

· 综述 ·

乳腺癌眼部转移的诊治现状

刘畅 黄欣 茅枫 周易冬 林燕 孙强

【摘要】 随着临床诊疗新技术的发展,越来越多的乳腺癌患者能获得长期生存,乳腺癌眼部转移的病例也增多。当乳腺癌患者发生眼部转移时,容易出现视物模糊、视力下降等症状,从而影响患者的生活质量。目前,对于乳腺癌患者眼部转移的诊断,多以乳腺癌病史结合临床表现和眼部检查(眼底镜、眼部超声、眼底自发荧光检查、眼底血管荧光造影等)为主。治疗方面尚存在争议,一般认为在乳腺癌全身化疗、内分泌治疗以及靶向治疗的基础上,加用局部治疗,如眼部体外放射治疗、质子放射治疗、经瞳孔温热疗法、光动力学疗法、玻璃体内注射贝伐珠单抗抗体等。笔者从乳腺癌眼部转移的流行病学、临床表现、诊断及治疗等方面进行综述,供临床参考。

【关键词】 乳腺肿瘤; 眼部肿瘤,继发; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,同时也是继肺癌之后造成女性死亡人数最多的恶性肿瘤^[1]。随着乳腺癌原发肿瘤治疗方面的进展,以及乳腺癌早期筛查技术的普及,乳腺癌患者的预后越来越好,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。乳腺癌眼部转移相对少见,且尚未引起临床医师足够的重视,常导致漏诊及误诊。目前,有关乳腺癌眼部转移诊治的文献报道较少,笔者总结了乳腺癌眼部转移的流行病学特征及临床表现,介绍了相关的检查和治疗方法,希望有助于乳腺癌眼部转移患者的及时诊治,提高该类患者的生活质量。

一、乳腺癌眼部转移的流行病学特征

1. 乳腺癌眼部转移的发病率

目前,国内外关于乳腺癌眼部转移的报道相对较少,而且当乳腺癌发生内脏转移或骨转移时,眼部转移常常被忽略,因此,眼部转移的真正发病率很难评估。根据国外文献报道,乳腺癌眼部转移的发病率在 5%~30% 之间^[2-3],而国内目前尚无相关统计数据。从眼内肿瘤的角度来看,眼内肿瘤最常见的即为转移瘤,而转移瘤常来源于乳腺癌和肺癌^[4-6],有数据显示 49% 的眼部转移瘤的原发肿瘤为乳腺癌^[7]。

2. 乳腺癌眼部转移的发生部位

乳腺癌眼部转移主要分为眼眶转移和眼内转移,其中眼眶转移较眼内转移少见,在癌症患者中仅占 2%~3%^[8]。眼内转移可见于脉络膜、虹膜、睫状体、视网膜等,其中脉络膜因其具有丰富的血供而成为最常见的乳腺癌眼部转移部位^[9]。既往报道中,脉络膜转移瘤占有眼部转移的 81%,虹膜占 9%,视盘占 5%,睫状体占 2%^[10]。

3. 乳腺癌眼部转移的预后

眼部转移通常在乳腺癌发生肺、肝、中枢神经系统转移后被发现,67% 的患者在发现脉络膜转移时也伴有其他脏器的转移^[11],也有个案报道眼部转移瘤作为乳腺癌的首发症状而被诊断^[12],葡萄膜转移的中位诊断时间为乳腺癌诊断后 48 个月(0~300 个月)^[13]。目前,IV 期乳腺癌患者预后通常较差,诊断乳腺癌眼部转移以后患者的中位生存期在 13~21 个月^[11,13]。另外,有研究显示乳腺癌伴有眼眶转移的患者中位生存期为 31 个月^[14]。Demirci 等^[13]对 264 例乳腺癌葡萄膜转移患者进行生存分析,1、3、5 年生存率分别为 65%、35%、24%。乳腺癌眼部转移患者的总体生存时间仍取决于其他多器官转移与功能受损情况,早期发现、积极治疗及防治多部位转移能有效延长生存期。

