

## • 综述 •

# 乳腺癌眼部转移的临床研究现状

邢雷 孔令泉 厉红元 任国胜 吴凯南

随着乳腺癌原发肿瘤治疗的进展,患者的生存率有了很大的提高,越来越多不同部位的转移灶被发现,其中包括乳腺癌眼部转移。眼部转移多见于转移性或临床Ⅳ期肿瘤患者,随着转移性乳腺癌生存率的提高,越来越多的眼部转移患者被确诊<sup>[1-2]</sup>。乳腺癌眼转移为全身最小的转移病灶,患者常无明显眼部症状且易被全身其他器官转移灶症状所掩盖,从而导致漏诊。早期诊断和治疗能够有效的提高患者的生活质量。目前有关乳腺癌眼部转移诊治的文献报道较少。本文总结了乳腺癌眼部转移的临床研究进展,分析将眼底检查纳入乳腺癌患者确诊后及治疗和随访期间常规检查的必要性和可行性,介绍了相关的检查和治疗方法,供临床参考。

## 1 乳腺癌眼转移发生率

Freedman 等<sup>[3]</sup>对 112 名恶性肿瘤眼或眼眶转移患者进行研究发现,肿瘤细胞主要通过血行转移至眼部。其中 41.9% 患者原发肿瘤为乳腺癌。该组乳腺癌患者确诊脉络膜转移后的平均存活时间为 314 d,眼转移前临床Ⅰ、Ⅱ期乳腺癌患者的平均存活时间明显高于Ⅲ、Ⅳ期乳腺癌患者(873 d/139 d)。其中老年乳腺癌患者的存活时间较年轻患者长。从乳腺癌确诊到发现眼转移的时间间隔平均 1266 d。谢璐等报道从乳腺癌确诊到发现眼转移的时间间隔平均 1525 d<sup>[4]</sup>。Kanthan 等<sup>[5]</sup>指出:眼葡萄膜转移占有转移性肿瘤患者的 2.3%~9.2%,在乳腺癌患者中的发生率为 5%~9%,高于在肺癌患者中的发生率(2%~7%),这可能与肺癌患者存活率低有关。

国内乳腺癌眼部转移发生率显著低于国外报道<sup>[5]</sup>。这可能与以下几个因素有关:(1)眼部转移患者中无症状患者约占 7%<sup>[6]</sup>;(2)国内未将眼部检查作为乳腺癌患者的全身常规检查和随访检查;(3)临床医生对乳腺癌眼部转移认识不够,患者出现如眼花、视力模糊等轻微眼部症状时未考虑到眼部转移病变的可能性;(4)部分患者确诊乳腺癌时可能已有眼部转移症状,但化疗后眼部转移灶得到控制或好转,症状改善或消失。

作者单位:400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科

通信作者:孔令泉, E-mail: huihuikp@163.com

随着人口老龄化以及乳腺癌患者生存率的提高,乳腺癌眼部转移的发生率将会进一步升高,眼葡萄膜转移的诊治将越来越引起人们的重视。所以,笔者建议将眼底检查纳入乳腺癌患者常规检查项目,以便早发现、早治疗,提高患者的生存质量。

## 2 临床表现及诊断

Rosset 等<sup>[7]</sup>指出:早期诊断和治疗肿瘤眼部转移能有效的维护和改善患者的视觉功能。所以熟悉恶性肿瘤眼转移的临床表现甚为重要。Demirci 等<sup>[6]</sup>对 264 名乳腺癌眼葡萄膜转移患者进行回顾性分析,发现其中 7 例(3%)乳腺癌患者以葡萄膜转移癌为最初表现,43 例(16%)在确诊乳腺癌前发现全身转移病灶。264 例患者中,13 例(5%)为视盘转移,225 例(85%)为脉络膜转移,8 例(3%)为虹膜转移,2 例(<1%)为睫状体转移,29 例(11%)存在眼部多部位转移。患者常见症状为:视力模糊(197 例,88%)、眼内悬浮物(15 例,5%)、闪光感(12 例,5%),而无症状患者 19 例(7%)。双眼转移 99 例(38%),单眼转移 165 例(62%),而 99 例双眼转移患者中 55 例(56%)是在随访过程中发现对侧无症状眼转移。大约有 16% 的眼葡萄膜转移癌患者出现眼部疼痛,这可能与炎症和肿瘤坏死、青光眼、巩膜转移或者睫状神经侵犯有关<sup>[8]</sup>,而眼脉络膜转移患者出现视力模糊常常与视网膜脱离或者远视有关<sup>[9]</sup>。而对于虹膜或睫状体癌转移的患者,视力模糊常常与肿瘤细胞在前房播散或合并脉络膜转移导致视网膜脱离有关。

