

متاستازهای داخل چشمی

مترجم: دکتر سعید کریمی: استادیار - چشم پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - تهران - ایران

دکتر وحید موفقی: دستیار چشم پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - تهران - ایران

دکتر حسین ملازم: دستیار چشم پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - تهران - ایران

آزاده حاصلی مفرد: کارشناس ارشد - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - تهران - ایران

* این مقاله ترجمه‌ای از مجموعه "Focal Point" مربوط به ماه June سال ۲۰۱۷ با عنوان "Intraocular Metastasis" می‌باشد.

مقدمه

تشخیص متاستاز داخل چشم می‌تواند برای بیمار هولناک باشد. برای بسیاری از بیماران به ویژه افرادی که به سرطان ریه و یا پستان مبتلا هستند، این تشخیص نشانه انتشار تومور بدخیم در بدن و بیانگر پیش‌آگهی ضعیف برای بقا است. برای کسانی که در حال حاضر از متاستاز گسترده رنج می‌برند، درگیری چشم مشکلاتی مانند دوری از خانواده، دوستان، کار و نیز صرف زمان بیش‌تر در بیمارستان را تحمیل می‌کند. متاستاز داخل چشم، به ویژه اگر دوطرفه باشد، باعث ترس از نابینایی، از دست دادن استقلال و ناتوانی در محل کار و خانه می‌شود.

بسیاری از بیماران مبتلا به متاستاز داخل چشمی دچار از دست رفتن برگشت‌ناپذیر بینایی می‌شوند و برخی ممکن است به دلیل درمان با تاخیر یا ناکارآمد، چشم خود را از دست بدهند. بیش‌تر این بیماران با وجود پیشرفت‌های صورت گرفته در تصویربرداری چشمی، در ابتدا به اشتباه به عنوان بیماری التهابی یا سایر ضایعات خوش‌خیم تشخیص داده می‌شوند. گاهی حتی پس از تشخیص صحیح، به دلیل عدم آگاهی از این نکته که متاستاز به چشم قابلیت رشد سریع دارد، با فوریت به یک انکولوژیست چشم ارجاع داده نمی‌شوند، بنابراین، از زمان بروز علائم تا آغاز درمان چشم، فاصله زمانی زیادی به طول می‌انجامد. حتی پس از درمان، نتیجه می‌تواند به علت شکست درمانی، کم‌تر از حد مطلوب باشد. چنین شکست‌هایی شاید با توجه به تغییر روش درمانی از پرتودرمانی به درمان‌های کم‌آزارنده‌تر و با قابلیت اعتماد کم‌تر مانند درمان آنتی‌آنژیوژنیک و PDT بیش‌تر شده است. اگر درمان چشمی، به این امید که درمان سیستمیک به تنهایی باعث کنترل بیماری داخل چشم می‌شود، به تاخیر بیفتد، آسیب بیش‌تری رخ خواهد داد. از طرف دیگر، منابع گرانبها (از جمله زمان و انرژی محدود بیمار) می‌تواند به علت بررسی‌ها و درمان‌های اضافه یا تخمین بقای بیش از حد خوش‌بینانه هدر رود. هدف این بخش کمک به چشم‌پزشکان جهت مراقبت بهتر بیماران مبتلا به متاستاز داخل چشم است تا از منابع موجود، بهره ببرند. اگرچه درمان متاستازهای داخل چشم احتمالاً به یک متخصص انکولوژی چشم و آگذار می‌شود ولی چشم‌پزشکان عمومی و متخصصین شبکه نقش مهمی در مراقبت از بیمار دارند. لوسمی و لنفوم موارد بسیار متفاوتی هستند و در این بررسی گنجانده نشده‌اند.

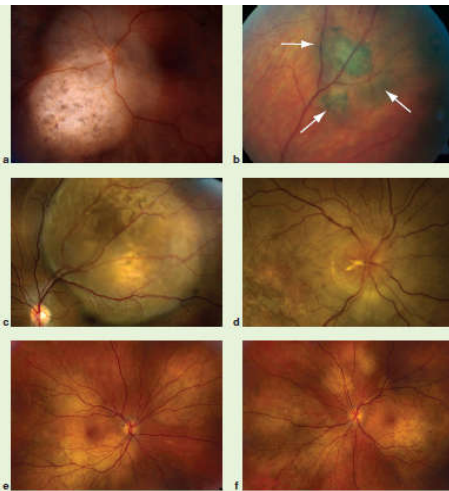
اپیدمیولوژی

شایع‌ترین منابع متاستاز داخل چشمی، سرطان‌های ریه و پستان هستند (جدول ۱). دیگر مکان‌های اولیه شامل: دستگاه گوارش، پروستات، کلیه و سایر اعضا می‌باشد. عدم شناسایی بدخیمی اولیه به علت پیشرفت تکنیک‌های نمونه‌برداری، ایمونوهیستوشیمی و تصویربرداری کم‌تر اتفاق می‌افتد.