4. 乳腺癌眼部转移与全身转移

如前所述,乳腺癌眼部转移通常在肺、肝、中枢神经系统转移后被发现,因此,肺转移、骨转移、肝转移等多器官转移可能是乳腺癌发生眼部转移的高危因素。随访研究发现:发生眼部转移的乳腺癌患者更易发生脑转移,乳腺癌脑转移的发病率约为 6%,而在发生眼部转移的患者中,脑转移的发病率增加到 28%^[13]。Kuhn 等^[15]在一个乳腺癌眼部转移的小鼠模型中发现,转移的肿瘤细胞与眼部色素细胞亲和力很强,而发生脑转移的小鼠脑组织中也发现类似的色素细胞,因此,他们提出假说:部分脑转移是否为乳腺癌细胞转移到脉络膜并与色素细胞结合或吞噬后,经过视神经转移至脑组织。这可能也是眼内转移的患者较眼眶转移患者预后更差的原因之一。

二、乳腺癌眼部转移的临床表现

乳腺癌眼部转移的表现包括视物模糊、眼部疼痛、视野受损、视物变形、闪光感、眼内漂浮物等。临床上一些患者也可能没有明显症状。

1. 葡萄膜转移

乳腺癌眼部转移通常是通过血行转移而来,因此,葡萄

膜(虹膜、睫状体、脉络膜),尤其是脉络膜,为最常见的转移部位,而脉络膜转移常见的症状为伴或不伴视物变形的视物模糊^[16],视物模糊也是大多数眼部转移患者的首发症状。这种视力改变是由黄斑区受累以及视网膜下渗出、视网膜脱离所致^[10,17]。

虹膜转移多表现为眼部疼痛,可能与继发青光眼与虹膜睫状体炎有关^[18],在裂隙灯下常可见虹膜上迅速增长的黄色或白色乳突状实性结节。

对于视盘转移,常出现视野受损、视物变形等症状,可能是由于肿瘤细胞直接侵犯视盘,也可能来源于脉络膜转移灶的扩散,眼底镜下可表现为视神经乳头处增厚或结节^[19]。

睫状体转移占葡萄膜转移的 2%,常因位于患眼下象限形成囊性病灶而难以被诊断,常导致浅前房、白内障、晶状体脱位等^[19]。

2. 视网膜转移

视网膜转移非常罕见,在眼部转移中的比例 $<1\%$ ^[20]。乳腺癌视网膜转移患者多表现为视物模糊、视力下降,在眼底镜下可见视网膜上黄白色肿物,多合并视网膜下积液、出血,容易被误诊为视网膜炎^[21]。

3. 眼外转移

乳腺癌眼眶转移多累及眼外肌和眶周脂肪,引起眼球运动障碍,多伴有眼部疼痛、眼球突出、复视、眶周肿物^[8]。除此之外,乳腺癌眼部转移还可见于结膜、视神经管等,分别表现为结膜无痛肿物以及进行性视力下降^[22-23]。

三、乳腺癌眼部转移的诊断

乳腺癌眼部转移患者如能早期诊断和治疗,能有效改善患者的视力,从而提高患者的生活质量,因此,乳腺癌眼部转移的明确诊断显得尤为重要。在已有乳腺癌病史的患者中,如出现视物模糊、视力下降、闪光感等眼部症状时,应高度警惕眼部转移。此时对于眼部转移的诊断并不难,除了结合临床表现和乳腺癌病史以外,眼底检查、眼底荧光血管造影、眼底自发荧光检查(fundus autofluorescence, FAF)、眼部光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)、眼部超声、眼部 CT/MRI、正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)/CT 等均有助于诊断。

眼底镜以及裂隙灯是最简单的检查方法,能发现包括巩膜、前房、晶状体以及视网膜等的病变,常作为检查的首选^[22-23]。FAF、OCT 和眼底荧光血管造影对于脉络膜转移的诊断非常重要,在眼底荧光血管造影的静脉延迟期,脉络膜转移灶会表现为强荧光^[24],当患者的一般情况较差,不能耐受血管造影时,无创检查则表现出明显优势,如 FAF 和 OCT。FAF 能评价视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞的代谢情况,在 FAF 检查中,病灶处荧光缺失,病灶边缘多呈现颗粒状高荧光信号^[25];OCT 能直接观察到视网膜增厚以及视网膜脱离^[24]。眼部超声能发现转移部位中到高回声的肿物,常用于筛查,对于评估治疗效果具有重要临床意义^[16]。对于少数患者,在没有发现原发肿