并非乳腺癌眼部转移患者都有症状,不少病变早期患者可无任何眼部症状。Wiegel 等<sup>[10]</sup>对 120 名转移性乳腺癌患者进行了回顾性分析,其中 68 例患者存在单器官转移,52 例存在多器官转移,其中骨转移占 80%,肺转移占 25%,肝转移占 22%,脑转移占 15%,其他 22%。行眼科检查发现:6 例患者存在无症状的脉络膜转移,且均为多器官转移患者,其中 5 例为单侧脉络膜转移,1 例为双侧脉络膜转移。研究表明:无症状眼脉络膜转移在转移性乳腺癌患者中的发生率为 5%,在多器官转移的乳腺癌患者中的发生率为 11%。多器官转移、肺转移和脑转移为眼脉络膜转移的高危因素。因此,对乳腺癌患者特别是转移性乳腺癌患者常规行眼科检查是非常必要的。

## 3 治疗

一般认为,乳腺癌眼部转移患者的治疗是在乳腺癌治疗的基础上行眼部治疗,因转移灶肿瘤细胞性质等同于原发乳腺癌细胞。在乳腺癌患者接受全

身治疗如化疗、内分泌治疗及靶向治疗的同时,注意观察其眼部病变,一般情况下,患者眼部症状会有一定的好转甚至治愈,若未见好转或有所加重,则需进行眼局部治疗,如局部放、化疗等,必要时行手术切除。

Kanthan 等<sup>[5]</sup>对多项研究进行分析,提出了恶性肿瘤眼葡萄膜转移的治疗策略(见图 1),总结了眼转移的治疗指征:(1)病灶对视存在威胁①病灶所致的视觉症状(如视力模糊、视野暗点、闪光感、眼内悬浮物、视物变形症);②病灶靠近视神经或黄斑,有进行性进展表现;③病灶扩大;(2)全身辅助化疗后病灶仍扩大;(3)病灶所致疼痛。病灶进展的临床表现:(1)病灶生长导致视觉症状进行性出现或加重;(2)临床或血管造影发现视网膜下积液;(3)肿瘤细胞扩散或累及虹膜。病灶好转的临床表现:(1)视觉症状稳定或好转;(2)转移灶萎缩或变平;(3)视网膜下积液完全消退。恶性肿瘤眼葡萄膜转移患者的治疗应由肿瘤放射科、神经系统放射科、肿瘤科和眼科等多学科医生共同参与。约 67%~88%<sup>[6,8,11]</sup>的患者在确诊眼脉络膜转移时发现存在身体其他部位的转移,因此,对确诊眼葡萄膜转移的患者要进行肿瘤分期并给予相应治疗。当视觉功能受损时,应及时治疗防止视力下降。在对转移性肿瘤进行全身辅助治疗如化疗、内分泌治疗、生物治疗的同时,应常规监测眼部病灶,如眼部病灶完全消退则不需特殊处理,否则应给予眼部局部放疗。国内外均有关于乳腺癌眼脉络膜转移单纯化疗后治愈的报道<sup>[12-13]</sup>。d'Abbadie 等<sup>[14]</sup>指出:对于恶性肿瘤眼转移患者,早期局部放疗比单独使用化疗更有效,但具体放疗剂量国内外尚无共识。Rosset 等<sup>[7]</sup>对恶性肿瘤眼脉络膜转移患者行外线束放疗,回顾性分析发现:58 例患者中男女比例为 1:2.9,平均年龄 58 岁,单眼转移 36 例,双眼转移 22 例;原发肿瘤包括乳腺癌(75%),肺癌(17%)及其他;确诊原发肿瘤至确诊眼脉络膜转移间期为 0~228 月(平均 55 月);所有患者的辐射剂量为 20~53 Gy(平均 35.5 Gy),其中有 10 例单眼转移患者行双侧放疗。随访 3 个月以上,患者的肿瘤完全缓解率为 53%,而辐射剂量大于 35.5 Gy 的患者肿瘤完全缓解率明显高于剂量低于 35.5 Gy 的患者(72%/33%, $P=0.009$ )。62% 的患者视觉功能好转或稳定,高剂量(>35.5 Gy)患者效果更好( $P=0.014$ )。10 例单眼转移行双侧放疗患者未见对侧眼部转移,而另 26 例只行单眼放疗患者中有 3 例出现对侧眼部转移。放疗并发症包括白内障 3 例,视网膜病变 1 例和青光眼 1 例。以上表明:当放疗的辐射剂量大于 35.5 Gy 时,患者的肿瘤缓解率和视觉功能有显著改善。其他眼部局部治疗方法如短距离放疗、经瞳孔温热疗法(transpupillary thermotherapy, TTT)<sup>[15]</sup>、光