اخذ شرح‌حال کامل، احتمال تشخیص اشتباه را می‌کاهد و باید به طور معمول در همه بیماران حتی زمانی که تردیدی در وجود متاستاز نیست، صورت گیرد. تقریباً در تمام بیماران مبتلا به سرطان پستان و نیمی از مبتلایان به سرطان ریه هنگام بروز

متاستاز داخل چشمی، تومور اولیه از قبل تشخیص داده شده است. اگرچه ممکن است سابقه سرطان یا مصرف دخانیات بیانگر این باشد که تومور داخل چشم، متاستاتیک است، اما تشخیص باید بر اساس علائم بالینی تومور یا بیوپسی باشد، زیرا ممکن است دو پاتولوژی هم‌زمان وجود داشته باشد (به عنوان مثال، تاریخچه سرطان سینه یا ریه در بیمار مبتلا به ملانوم یووال). میانگین سن بیماران برای بروز متاستاز داخل چشم بسیار متفاوت است، اما برای سرطان پستان حدود ۵۷ سال و برای سرطان ریه ۶۳ سال گزارش شده است. متاستاز داخل چشم از سرطان پستان حدود ۲ سال بعد از تشخیص تومور اولیه و زودتر، اگر سرطان اولیه

پلنگی) و/ یا رنگدانه نارنجی لیپوفوشین بر روی سطح تومور شایع است (تصویر ۱a). متاستاز کورویید معمولاً مسطح می‌باشد و مشاهده یک شکل قارچ‌گونه مانند آنچه که اغلب در ملانوم یووال دیده می‌شود، بسیار نادر است. جدایی سروز شبکیه معمولاً وجود دارد. درگیری دیسک بینایی می‌تواند به علت متاستاز به عصب یا گسترش از طریق کورویید مجاور رخ دهد و به صورت ضخیم‌شدگی یا ندول زرد- سفید و احتمالاً با تورم دیسک مشاهده شود (تصویر ۱d). حدود ۳۳ درصد از چشم‌ها بیش از یک تومور و حدود یک سوم از بیماران، متاستازهای دوطرفه دارند (تصویر ۱e و ۱f). متاستاز دوطرفه متعدد در سرطان سینه از سرطان ریه شایع‌تر است.



تصویر ۱- تصویر رنگی از متاستاز کورویید. (a) متاستاز ایزوله مجاور عصب اپتیک چپ در یک خانم ۴۱ ساله مبتلا به سرطان پستان. به عدم وجود عروق قابل مشاهده تومور توجه کنید. (b) متاستاز قرمز رنگ کارسینوئید با کلامپ‌های رنگدانه‌ای روی آن در یک مرد ۳۵ ساله. (c) متاستاز کورویید از ریه با رنگدانه کاذب در یک مرد ۳۹ ساله بدون سابقه قبلی ابتلا به سرطان. (d) متاستاز کورویید درگیرکننده عصب بینایی از پستان در یک زن ۵۶ ساله. (e و f) متاستاز دوطرفه از ریه در یک زن ۳۷ ساله با حاملگی ۳۰ هفته.

متاستازهای شبکیه نادر هستند (کم‌تر از ۱ درصد متاستازهای داخل چشم) (تصویر ۲a) و تمایل به رنگ سفید یا زرد دارند مگر این که تومور اولیه ملانوم پوستی باشد، که در این صورت ضایعات ممکن است قهوه‌ای به نظر برسند. آن‌ها عروق شبکیه را محو نموده و اغلب خونریزی‌های سطحی با حاشیه مجزا و نامنظم را نشان می‌دهند. سایر ویژگی‌ها ممکن است شامل مایع ساب‌رتین، ادم داخل شبکیه، خون‌ریزی و seeding داخل زجاجیه باشند. این متاستازها می‌توانند به صورت ضایعات متعدد کوچک ظاهر شوند (تصویر ۲b).

پیش‌رفته باشد رخ می‌دهد. این فاصله در بیمارانی که سابقه سرطان ریه دارند بسیار کوتاه‌تر است. متاستاز غیرچشمی در حدود ۷۵ درصد از بیماران مبتلا به متاستاز چشم، شناخته شده یا تشخیص داده شده است و معمولاً شامل ریه، استخوان، کبد و مغز است.

