu lokalizovaného pouze v duhovce, který byl úspěšně léčen radioterapií [6]. Ojediněle jsou popisovány méně časté případy duhovkových metastáz primárních malignit jako např. karcinomu endometria [7]. Imamura Y et al prezentují případ 38letého muže, u něhož dochází k rozvoji duhovkové metastázy se sekundárním glaukodem a příznaky iritického dráždění tři roky po resekci a chemoterapii adeno-

karcinomu žaludku. Duhovková metastáza je u pacienta jediným příznakem diseminace onemocnění. V průběhu deseti měsíců dispenzarizace dochází rovněž k recidivě primárního adenokarcinomu žaludku [8].

Závěr

Metastáza duhovky byla u naší pacientky prvním příznakem extenzivního, diseminovaného, inkurabilního maligního karcinomu plic. Chemoterapie vedla nejen k regresi duhovkové metastázy, ale i ke kompenzaci sekundárního glaukomu. Po celou dobu onemocnění byla zachována použitelná zraková ostrost oka, sekundární glaukom byl účinně kompenzován medikamentózní terapií, oko bylo nebolestivé a nemocná subjektivně nepociťovala ve vztahu ke zrakovým funkcím výraznější obtíže. V inkurabilním stadiu choroby s krátkou prognózou přežití byla tedy zachováním zrakových funkcí zvýšena kvalita života těžce onkologicky nemocného člověka.

Literatura

1. Augsburger JJ, Guthoff R. Metastatic Cancer to the Eye. In: Yanoff M, Duker JS (eds.). *Ophthalmology*. 2nd ed. St. Louis: Mosby 2004; 1064–1069.
2. Souček P. Metastatické nádory. In: Baráková D (ed.). *Nádory oka*. Praha: Grada Publishing 2002; 101–103.
3. Shields JA, Shields CL, Kiritli H et al. Metastatic Tumors to the Iris in 40 Patients. *Am J Ophthalmol* 1995; 119(4): 422–430.
4. Pellantová E, Adámková H, Novák J et al. Metastatické postižení duhovkové tkáně při primárním karcinomu plic. *Čes Slov Oftal* 2002; 58(5): 315–318.
5. Demirci H, Shields CL, Chao AN et al. Uveal metastasis from breast cancer in 264 patients. *Am J Ophthalmol* 2003; 136(2): 264–271.
6. Yamada K, Hirata A, Kimura A et al. A case of primary B-cell type non-Hodgkin lymphoma originating in the iris. *Am J Ophthalmol* 2003; 136(2): 380–382.
7. Capeáns C, Santos L, Sánchez-Salorio M et al. Iris Metastasis From Endometrial Carcinoma. *Am J Ophthalmol* 1998; 125(5): 729–730.
8. Imamura Y, Suzuki M, Nakajima KI et al. Gastric Signet Ring Cell Adenocarcinoma Metastatic to the Iris. *Am J Ophthalmol* 2001; 131(3): 379–381.