动力疗法、激光凝固术等,可单独应用或联合放化疗治疗,以提高患者的治疗效果。王光璐等<sup>[16]</sup>指出:对于眼部单病灶和早期转移灶,TTT 联合全身治疗效果显著。据报道<sup>[3]</sup>:约有 5% 的单眼转移患者在随访 10 个月内出现对侧眼转移,因此,在对患侧眼部随访或治疗过程中还要同时监测对侧眼部情况,以便早期发现,及时治疗。

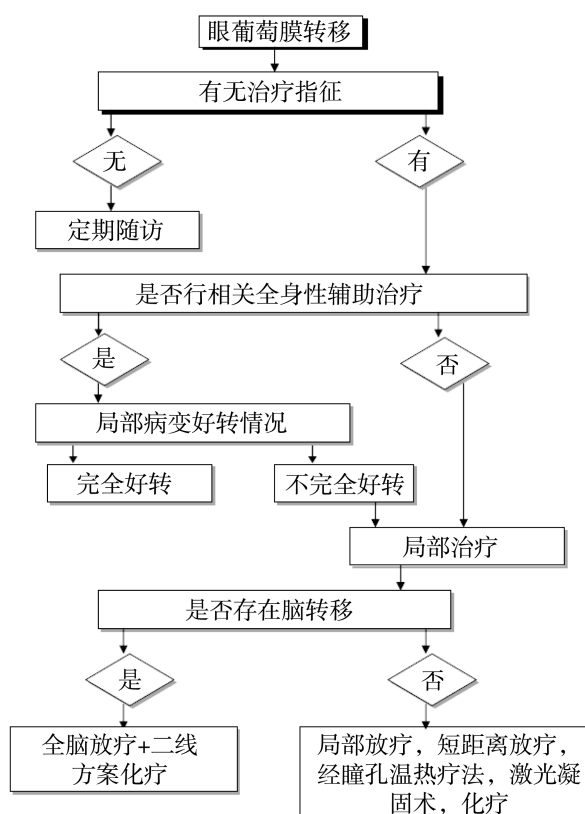


图1 恶性肿瘤眼葡萄膜转移的治疗策略

## 4 预后

恶性肿瘤眼部转移患者治疗后视觉功能的预后较好,但全身预后仍然较差,且患者的预后也取决于眼部转移的原发肿瘤类型。Demirci 等<sup>[6]</sup>对 264 名乳腺癌眼葡萄膜转移患者进行回顾性分析,其中 137 例患者行局部放射治疗眼转移,平均随访 21 个月,肿瘤控制率 85%。局部眼肿瘤对当前的治疗效果明显,但患者全身预后差,患者 1 年生存率为 65%,3 年生存率为 34%,5 年生存率为 24%。国外文献报告有 1 例乳腺癌患者术后 6 年发现左眼脉络膜转移,予以局部放疗后内分泌治疗 9.5 年,随访无复发<sup>[17]</sup>。



## 5 眼部检查纳入乳腺癌常规检查的必要性及其检查方法

### 5.1 眼部检查纳入乳腺癌常规检查的必要性

转移性乳腺癌患者眼葡萄膜转移的发生率较高(约 5% ~ 9%<sup>[5]</sup>), 要注意其临床表现, 早期发现、诊断并予以相应的治疗, 患者多能改善和保护视觉功能。但有约 7% 的患者无眼部症状<sup>[6]</sup>或眼部症状不明显。Kuhn 等<sup>[18]</sup>对乳腺癌眼脉络膜转移动物模型进行研究发现, 通过对小鼠动脉注射小鼠乳腺癌细胞株 r3T, 观察 20 ~ 28 d 后处死。免疫组织化学检测发现 50% 的小鼠存在眼脉络膜转移, 同时在这些小鼠的大脑及视神经也发现脉络膜肿瘤细胞和色素细胞沉着, 提示肿瘤细胞刺激色素细胞通过视神经转移至大脑。从动物实验角度发现乳腺癌可能先出现眼转移, 肿瘤细胞通过眼部转移至大脑。由此推测: 对乳腺癌患者常规行眼部检查, 有利于早期发现眼部病变, 及时治疗, 从而有效防止和改善眼部病变, 减少脑转移的发生。