جدول ۱- مکان‌های شایع اولیه که موجب متاستاز چشمی می‌شوند (اطلاعات شیوع در مطالعه بزرگ حاصل شده است)

اولیه	مطالعه Shield		مطالعه Konstantinidis	
	مذکر	مونث	مذکر	مونث
پستان	۱٫۵	۶۸٫۶	۲٫۳	۷۵٫۵
ریه	۴۰٫۱	۱۲٫۴	۵۳٫۵	۱۳٫۲
مری	۰	۰	۱۶٫۳	۱٫۹
پروستات	۶٫۶	-	۱۱٫۶	-
دستگاه گوارش	۹٫۵	۱٫۸	۱۱٫۶	۰
کلیه	۵٫۸	۰٫۴	۰٫۱	۱٫۹
پوست	۳٫۶	۱٫۴	۴٫۷	۰٫۱
رحم	-	۰	-	۱٫۹
تخمدان	-	۰	-	۱٫۹
سایر	۳٫۶	۳٫۹	۰	۰
ناشناخته	۲۹٫۲	۱۱٫۷	۲٫۳	۳٫۸
جمع	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰

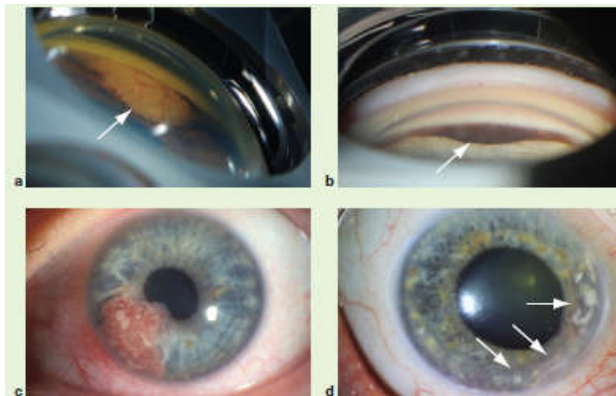
ویژگی‌های بالینی

شایع‌ترین نشانه‌ها تاری دید، از دست دادن میدان بینایی و فوتوپسی می‌باشند. حدود ۱۲ درصد از بیماران مبتلا به متاستاز از ریه و کم‌تر از ۵ درصد از بیماران با متاستاز از پستان در غیاب گلوکوم یا یوویت، درد را تجربه می‌کنند. چنین دردی در ملانوم یووال و در سایر ضایعات مشابه به جز اسکلریت خلفی بسیار نادر است.

بیش از ۹۰ درصد متاستازهای داخل چشم، کوروییدال و اکثر آن‌ها خلف اکواتور (Postequatorial) هستند. به طور معمول، رنگ متاستاز کوروییدی کرم سفید یا زرد کم‌رنگ است (تصویر ۱a). رنگ نارنجی / قرمز منشا کلیه، تیرویید و یا کارسینوئید را نشان می‌دهد (تصویر ۱b). متاستاز از ملانوم پوستی ممکن است بدون رنگ، قهوه‌ای مایل به زرد یا خاکستری و به ندرت، متاستاز غیرملانوما می‌تواند رنگی (پیگمانته) به نظر برسد (تصویر ۱c).

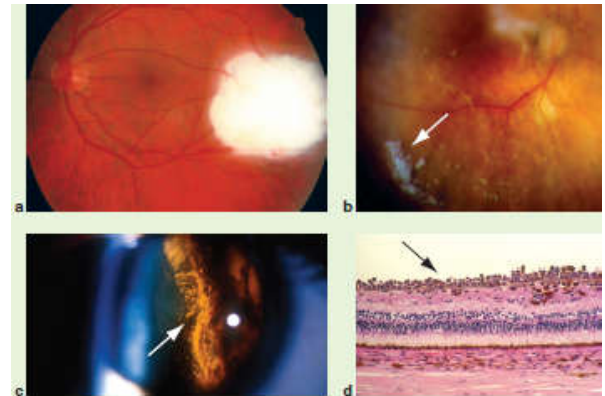
عروق خونی تومور، برخلاف ملانوم یووال آملانوتیک، معمولاً قابل مشاهده نیستند. کلامپ‌های سیاه یا قهوه‌ای ملانین (پوست

موارد صورتی نارنجی به نظر می‌رسد یا این که از ملانوم جلدی باشد که در این صورت قهوه‌ای‌رنگ خواهد بود. عروق داخل تومور به طور معمول وجود دارد (تصویر ۳c). همراه با متاستاز عنبیه این موارد دیده می‌شود. عروق تغذیه‌کننده، گلوکوم ثانویه، جابه‌جایی پوپیل (Corectopia)، seeding، اتاق قدامی، pseudohypopyon و هایفما. فشار چشم اغلب بالا است و رسوبات متعدد می‌توانند وجود داشته باشند (تصویر ۳d).



