

Renata Duchnowska, Tomasz Żarnowski

¹Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

²Katedra i I Klinika Okulistyki Akademii Medycznej w Lublinie

Rzekomy guz oczodołu u chorej na raka piersi w trakcie leczenia kapecytabiną. Opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Orbital pseudotumour in breast cancer patient administered capecitabine therapy. Case report and literature review

Adres do korespondencji:

lek. Renata Duchnowska
Klinika Onkologii Wojskowego
Instytutu Medycznego
ul. Szaserów 12, 00-909 Warszawa
tel.: (022) 681 71 10, faks: (022) 681 84 37
e-mail: rdt@wp.pl

STRESZCZENIE

Rzekomy guz oczodołu jest rzadko występującym, przewlekłym i nieswoistym stanem zapalnym tkanek oczodołu o nieznannej etiologii. W pracy przedstawiono przypadek chorej na zaawansowanego raka piersi, u której jednostka ta ujawniła się podczas leczenia doustną pochodną fluoropirymidynową, kapecytabiną. Przypadek ten przedstawiono na tle światowego piśmiennictwa, zwracając szczególną uwagę na rozpoznanie różnicowe.

Słowa kluczowe: rzekomy guz oczodołu, kapecytabina, zespół paranowotworowy

ABSTRACT

Orbital pseudotumour is a rare chronic and non-specific inflammatory process of unknown etiology. We present here a patient with advanced breast cancer who developed this condition during therapy with capecitabine, an oral fluoropyrimidine derivative. The case is discussed in the context of world literature, with special emphasis on differential diagnosis.

Key words: orbital pseudotumor, capecitabine, paraneoplastic syndrome

Onkologia w Praktyce Klinicznej
Tom 1, nr 3, 165–168
Copyright © 2005 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Pojęciem rzekomego guza oczodołu (*pseudotumor orbitae*) określa się przewlekły, nieswoisty stan zapalny tkanek oczodołu o nieznannej etiologii. Ta rzadka jednostka najczęściej dotyczy mięśni gałki ocznej [1–6]. W piśmiennictwie istnieją doniesienia na temat jej występowania między innymi w odpowiedzi na ochronne szczepienia przeciwgrypowe oraz podczas stosowania leku z grupy dwufosfonianów, pamidronianu [7, 8], a także w przebiegu chorób o podłożu autoimmunologicznym [9–12]. Nie-

liczne doniesienia na temat występowania tej jednostki w przebiegu chorób nowotworowych przypisywano najczęściej tak zwanym zespołom paranowotworowym [13–16]. Dotychczas nie obserwowano rzekomego guza oczodołu jako powikłania chemioterapii.

Kapecytabina jest nową doustną pochodną fluoropirymidynową, tak zwanym prolekiem 5-fluorouracylu. W organizmie przechodzi ona trzy etapy konwersji do aktywnej postaci. Głównymi działaniami niepożądanymi

mi występującymi podczas przyjmowania kapecytabiny są zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zmiany skórne w obrębie dłoni i stóp (tzw. „zespół ręka–stopa”). Objawy ze strony narządu wzroku towarzyszące leczeniu kapecytabiną obejmują zwiększone łzawienie i zapalenie spojówek, pierwszego i drugiego stopnia według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) [17]. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorej na zaawansowanego raka piersi, u której podczas leczenia kapecytabiną doszło do wystąpienia rzekomego guza oczodołu.