### 5.2 检查方法

Nirmala 等<sup>[19]</sup>认为眼内转移性肿瘤是眼部最常见的肿瘤, 常见于乳腺和肺部原发肿瘤患者, 且常常发生在眼葡萄膜层。因为眼脉络膜血供丰富, 所以 85% 的病例均发生在眼脉络膜。肿瘤眼部转移的诊断需要依靠眼底检查、广视角眼底照相<sup>[20]</sup>、眼底荧光血管造影<sup>[21]</sup>、超声检查、眼底自体荧光检查<sup>[22]</sup>、眼部光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)<sup>[21]</sup>和眼部 CT/MRI 诊断。早期发现和治疗能够保护患者的视觉功能, 提高生活质量。

视网膜病变检查最简单也是最常用的方法就是散瞳眼底检查, 利用眼底镜对眼底视网膜情况进行比较详尽的检查, 一般半年到一年检查一次, 眼底病变比较活跃者应 3 个月检查一次。检查视网膜病变的另一项重要检查是眼底荧光血管造影: 利用荧光素钠做为造影剂从前臂静脉快速注入, 当荧光素钠随血流进入眼底血管时, 持续拍摄眼底血管中造影剂接收激发光线发射出的荧光形态, 以察看视网膜动态过程, 体会眼底血管的微细结构和微轮回的变化, 为很多眼底病的发病机理、诊断、治疗和预后评估提供依据。如果视网膜病变比较严重, 发生玻璃体出血, 或白内障比较严重, 无论散瞳眼底检查还是荧光血管造影都无法对视网膜情况进行评估, 可以考虑超声检查。通过眼科 B 超可以初步判断眼底有无新生血管膜、有无视网膜脱离, 对于继续保守治疗还是及早手术具有很大的参考价值。OCT 是一种新型非接触性无创光学影像诊断技术, 是利用眼内不同组织对光(用 830 nm 近红外光)的反射性不同, 通过低相干性光干涉测量仪, 比较反射光波和参照光波来测定反射光波的延迟时间

和反射强度,分析出不同组织的结构及其距离,经计算机处理成像,并以伪彩形式显示组织的断面结构。其适应症比较广泛,可用于青光眼,视网膜,黄斑疾病的检查,尤其对黄斑部疾病的诊断有重要的应用价值。眼部 MRI 同 CT 一样,具有无痛、安全性高、灵敏度高的优点,对肿瘤及神经学的诊断以及治疗计划的制定有重要意义,Solav 等<sup>[23]</sup>报道一例乳腺癌患者通过全身 PET-CT 检查发现眼脉络膜转移,因此,对于高度怀疑眼脉络膜转移的患者还可行 PET-CT 检查诊断。

## 6 结语

由于乳腺癌患者的生物学行为相对较好,远期治愈率高,且随着乳腺癌治疗技术的进步,荷瘤生存的患者越来越多,因此,通常情况下“少见”部位的转移癌更需要予以关注。笔者相信,只要重视乳腺癌患者眼转移的发生,对确诊乳腺癌,特别是转移性乳腺癌患者在初诊及随访期间常规行眼部检查,必要时行超声和眼部 OCT/CT/MRI 检查,早期发现,及时诊治,可以有效防止或延缓疾病的进展,提高患者的生存率和生活质量。