تصویر ۳- متاستاز عنبیه و اجسام مژگانی. (a) متاستاز آملانوتیک جسم مژگانی از سرطان پستان در یک خانم ۵۱ ساله (b) متاستاز رنگدانه‌ای (پیگمانته) جسم مژگانی از ملانوم پوستی در یک آقای ۲۰ ساله (c) متاستاز یک طرفه عنبیه از کارسینوم پستان در خانم ۴۳ ساله. به عروق تومور توجه کنید (d) متاستازهای متعدد عنبیه از سرطان پستان در یک خانم ۷۴ ساله.

متاستازهای زجاجیه که می‌توانند با ملانوم جلدی دیده شوند، به صورت گره‌های قهوه‌ای با اندازه متنوع ظاهر می‌شوند (گلوله توپ) (تصویر ۲c و ۲d) و بدون درگیری کوروییدی رخ می‌دهند. متاستاز به اجسام مژگانی نادر است و ظاهری مسطح یا گنبدی شکل دارد. آن‌ها معمولاً آملانوتیک‌اند مگر این که ناشی از ملانوم پوستی باشند (تصویر ۳a و ۳b). متاستاز عنبیه معمولاً سفید است، مگر این که ناشی از تیروئید یا کلیه باشد که در این



تصویر ۲- متاستاز شبکیه. (a) متاستاز ایزوله در چشم چپ یک مرد ۴۹ ساله با کارسینوم ریه. به انسداد عروق شبکیه توجه کنید. (b) متاستازهای کوچک متعدد در ناحیه اینفروتمپورال در چشم راست یک مرد ۶۳ ساله با کارسینوم ریه. متاستاز کورویید نیز به صورت دوطرفه وجود دارد. (c) فتواسلیت متاستازهای قهوه‌ای زجاجیه را از ملانوم پوستی در یک خانم ۴۴ ساله نشان می‌دهد. (d) میکروگراف نوری از چشم نشان داده شده در شماره c سلول‌های ملانوم را در سطح شبکیه نشان می‌دهد.

تشخیص

تصویربرداری رنگی

تصویربرداری رنگی برای تشخیص اندازه تومور، تعداد و گسترش آن مفید است. برای تشخیص، افتالموسکوپی از فوندوس فوتوگرافی قابل اعتمادتر است زیرا برخی از دوربین‌ها رنگ واقعی را نشان نمی‌دهند. به عنوان مثال، دوربین (Optos) Optos، Dunfermline، اسکاتلند) ممکن است به اشتباه رنگدانه‌های ملانوم را نمایش دهد.

تصویربرداری اتوفلوئورسانس

تصویربرداری اتوفلوئورسانس، نقاطی به صورت هیپرفلوئورسانس و هیپرفلوئورسانس را نمایش می‌دهد (تصویر ۴a و ۴b). در برخی بیماران، توده‌های بزرگ لیپوفوشین حتی زمانی که در معاینه به سختی قابل تشخیص می‌باشند، برجسته می‌شوند. (تصویر ۴c و ۴d).

آنژیوگرافی

آنژیوگرافی فلوروسئین، متاستاز را به صورت اولیه هیپرفلورسانس و به صورت تاخیری هیپرفلورسانس، بدون گردش دوگانه نمایش می‌دهد (تصویر ۵). آنژیوگرافی Indocyanine بلوک فلورسانس کوروییدی کم‌تر از تومورهای ملانوسیتی را نمایش می‌دهد. هم‌چنین عروق کورویید و رنگ‌پذیری سطحی به صورت پچی مشخص می‌شوند.