Opis przypadku

Chora w wieku 55 lat z rozsianym rakiem piersi (przerzuty do wątroby i układu kostnego), otrzymująca kapecytabinę jako leczenie kolejnego rzutu oraz równocześnie kwas zoledronowy (lek z grupy dwufosfonianów), zgłosiła się do okulisty z powodu silnego bólu lewej gałki ocznej, łzawienia i pogorszenia ostrości wzroku. Kilka lat wcześniej przeprowadzono u niej zmodyfikowaną amputację radykalną prawej piersi sposobem Pateya, a od trzech lat z powodu progresji choroby otrzymywała kolejne schematy chemioterapii i hormonoterapii zawierające docetaksel, doksorubicynę, winorelbinę, cisplatinę oraz letrozol. W trakcie pierwszego kursu leczenia kapecytabiną pojawiły się zmiany skórne w obrębie dłoni i stóp w pierwszym stopniu nasilenia według kryteriów CTCAE, które utrzymywały się w następnych miesiącach. Podczas czwartego kursu doszło do obrzęku powieki górnej i dolnej oraz nieznacznego wytrzeszczu lewego oka. Przy skrajnym położeniu gałki ocznej występowało podwójne widzenie. Ostrość wzroku i reakcja źrenic na światło były prawidłowe, jednak z powodu obrzęku spojówek i łzawienia chora zgłaszała subiektywne pogorszenie ostrości wzroku. Ból gałki ocznej pojawiał się o różnych porach doby i zmniejszał pod wpływem doustnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Obraz kliniczny sugerował jednostronne zapalenie tkanek oczodołu. Oprócz tych objawów stan ogólny chorej był dobry. W badaniu ultrasonograficznym stwierdzono pogrubienie mięśni prostych gałki ocznej bez cech rozrostu ogniskowego, a ponieważ około 8 tygodni przed wystąpieniem objawów ze strony narządu wzroku wykonano pozytronową emisyjną tomografię (PET, *positron emission tomography*), w której nie stwierdzono ognisk przerzutowych w obrębie oczodołów, odstąpiono od dalszej diagnostyki obrazowej. Podjęto decyzję o przerwaniu podawania kapecytabiny, natomiast kontynuowano leczenie kwasem zoledronowym. Równocześnie zastosowano leczenie typowe dla rzekomych guzów oczodołu — preparat o działaniu przeciwhistaminowym i zwężającym naczynia krwionośne, zawierający chlorowodorek difenhydraminy i kwas

borny (Betadrin), chlorowodorek tetrazyliny oraz an-tazoliny (Spersallerg), jak również deksametazon w połączeniu z neomycyną i polimiksyną B (Maxitrol). W ciągu 7 dni poprawił się stan miejscowy, a następnie stopniowo po około 4 tygodniach doszło do całkowitej regresji procesu zapalnego. Ponowne zastosowanie kapecytabiny w obniżonych o 25% dawkach nie spowodowało nawrotu dolegliwości.

Dyskusja

Przyczyna rzekomego guza oczodołu jest nieznana — oprócz swoistej reakcji na lek bierze się pod uwagę obniżenie odporności i współistniejące z nią nietypowe zapalenie, a u chorych na nowotwory — także zespoły paranowotworowe [13–16]. W obrazie klinicznym stwierdza się jednostronny lub rzadziej obustronny wytrzeszcz z bocznym przemieszczeniem gałki ocznej oraz osłabieniem czynności mięśni okoruchowych objętych zapaleniem. Towarzyszy temu dokuczliwy ból w okolicy zajętego oczodołu oraz podwójne widzenie. W badaniu histopatologicznym w tkankach oczodołu, a przede wszystkim w obrębie mięśni stwierdza się nacieki z plazmacytów, limfocytów i eozynofiliów [1–6].

Ta rzadka jednostka chorobowa najczęściej dotyczy mięśni gałki ocznej, zatem w rozpoznaniu różnicowym należy wykluczyć inne schorzenia, w przebiegu których może dojść do zapalenia mięśni oczodołu (tab. 1) [2, 9–12, 18, 19]. U chorych na nowotwory w pierwszej kolejności należy uwzględnić występujące w tej lokalizacji ogniska przerzutowe guzów litych, a zwłaszcza raka piersi. W poszczególnych doniesieniach nowotwór ten był przyczyną 40–70% ogółu przerzutów do gałki ocznej i tkanek miękkich oczodołu [20–27]. Rak piersi jest także najczęstszą przyczyną przerzutów do powiek [28]. Przerzuty do gałki ocznej zazwyczaj lokalizują się w naczyniówce. W około 22–40% przypadków stwierdza się obustronne występowanie zmian. Zdarza się, że są one pierwszym objawem choroby [29–31]. Głównymi objawami towarzyszącymi przerzutom do gałki ocznej jest pogorszenie ostrości wzroku, deformacja obrazu widzianego, ubytki w polu widzenia i podwójne widzenie, natomiast rzadziej — ból miejscowy, bóle głowy i światłowstręt. Z kolei przerzutom do tkanek miękkich oczodołu towarzyszy jednostronny lub obustronny wytrzeszcz, opadanie powieki, podwójne widzenie oraz dokuczliwy ból [25, 27, 32]. W rozpoznawaniu przerzutów do gałki ocznej największe znaczenie ma badanie dna oka, w którym najczęściej stwierdza się wielogniskowe odwarstwienie naczyniówki z towarzyszącymi zmianami zabarwienia i wybroczynami, a także powierzchnię ogniska przerzutowego. Ze względu na nieswoistość i małą średnicę zmian w obrębie naczyniówki tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny mają ograniczoną wartość, natomiast są one niezbędne w roz-