瘤而首先出现眼部症状时,需要与各种其他眼部肿瘤鉴别,此时 MRI 可用于鉴别,如脉络膜黑色素瘤在 T1 相为高信号,而转移癌在 T1 相为低信号^[26]。

乳腺癌眼部转移诊断的金标准依然是眼部转移灶的活组织检查,尤其是对于原发灶不明确的患者。同时,对于眼部转移灶的活组织检查还能提供转移灶的免疫组织化学与原发灶有无不同等信息,对于指导治疗以及预测内分泌治疗和靶向治疗的效果有重要的临床意义^[27]。眼内活组织检查可能导致严重的眼内出血、肿瘤扩散等并发症,所以在进行眼部活组织检查前必须有严格的指征,并且学者们对是否应直接行玻璃体切除活组织检查现在尚有争议。

细针穿刺在用于眼内转移灶时,要求病灶厚度 $>2\text{ mm}$,使假阴性率降至 3% 以下,同时,眼内细针活组织检查使得视网膜脱离的风险 $<4\%$,而常见的眼内出血在很多眼内转移未行穿刺的患者中也会自发出现^[27]。对于眼眶转移病灶,粗针活组织检查与细针穿刺同样安全,且诊断率可达 94%,高于细针活组织检查^[28]。

四、乳腺癌眼部转移的治疗

发生乳腺癌眼部转移的患者已为 IV 级乳腺癌,其治疗分为原发灶治疗、全身治疗与眼部转移灶治疗。一般认为,眼部转移灶的治疗应建立在原发灶与全身治疗的基础上,加用局部治疗,以改善患者视力与生活质量为目的。

1. 全身治疗与眼部转移

乳腺癌眼部转移灶对于全身化疗或内分泌治疗的反应性很少有文献报道。在对部分晚期乳腺癌患者进行全身内分泌治疗或化疗时,眼部转移灶能部分缩小、好转^[29-30]。随访研究发现,80% 的眼部转移灶在全身治疗过程中好转或稳定,但也有研究称有 53% 的患者在这期间新发眼部转移^[13]。对于何种治疗为更优选择尚无定论。另外,对眼部转移灶进行活组织检查及免疫组织化学检测能预测转移灶对全身治疗的反应。

2. 眼部转移的局部治疗

对于眼部转移的治疗,体外放射治疗(external beam radiation therapy, EBRT)为应用最早也是应用最广的局部治疗方式^[31],通过破坏瘤细胞的 DNA,EBRT 能使转移灶缩小 63%~83%^[16]。传统的 EBRT 会引起严重的眼部并发症,如眼部皮肤红斑、结膜炎、白内障、虹膜新生血管形成以及放射性视网膜病变等,并且患者生存时间越长,出现的眼部并发症越多^[32]。因此,近年来开始研究质子放射治疗,基于带电粒子的特性,采用质子束放射治疗能使射束较精确地到达转移灶所在部位,并使剂量分布优化,高辐射剂量集中于肿瘤部位而周围组织辐射剂量小,从而使并发症大大减少。回顾性研究显示,质子放射治疗能使眼部转移灶治疗有效率达 84%,并且并发症的发生率较 EBRT 低 29%^[33]。

对于乳腺癌葡萄膜转移的患者,激光治疗也是常用的治疗手段,其中经瞳孔温热疗法(transpupillary thermotherapy, TTT)较为多见^[34]。TTT 采用半导体激光,通过瞳孔将热能

直接作用于脉络膜和色素上皮,使肿瘤血管闭塞或形成血栓而导致肿瘤组织坏死^[34]。该方法安全,但仅对较小的转移灶有效^[34]。光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)也是近年来应用于眼部转移癌并且颇有前景的治疗方法。PDT 使用光敏药物,并用激光使其活化,产生活性很强的单态氧,通过细胞毒性杀伤肿瘤细胞。该方法安全有效,目前常用的光敏剂是维替泊芬,进行 PDT 的时机一般在内分泌治疗和化疗之后或同时进行。小样本研究显示 PDT 对脉络膜转移瘤的控制率可达 78%,2/3 的脉络膜转移患者的病灶得到控制或好转,86% 的视网膜下渗出被吸收,在超声下可见 81% 的肿物缩小^[35-36]。