سونوگرافی

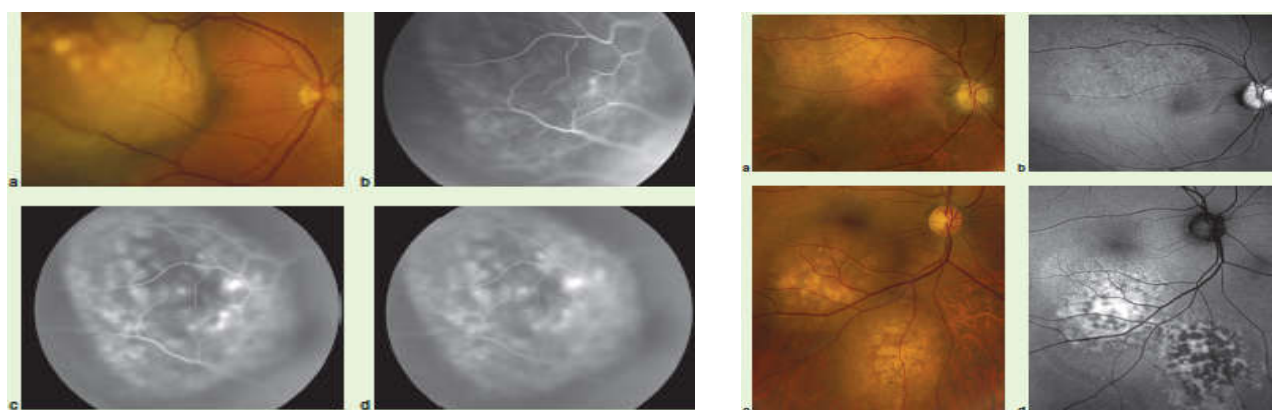
سونوگرافی برای اندازه‌گیری ابعاد و به ویژه ضخامت تومور مفید است، اگرچه حاشیه‌های کناری به دلیل محو شدن تدریجی به سختی قابل تشخیص هستند. در اسکن A و B سونوگرافی، بازتابندگی آکوستیک داخلی متاستاز درون چشم، متوسط تا بالا است و از بیش‌تر ملانوم‌های یووال بالاتر است، اگرچه به اندازه

ضخامت تومور را زمانی که ابعاد آن برای اندازه‌گیری با سونوگرافی بسیار کوچک است، تعیین کند. بر خلاف نووس و ملانوم، متاستازها دارای حاشیه نامنظم و موجی شکل می‌باشند (Lumpy Bumpy) (تصویر ۷). یافته‌های دیگر OCT عبارتند از: فشرده شدن کوریوکاپیلاریس زیرین، اختلالات RPE، مایع ساب‌رتینال با نقاط روشن (Speckles) و دژنراسیون لایه خارجی شبکیه با گیرنده‌های نوری Shaggy.

همانژیوم کوروئیدال نمی‌باشد (تصویر ۶). متاستازهای قارچی شکل نادر، بازتاب داخلی بالا دارند که به همان اندازه در سراسر تومور بالا است، بر خلاف ملانوم که بازتاب بالا فقط در سر پرولاپس شده تومور داخل شبکیه ممکن است رخ دهد.

OCT

OCT ممکن است متاستازهای تحت‌بالینی را نشان دهد و



تصویر ۴- تصویر اتوفلورسانس. (a) متاستاز کوروئیدال از ریه در یک زن ۷۱ ساله. (b) تصویر اتوفلورسانس نقاط هایپر و هایپوفلورسانت به شکل یک الگوی پوست پلنگ را نشان می‌دهد. (c) متاستاز کوروئیدال از ریه در یک آقای ۶۰ ساله (d) تصویر اتوفلورسانس رسوبات لیپوفوشین به صورت هایپرفلورسانس نشان می‌دهد.

تصویر ۵- آنژیوگرافی فلورسین. (a) متاستاز کوروئیدال از ریه در یک زن ۷۳ ساله. (b-d) آنژیوگرافی هایپوفلورسانس اولیه با هایپرفلورسانس‌های مولتی‌فوکال در حال افزایش بدون عروق قابل مشاهده در تومور نشان می‌دهد.

CT و MRI

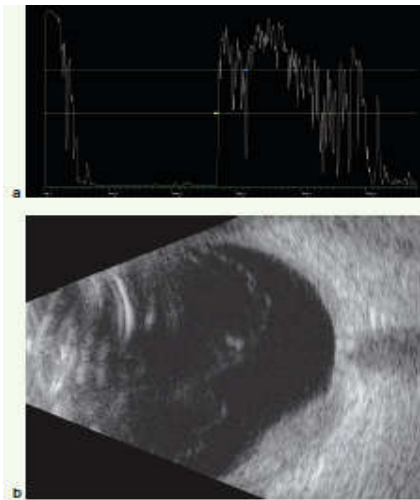
یافته‌های MRI می‌تواند متنوع باشد، اما ضایعات متاستاتیک داخل چشم مشابه ملانوم آملانوتیک معمولاً در T1، Hyperintensity و در T2، Hypointensity نسبت به زجاجیه نشان می‌دهند. CT کاربرد کم‌تری در این زمینه دارد و به ندرت مفید است. PET نیز غیر تشخیصی است.