Tabela 1. Schorzenia, w przebiegu których może dojść do zapalenia mięśni oczodołu**Table 1. Disorders associated with orbital myositis**

Choroby o podłożu autoimmunologicznym	— choroba Gravesa — toczeń rumieniowaty — reumatoidalne zapalenie stawów — choroba Crohna (przewlekłe nieswoiste zapalenie jelit)
Przewlekłe stany zapalne	— górnych dróg oddechowych — zatok — zębów — jelit (choroba Whipple'a)
Choroby układowe	— sarkoidoza — choroby tkanki łącznej
Inne np. w przebiegu ziarniniaka Wegenera	— inne typy zapaleń naczyń oczodołu: — naczyniaki krwionośne i limfatyczne — nerwiakowłókniaki — torbiele skórzaste — glejaki nerwu wzrokowego — oponiaki — gruczolaki wielopostaciowe gruczołu łzowego
U chorych na nowotwory	— przerzuty do oczodołu — zespół paranowotworowy

poznawaniu przerzutów do tkanek miękkich oczodołu. Inne metody obrazowe, w tym ultrasonografia i angiografia fluororescencyjna, są przydatne w różnicowaniu pomiędzy przerzutami do naczyńówki a czerniakiem złośliwym gałki ocznej oraz zmianami łagodnymi, takimi jak zapalenie i krwotoczne wylewy do naczyńówki. W przypadkach wątpliwych rozstrzygające znaczenia ma biopsja zajętej okolicy. W zmianach naciekowych obejmujących mięśnie i powodujących ich niedowład przydatna bywa elektromiografia, która pozwala na różnicowanie między prawdziwym niedowładem a niedowładem wynikającym z zapalenia [33–35].

W opisanym przypadku przyczyną pojawienia się dolegliwości było zapewne leczenie kapecytabiną. Mniej prawdopodobny jest związek z równocześnie podawanym kwasem zoledronowym, ponieważ zmiany ustąpiły mimo kontynuowania kuracji tym preparatem. Nie da się także wykluczyć, że rzekomy guz oczodołu stanowił objaw paranowotworowy towarzyszący zaawansowanemu nowotworowi. Pod wpływem przerwania kuracji kapecytabiną i zastosowanego miejscowego leczenia przeciwzapalnego szybko doszło do ustąpienia dolegliwości. Czasami w przypadkach rzekomego guza oczodołu opornych na leczenie miejscowe zachodzi konieczność zastosowania wielomiesięcznej ogólnoustrojowej steroidoterapii lub radioterapii. W przypadku przeciwwskazań do steroidoterapii, powikłań występujących podczas leczenia oraz w nawracających rzekomych guzach oczodołu,

dobre efekty uzyskuje się po zastosowaniu cytostatyków: metotreksatu lub cyklofosfamidu. Obiecujące wyniki uzyskano także, stosując przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko czynnikowi martwicy guza alfa, (TNF alfa) — infliksimab [36–42].

Obraz kliniczny towarzyszący rzekomemu guzowi oczodołu i przerzutom w tej okolicy jest bardzo podobny, co może wywoływać duży niepokój zarówno chorej, jak i lekarza prowadzącego leczenie. Przeprowadzenie szczegółowego rozpoznania różnicowego ma zatem znaczenie nie tylko kliniczne, ale i psychologiczne.