贝伐珠单抗克隆抗体是一种重组人源化单克隆抗体,通过结合并抑制 VEGF 的生物学活性,从而抑制肿瘤血管生成,可用于乳腺癌治疗中。对于乳腺癌眼部转移患者,眼部转移灶对于全身的贝伐珠单抗克隆抗体治疗反应较差,而玻璃体内注射贝伐珠单抗克隆抗体可使脉络膜转移灶缩小从而防止视力丧失^[37]。另外,玻璃体内注射贝伐珠单抗克隆抗体也可使视网膜下渗出减少甚至吸收,改善视物模糊^[38]。最新一项研究对 5 个脉络膜转移患者玻璃体内注射贝伐珠单抗克隆抗体的治疗是无效的^[39]。

五、结语

当乳腺癌患者出现眼部症状时,应积极进行眼科会诊与检查,明确是否存在眼部转移。在治疗方面,除了针对乳腺癌本身的内分泌治疗、化疗、靶向治疗外,眼部局部放射治疗最为成熟和有效。虽然国外近年来 TTT、PDT、玻璃体内注射贝伐珠单抗克隆抗体等研究均取得有效成果,但其应用仍有很多局限,如研究样本数少、缺乏对比、患者基础治疗不同、缺乏前瞻性研究等,并且目前尚无明确的指南规定何时需要采用局部治疗、选用何种局部治疗等。这些方面仍有待于开展深入研究。

参 考 文 献

- [1] Ban KA, Godellas CV. Godellas. Epidemiology of breast cancer[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2014, 23(3):409-422.
- [2] Nelson CC, Hertzberg BS, Klintworth GK. A histopathologic study of 716 unselected eyes in patients with cancer at the time of death[J]. Am J Ophthalmol, 1983, 95(6):788-793.
- [3] Kreusel KM, Wiegel T, Stange M, et al. Intraocular metastases of metastatic breast carcinoma in the woman. Incidence, risk factors and therapy[J]. Ophthalmologie, 2000, 97(5):342-346.
- [4] Marigo FA, Finger PT. Anterior segment tumors: current concepts and innovations[J]. Surv Ophthalmol, 2003, 48(6):569-593.
- [5] Eliassi-Rad B, Albert DM, Green WR. Frequency of ocular metastases in patients dying of cancer in eye bank populations[J]. Br J Ophthalmol, 1996, 80(2):125-128.
- [6] Shields CL, Shields JA, Gross NE, et al. Survey of 520 eyes with uveal metastases[J]. Ophthalmology, 1997, 104(8):1265-1276.
- [7] Georgalas I, Paraskevopoulos T, Koutsandrea C, et al. Ophthalmic metastasis of breast cancer and ocular side effects from breast cancer treatment and management: mini review[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015:574086.
- [8] Eckardt AM, Rana M, Essig H, et al. Orbital metastases as first sign of metastatic spread in breast cancer: case report and review of the literature[J]. Head Neck Oncol, 2011, 3: 37.
- [9] Cohen VM. Ocular metastases[J]. Eye (Lond), 2013, 27:137-141.
- [10] Wickremasinghe S, Dansingani KK, Tranos P, et al. Ocular presentations of breast cancer[J]. Acta Ophthalmol Scand, 2007, 85(2):133-142.
- [11] Kreusel KM, Bechrakis NE, Krause L, et al. Incidence and clinical characteristics of symptomatic choroidal metastasis from breast cancer[J]. Acta Ophthalmol Scand, 2007, 85(3):298-302.
- [12] Olfa G, Riadh H, Sameh T, et al. Breast cancer discovered from choroidal metastasis: Apropos of a case and review of the literature[J]. Can J Ophthalmol, 2009, 44(6):e67.
- [13] 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.
- [14] Amichetti M, Caffo O, Minatel E, et al. Ocular metastases from breast carcinoma: A multicentric retrospective study[J]. Oncol Rep, 2000, 7(4):761-765.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Freedman MI, Folk JC. Metastatic tumors to the eye and orbit. Patient survival and clinical characteristics[J]. Arch Ophthalmol, 1987, 105(9):1215-1219.
- [18] Woog JJ, Chess J, Albert DM, et al. Metastatic carcinoma of the iris simulating iridocyclitis[J]. Br J Ophthalmol, 1984, 68(3):167-173.
- [19] Shields JA, Shields CL, Singh AD. Metastatic neoplasms in the optic disc: the 1999 Bjerrum Lecture: part 2[J]. Arch Ophthalmol, 2000, 118(2):217-224.
- [20] Shields CL, Shields JA. Retinal and Choroidal Manifestations of Selected Systemic Diseases[M]. New York: Springer, 2013:267-282.
- [21] Shields CL, McMahon JF, Atalay HT, et al. Retinal metastasis from systemic cancer in 8 cases[J]. JAMA Ophthalmol, 2014, 132(11):1303-1308.
- [22] Skalicky SE, Hirst LW, Conway RM. Metastatic breast carcinoma presenting as a conjunctival lesion[J]. Clin Exp Ophthalmol, 2007, 35(8):767-769.
- [23] Tamai H, Ishida K, Murakami K, et al. Compression neuropathy caused by cancer metastasis to the optic nerve canal[J]. BMC Res Notes, 2013, 6: 546.
- [24] 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.
- [25] Ishida T, Ohno-Matsui K, Kaneko Y, et al. Autofluorescence of metastatic choroidal tumor[J]. Int Ophthalmol, 2009, 29(4):309-313.
- [26] Mewis L, Young SE. Breast carcinoma metastatic to the choroid.