بیوپسی

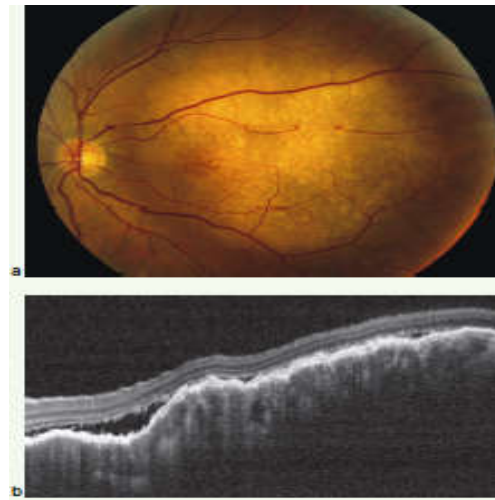
بیوپسی در مواقع عدم اطمینان از تشخیص بالینی، مفید است به ویژه اگر نشانه‌های بدخیمی در عضو دیگر وجود نداشته باشد. بیوپسی، سرنخ‌های تشخیصی مفیدی را در اکثر بیماران فراهم می‌کند. اکثر متخصصین انکولوژی چشم، بیوپسی را در مواردی که تصویربرداری سیستمیک غیرتشخیصی است و برخی در مرحله اول انجام می‌دهند. در حالت ایده‌آل، پاتولوژیست یا سیتولوژیست باید در اتاق عمل برای اطمینان از مناسب بودن نمونه جهت تجزیه و تحلیل حضور داشته باشد. بیوپسی چشم ممکن است در تعیین

رژیم درمانی کمک‌کننده باشد؛ به عنوان مثال، بررسی مثبت بودن HER2 / neu، گیرنده‌های استروژن و گیرنده‌های پروژسترون در کارسینوم پستان. بررسی ژنتیک سرطان ریه Non-small Cell ممکن است جهش گیرنده فاکتور رشد (EGFR) که می‌تواند بیانگر لزوم درمان با مهارکننده‌های EGFR-تیروزین‌کیناز باشد را نشان دهد. درمان نیز ممکن است توسط جهش‌هایی که در سلول‌های تومور یا DNA آن قابل شناسایی است، هدایت شود.

بیوپسی معمولاً از طریق پارس پلانا، با یک سوزن ظریف یا ویتروس کاتر انجام می‌شود. ویتریکومی و رتینوپکسی و تامپوناد لازم نیست. اگر احتمال رتینوبلاستوما وجود داشته باشد، بیوپسی به دلیل خطر بالای کاشت تومور ممنوع است. در ملانوم یووال، خطر Seeding بسیار پایین است، به خصوص اگر سوزن ۲۵ یا ۲۷ مورد استفاده قرار گیرد. بعید است بیوپسی باعث متاستاز ملانوم یووال شود زیرا متاستاز، یک فرآیند پیچیده بیولوژیکی است و زمانی که ناهنجاری‌های ژنتیکی مرگبار ایجاد شده باشد، به صورت خود به خودی رخ می‌دهد.



تصویر ۷- سونوگرافی a اسکن A از تومور تصویر ۵. به انعکاس صوتی داخلی بالا تا متوسط توجه کنید. B اسکن B از همان تومور شکل پلاکوئید با انعکاس داخلی مشابه را نشان می‌دهد.



تصویر ۶- OCT. (a) متاستاز از سرطان ریه در یک مرد ۶۷ ساله. (b) OCT سطح نامنظم تومور به همراه جدایی شبکیه را نمایش می‌دهد.

تشخیص افتراقی

تشخیص متاستازهای داخل چشمی از سایر بیماری‌ها، فرایندی دومرحله‌ای است. ابتدا فهرستی از ضایعات محتمل، آماده و طبقه‌بندی می‌شود تا اطمینان حاصل شود که هیچ یک نادیده گرفته نمی‌شوند. اولویت پزشکان این است که بیماری‌ها را بر اساس عامل بیماری‌زا به صورت فهرست تهیه کنند. مادرزادی (ارثی، غیر ارثی)، التهابی (عفونی، غیر عفونی)، نئوپلاستیک (خوش خیم، بدخیم اولیه، ثانویه، متاستاز)، پارائتوپلازیک، تروما و آسیب (به عنوان مثال، شیمیایی، فیزیکی، الکتریکی)، دژنراتیو، و ایدیوپاتیک (جدول ۲). سپس، ضایعات غیرمتاستاتیک با شناسایی ویژگی‌هایی که معمولاً در متاستاز وجود ندارد حذف می‌شوند (تصویر ۸). این مساله، نیاز به دانش عمیق از طیف گسترده‌ای از تظاهرات هر یک از این بیماری‌ها دارد.