【关键词】 乳腺肿瘤; 脉络膜; 眼; 治疗; 眼部检查

【中图分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

## 参考文献

- [1] Oleksy P, Pogrzebielski A, Karska-Basta I, et al. A case of choroidal metastasis in a male breast cancer[J]. Klin Oczna, 2010, 112(10-12): 311-313.
- [2] Hood CT, Budd GT, Zakov ZN, et al. Male breast carcinoma metastatic to the choroid: report of 3 cases and review of the literature[J]. Eur J Ophthalmol, 2010, 21(4): 459-467.
- [3] Freedman MI, Folk JC. Metastatic tumors to the eye and orbit. Patient survival and clinical characteristics[J]. Arch Ophthalmol, 1987, 105(9): 1215-1219.
- [4] 谢璐,程琳,梁建宏. 乳腺癌脉络膜转移一例病例报告及文献复习[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2011, 5(2): 61-62.
- [5] Kanthan GL, Jayamohan J, Yip D, et al. Management of metastatic carcinoma of the uveal tract: an evidence-based analysis[J]. Clin Exp Ophthalmol, 2007, 35(6): 553-565.
- [6] Demirci H, Shields CL, Chao AN, et al. Uveal metastasis from breast cancer in 264 patients[J]. Am J Ophthalmol, 2003, 136(2): 264-271.
- [7] Rosset A, Zografos L, Coucke P, et al. Radiotherapy of choroidal metastases[J]. Radiother Oncol, 1998, 46(3): 263-268.
- [8] Shields CL, Shields JA, Gross NE, et al. Survey of 520 eyes with uveal metastases[J]. Ophthalmology, 1997, 104(8): 1265-1276.
- [9] Shields JA, Shields CL, Kiratli H, et al. Metastatic tumors to the iris in 40 patients[J]. Am J Ophthalmol, 1995, 119(4): 422-430.
- [10] Wiegel T, Kreusel KM, Bornfeld N, et al. Frequency of asymptomatic choroidal metastasis in patients with disseminated

- breast cancer: results of a prospective screening programme[J]. Br J Ophthalmol, 1998, 82(10): 1159-1161.
- [11] Amer R, Pe'er J, Chowers I, et al. Treatment options in the management of choroidal metastases[J]. Ophthalmologica, 2004, 218(6): 372-377.
- [12] 郑瑾, 王翼龙. 乳腺癌左眼脉络膜转移单纯化疗临床治愈 1 例[J]. 深圳医学, 1996, 9(3): 28.
- [13] Haritoglou C, Mueller AJ. Regression of an uveal metastatic tumor from breast cancer during chemotherapy—a case report[J]. Ophthalmologie, 2003, 100(4): 326-329.
- [14] d'Abbadie I, Arriagada R, Spielmann M, et al. Choroid metastases: clinical features and treatments in 123 patients[J]. Cancer, 2003, 98(6): 1232-1238.
- [15] Romanowska-Dixon B, Kowal J, Pogrzebielski A, et al. Transpupillary thermotherapy (TTT) for intraocular metastases in choroid[J]. Klin Oczna, 2011, 113(4-6): 132-135.
- [16] 王光璐, 王明扬, 魏文斌. 脉络膜转移瘤的临床特点分析[J]. 中华眼科杂志, 2009, 45(3): 229-233.
- [17] Jang RW, Doherty M, Hopkins JJ, et al. A case of prolonged disease-free survival in a patient with choroidal metastasis from breast cancer[J]. Nat Clin Pract Oncol, 2009, 6(2): 118-121.
- [18] Kuhn M, Shah S, Natasha T, et al. A mouse model of breast cancer metastasis to the choroid of the eye[J]. Clin Exp Metastasis, 2005, 22(8): 685-690.
- [19] Nirmala S, Krishnaswamy M, Janaki MG, et al. Unilateral solitary choroid metastasis from breast cancer: rewarding results of external radiotherapy[J]. J Cancer Res Ther, 2008, 4(4): 206-208.
- [20] Coffee RE, Jain A, McCannel TA. Ultra wide-field imaging of choroidal metastasis secondary to primary breast cancer[J]. Semin Ophthalmol, 2009, 24(1): 34-36.
- [21] Perez-Alvarez MJ, Arriola-Villalobos P, Reche-Frutos J, et al. Choroidal metastasis from a breast carcinoma. Diagnosis and follow-up with optical coherence tomography and fluorescein angiography and autofluorescence with HRA-II (Heidelberg Retina Angiograph) [J]. Arch Soc Esp Ophthalmol, 2009, 84(5): 267-270.
- [22] Natesh S, Chin KJ, Finger PT. Choroidal metastases fundus autofluorescence imaging: correlation to clinical, OCT, and fluorescein angiographic findings[J]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging, 2010, 41(4): 406-412.
- [23] Solav S, Bhandari R, Sowani A, et al. Choroidal metastasis from carcinoma of breast detected on F18-FDG PET CT scan: a case report and review of literature[J]. Indian J Nucl Med, 2010, 25(4): 160-163.

(收稿日期: 2011-08-31)

(本文编辑: 刘军兰)

邢雷, 孔令泉, 厉红元. 乳腺癌眼部转移的临床研究现状[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2011, 5(6): 729-735.