Piśmiennictwo

1. Niżankowska M.H. Choroby oczodołu. W: Podstawy okulistyki. Podręcznik dla lekarzy i studentów. Volumed, Wrocław 1992; 75–84.
2. Horton J.C. Choroby oczu. W: Interna Harrisona. Wydawnictwo Czelej 2000; 252–253.
3. Weber A.L., Romo L.V., Sabates N.R. Pseudotumor of the orbit. Clinical, pathologic, and radiologic evaluation. *Radiol. Clin. North Am.* 1999; 37: 151–168.
4. Constantinidis J., Zenk J., Steinhart H., Schmidbauer J., Pahl S., Iro H. Diagnosis and therapy of pseudotumor of the orbitis. *HNO* 2000; 48: 665–670.
5. Fujii H., Fujisada H., Kondo T., Takahashi T., Okada S. Orbital pseudotumor: histopathological classification and treatment. *Ophthalmologica* 1985; 190: 230–242.
6. Loff H., Levine M.R. Orbital inflammatory syndrome: an unusual presentation. *Ophthalmic. Surg.* 1995; 26: 262–263.
7. Thurairajan G., Hope-Ross M.W., Situnayake R.D., Murray P.I. Polyarthropathy, orbital myositis and posterior scleritis: an unusual adverse reaction to influenza vaccine. *Br. J. Rheumatol.* 1997; 36: 120–123.