متاستاز داخل چشمی باید در تشخیص افتراقی بیماری‌های زیر در نظر گرفته شود: جدا شدن شبکیه رگماتوژنیک، رتینوپاتی سرروز مرکزی، ملانوم یوئال، نووس کوروئید، همانژیوم، ایریدوسیکلیت یا اندوفتالمیت.

ویژگی‌های تشخیصی بیماری‌های نادر ممکن است به سختی به خاطر سپرده شود. یک اطلس آنلاین (www.oculonco.com)، تهیه شده که تومورهای چشم را براساس رنگ و محل تومور گروه‌بندی می‌کند و ممکن است به چشم‌پزشکان در تشخیص بیماری‌هایی که کم‌تر با آن‌ها آشنایی دارند کمک کند.

ارزیابی سیستمیک

اخذ شرح حال کامل، معاینه بالینی و بررسی‌های کلی ممکن است بدخیمی زمینه‌ای را نشان دهد؛ با این حال، احتمال پاتولوژی دوگانه را نیز باید در نظر داشت زیرا بیماران مبتلا به بدخیمی سیستمیک می‌توانند ملانوم یوآ و دیگر تومورهای اولیه داخل چشم را با هم داشته باشند.

بیماران مبتلا به متاستاز داخل چشم باید به طور کامل توسط متخصص انکولوژی پزشکی ارزیابی شده و مرحله‌بندی تومور آن‌ها از نظر بالینی (Staging) صورت گیرد. هم‌چنین اعضا دیگر بدن باید از جهت متاستاز بررسی شوند زیرا نواحی مختلف می‌توانند هم‌زمان درمان شوند. این موضوع نه تنها موجب راحتی بیمار است، بلکه برای جلوگیری از مشکلاتی مانند شکستگی استخوان، که علاوه بر دردناک بودن، ممکن است باعث بی‌حرکتی بیمار شود و روند مراقبت را دچار مشکل کند، کاربرد دارد.

این مساله به ویژه در تشخیص سریع متاستاز مغز مهم است، زیرا پرتودرمانی مغز و چشم می‌توانند به طور هم‌زمان برنامه‌ریزی و اجرا شوند. اگر بعد از پرتودرمانی چشم، پرتودرمانی متاستاز داخل جمجمه لازم باشد، فیلدهای تابش پرتو ممکن است هم‌پوشانی داشته باشند به طوری که برخی از قسمت‌های مغز دوز بالایی از پرتو دریافت می‌کنند، که ممکن است باعث دمانس و یا سایر عوارض شود. در این مرحله همکاری با انکولوژیست‌های پزشکی و پرتودرمانی ضروری است.