- Analysis of 67 patients [J]. *Ophthalmology*, 1982, 89(2):147-151.
- [27] Eide N, Walaas L. Fine-needle aspiration biopsy and other biopsies in suspected intraocular malignant disease: a review [J]. *Acta Ophthalmol*, 2009, 87(6):588-601.
- [28] Yarovoy AA, Bulgakova ES, Shatskikh AV, et al. CORE needle biopsy of orbital tumors [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013, 251(8):2057-2061.
- [29] Manquez ME, Shields CL, Karatzas EC, et al. Regression of choroidal metastases from breast carcinoma using aromatase inhibitors [J]. *Br J Ophthalmol*, 2005, 89(6):776-777.
- [30] Zako M, Takeyama M, Naito E, et al. Choroidal and optic disc metastases from breast cancer and their response to combination pharmacotherapy with tamoxifen, cyclophosphamide hydrate, letrozole, and bevacizumab [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2012, 28(1):89-93.
- [31] Lim JJ, Petrovich Z. Radioactive plaque therapy for metastatic choroidal carcinoma [J]. *Ophthalmology*, 2000, 107(10):1927-1931.
- [32] Wiegel T, Bottke D, Kreuseletal KM. External beam radio-herapy of choroidal metastases—final results of a prospective study of the German Cancer Society (ARO 95-08) [J]. *Radiother Oncol*, 2002, 64(1):13-18.
- [33] Tsina EK, Lane AM, Zacks DN, et al. Treatment of metastatic tumors of the choroid with proton beam irradiation [J]. *Ophthalmology*, 2005, 112(2):337-343.
- [34] Levinger S, Merin S, Seigal R, et al. Laser therapy in the management of choroidal breast tumor metastases [J]. *Ophthalmic Surg Lasers*, 2001, 32(4):294-299.
- [35] Kaliki S, Shields CL, Al-Dahmash SA, et al. Photodynamic therapy for choroidal metastasis in 8 cases [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(6):1218-1222.
- [36] Ghodasra DH, Demirci H. Photodynamic therapy for choroidal metastasis [J]. *Am J Ophthalmol*, 2016, 161:104-109.
- [37] Fenicia V, Abdolrahimzadeh S, Mannino G, et al. Intravitreal bevacizumab in the successful management of choroidal metastases secondary to lung and breast cancer unresponsive to systemic therapy: a case series [J]. *Eye (Lond)*, 2014, 28(7):888-891.
- [38] Augustine H, Munro M, Adatia F, et al. Treatment of ocular metastasis with anti-VEGF: a literature review and case report [J]. *Can J Ophthalmol*, 2014, 49(5):458-463.
- [39] Maudgil A, Sears KS, Rundle PA, et al. Failure of intravitreal bevacizumab in the treatment of choroidal metastasis [J]. *Eye (Lond)*, 2015, 29(5):707-711.

(收稿日期:2017-04-14)

陈畅, 黄欣, 茅枫, 等. 乳腺癌眼部转移的诊治现状 [J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2018, 12(5):302-305.