8. Subramanian P.S., Kerrison J.B., Calvert P.C., Miller N.R. Orbital inflammatory disease after pamidronate treatment for metastatic prostate cancer. *Arch. Ophthalmol.* 2003; 121: 1335–1336.
9. Panfilio C.B., Hernandez-Cossio O., Hernandez-Fustes O. Orbital myositis and rheumatoid arthritis: case report. *Arq. Neuropsiquiat.* 2000; 58: 174–177.
10. Grimson B.S., Simons K.B. Orbital inflammation, myositis and systemic lupus erythematosus. *Arch. Ophthalmol.* 1983; 101: 736–738.
11. Durno C.A., Ehrlich R., Taylor R., Buncic J.R., Hughes P., Griffiths A.M. Keeping an eye on Crohn's disease: orbital myositis as the presenting symptom. *Can. J. Gastroenterol.* 1997; 11: 497–500.
12. Serop S., Vianna R.N., Claeys M., De Laey J.J. Orbital myositis secondary to systemic lupus erythematosus. *Acta Ophthalmol. (Copenh)* 1994; 72: 520–523.
13. Wesley R.E., Cooper J., Litchford D.W. Orbital inflammatory pseudotumor associated with multifocal systemic neoplastic immunoincompetence. *Ann. Ophthalmol.* 1988; 20: 150–152.
14. Eckel F., Ugi I., Schmidt T., Lersch C. A 44-year-old patient with cardiac carcinoma and paraneoplastic orbital disease. *Deut. Med. Wochenschr.* 1998; 123: 1103–1106.
15. Foley M.R., Moshfeghi D.M., Wilson M.W., Haik B.G., Pappo A.S., Hill D.A. Orbital inflammatory syndrome with systemic involvement may mimic metastatic disease. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2003; 19: 324–327.
16. Harris G.J., Murphy M.L., Schmidt E.W., Hanson G.A., Dotson R.M. Orbital myositis as a paraneoplastic syndrome. *Arch. Ophthalmol.* 1994; 112: 380–386.
17. Walko C.M., Lindley C. Capecitabine: a review. *Clin. Ther.* 2005; 27: 23–44.
18. Casteels I., De Bleeker C., Demaerel P. i wsp. Orbital myositis following an upper respiratory tract infection: contribution of high resolution CT and MRI. *J. Belge Radiol.* 1991; 74: 45–47.
19. Orssaud C., Poisson M., Gardeur D. Orbital myositis, recurrence of Whipple's disease. *J. Fr. Ophthalmol.* 1992; 15: 205–208.
20. Toller K.K., Gigantelli J.W., Spalding M.J. Bilateral orbital metastases from breast carcinoma. A case of false pseudotumor. *Ophthalmology* 1998; 105: 1897–1901.
21. Merrill C.F., Kaufman D.I., Dimitrov N.Y. Breast cancer metastatic to the eye is a common entity. *Cancer* 1991; 68: 623–627.
22. Stefanyszyn M.A., DeVita E.G., Flanagan J.C. Breast carcinoma metastatic to the orbit. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 1987; 3: 43–47.
23. Albert D.M., Rubenstein R.A., Scheie H.G. Tumor metastasis to the eye. Part 1. Incidence in 213 patients with generalized malignancy. *Am. J. Ophthalmol.* 1967; 63: 723–726.
24. Bloch R.S., Garner S. The incidence of ocular metastatic carcinoma. *Arch. Ophthalmol.* 1971; 85: 673–675.
25. Freedman M.I., Folk J.C. Metastatic tumor to the eye and orbit. *Arch. Ophthalmol.* 1987; 105: 1215–1219.
26. Nelson C.C., Hertzberg B.S., Klintworth G.K. A histopathologic study of 716 unselected eyes in patients with cancer at the time of death. *Am. J. Ophthalmol.* 1983; 95: 788–793.
27. Stephens R.F., Shields J.A. Diagnosis and management of cancer metastatic to the uvea: a study of 70 cases. *Ophthalmology* 1979; 86: 1336–1349.
28. Dabski K., Milgrom H., Stoll H.L. Jr. Breast carcinoma metastatic to eyelids: case report and review of the literature. *J. Surg. Oncol.* 1985; 29: 233–236.
29. Reeves D., Levine M.R., Lash R. Nonpalpable breast carcinoma presenting as orbital infiltration: case presentation and literature review. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2002; 18: 84–88.
30. Lell M., Schulz-Wendtland R., Hafner A., Magener A., Bautz W.A., Tomandl B.F. Bilateral orbital tumor as the presentation of mammographically occult breast cancer. *Neuroradiology* 2004; 46: 682–685.
31. Mohadjer Y., Holds J.B. Orbital metastasis as the initial finding of breast carcinoma: a ten-year survival. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2005; 21: 65–66.
32. Glassburn J.R., Klionsky M., Brady L.W. Radiation therapy for metastatic disease involving the orbit. *Am. J. Clin. Oncol.* 1984; 7: 145–148.
33. Wilms G., Marchal G., Van Fraeyenhoven L. i wsp. Shortcomings and pitfalls of ocular MRI. *Neuroradiology* 1991; 33: 320–325.
34. Hesselink J.R., Davis K.R., Weber A.L., Davis J.M., Taveras J.M. Radiological evaluation of orbital metastases, with emphasis on computed tomography. *Radiology* 1980; 137: 363–366.
35. Char D.H., Miller T. Orbital pseudotumor. Fine-needle aspiration biopsy and response to therapy. *Ophthalmology* 1993; 100: 1702–1710.
36. Isobe K., Uno T., Kawakami H. i wsp. Radiation therapy for idiopathic orbital myositis: two case reports and literature review. *Radiat. Med.* 2004; 22: 429–431.
37. Shah S.S., Lowder C.Y., Schmitt M.A., Wilke W.S., Kosmorsky G.S., Meisler D.M. Low-dose methotrexate therapy for ocular inflammatory disease. *Ophthalmology* 1992; 99: 1419–1423.
38. Smith J.R., Rosenbaum J.T. A role for methotrexate in the management of non-infectious orbital inflammatory disease. *Br. J. Ophthalmol.* 2001; 85: 1220–1224.
39. Jabs D.A., Rosenbaum J.T., Foster C.S. i wsp. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am. J. Ophthalmol.* 2000; 130: 492–513.
40. Eagle K., King A., Fisher C., Souhami R. Cyclophosphamid induced remission in relapsed, progressive idiopathic orbital inflammation (pseudotumor). *Clin. Oncol.* 1995; 7: 402–404.
41. Wilson M.W., Shergy W.J., Haik B.G. Infliximab in the treatment of recalcitrant idiopathic orbital inflammation. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2004; 20: 381–383.
42. Garrity J.A., Coleman A.W., Matteson E.L., Eggenberger E.R., Waitzman D.M. Treatment of recalcitrant idiopathic orbital inflammation (chronic orbital myositis) with infliximab. *Am. J. Ophthalmol.* 2004; 138: 925–930.