جدول ۲- سرنخ‌های تشخیصی برای ضایعات مشابه

نشانه‌های تشخیصی	ضایعات مشابه
صورتی رنگ، مولتی ندولر، کیستیک	ضایعات مادرزادی: کوریستوم غده اشکی در عنبیه
درد، فولدهای کورویید، رنگ قرمز صورتی، علامت T در سونوگرافی	ضایعات التهابی: اسکلریت خلفی
علائم التهاب، سطح صاف در OCT	گرانولوم
علائم التهاب	رتینیت
علائم التهاب، هرگونه شیفت هایپوپویون	ایریدیوسیکلیت
دروژن، بازتاب داخلی کم تا متوسط، سطح صاف در OCT، مایع ساب رتینال کم یا بدون آن	توده‌های خوش‌خیم: نووس آملانوتیک کورویید
بدون عروق قابل مشاهده، بدون رشد سریع	نووس آملانوتیک عنبیه
صورتی رنگ، بازتاب داخلی بالا در سونوگرافی، بدون هایپوفلورسنس زودرس در آنژیوگرافی، هایپرفلورسنس	همانژیوم کورویید
تاخیری (Wash out) در ICG، سطح صاف در OCT، عروق بزرگ کورویید در OCT، حاشیه مشخص در OCT	استئوم کورویید
حاشیه‌های موج شارب، بازتاب داخلی بالا با سایه اربیتال	نوریلومما
در اکثر موارد در یووه قدیمی هستند، رشد آهسته، عروق تغذیه کننده دیلاته، آگزودای سخت	توده‌های بدخیم: ملانوم آملانوتیک کورویید
عروق قابل مشاهده تومور، سطح صاف در OCT (اگر قارچی شکل نباشد)، بازتاب داخلی کم تا متوسط، قارچی شکل در صورت پارگی غشای بروخ	لنفوم یووه آل
صورتی رنگ (مشابه کورویید نرمال)، بازتاب داخلی پایین، گسترش خارج چشمی، سطح موج و ناهموار در OCT	لنفوم شبکیه
رسوبات بین RPE و غشای بروخ در OCT، سلول در ویتره، حاشیه‌های نامنظم و مشخص در افتالموسکوپی	لوکمی
نقاط Roth، سلول ویتره، سودوهایپوپویون و انفیلتراسیون‌های دیگر، خون‌ریزی‌های شبکیه و دیگر ویژگی‌های ضایعات هماتولوژیک، ناهنجاری‌های عروقی یا نورگ‌زایی ناشی از هایپروپلیسکوژیتی، رتینیت ناشی از عفونت‌های فرصت طلب، تورم دیسک ناشی از علل مختلف	ضایعات پارائوپلاستیکی: BDUMP (پرولیفراسیون ملانوسیتی دوطرفه و گسترده یووه آ)
ضخیم‌شدگی دوطرفه کورویید، ضایعات پیگمانته متعدد، جدایی شبکیه، از دست رفتن شدید ویتره، کاتاراکت به سرعت پیش‌رونده	ضایعات تروماتیک: هماتوم کورویید
رنگ صورتی/قهوه‌ای، گنبدی شکل، فولدهای کورویید، سطح نامنظم و موج در OCT	ضایعات دژنراتیو: ضایعات دیسکیفرم خارج از مرکز
پره اکواتوریال، رنگ قرمز صورتی، آگزودا، خونریزی	جدایی رگماتوزن شبکیه
پارگی شبکیه، سطح موج شبکیه جدا شده ناشی از PVR، شیفت کم با چرخش سر	CSR
بدون تومور در OCT و سونوگرافی، الگوی smoke stack در آنژیوگرافی	ضایعات ایدئوپاتیکی: گزانتوگرانولوم جوانان عنبیه
سن جوان، رنگ زرد/قهوه‌ای	اسکلریت/کوروییدیت ایدئوپاتیکی
هاله نارنجی رنگ، حاشیه‌های مجزا، سلول ویتره، آگزودای شبکیه، هایپوفلورسنس زودرس و هایپرفلورسنس تاخیری در آنژیوگرافی، اتوفلورسانس با حاشیه هایپوفلورسانس، قرار گرفته به صورت اینترااسکلرال با فشردگی کورویید زیرین در OCT	

راهبرد تشخیصی

همه بیماران، صرف‌نظر از هرگونه شک به متاستاز چشمی، باید در مورد بدخیمی فعلی یا قبلی مورد سوال واقع شوند. یک تاریخچه مثبت و یا وجود هرگونه یافته مشکوک چشمی اندیکاسیون انجام اقدامات خاصی برای ارزیابی می‌باشد، مانند OCT و سونوگرافی برای بررسی بیشتر. یک تشخیص نامطمئن تومور، بررسی سیستماتیک فوری و یا بیوپسی تومور چشمی را می‌طلبد. اگر آزمایشات سیستمیک بدخیمی را نشان ندهند، یک ضایعه چشمی ممکن است تحت نظر قرار گرفته و یا بیوپسی شود، که بستگی به اندازه و محل آن دارد. بیوپسی تومور چشم ممکن است به شناسایی منشا اولیه، وقتی که شناخته شده نیست، کمک کند. ارزیابی یا بیوپسی از ضایعات مشکوک یا نامشخص چشم برای تایید بیماری‌های متاستاتیک باید توسط متخصص آنکولوژی چشم انجام شود.

درمان

متاستازها در صورتی نیازمند درمان هستند که باعث کاهش دید یا درد شده و یا پیش‌رفت بیماری محتمل باشد. چندین روش درمانی برای متاستازهای چشمی وجود دارد که به صورت منفرد یا ترکیبی صورت می‌گیرند (تصویر ۹).

پرتودرمانی

پرتودرمانی خارجی (External) به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرد. اکثر پروتکل‌ها با دوز کلی ۳۰ تا ۴۰ Gy در ۲۰-۱۰ جلسه (هر بار ۲-۳ Gy)، به صورت متوالی طی ۲ تا ۴ هفته انجام می‌شود (تصویر ۱۰). هدف از چنین تقسیم‌بندی گسترده‌ای در جلسات پرتودرمانی، پیش‌گیری از عوارض ناشی از آن می‌باشد. اگر امید به زندگی پایین باشد، یک دوره کوتاه پرتودرمانی ترجیح داده می‌شود (به عنوان مثال، ۲۵ Gy در ۵

جلسه). متاستاز مغزی به طور هم‌زمان درمان می‌شود.

براکی‌تراپی با یک برتری یعنی عدم نیاز به جراحی دارد. بر خلاف ملانوم، متاستاز به مارکر tantalum جهت تعیین عمل دقیق نیاز ندارد.

یک پروتکل، اعمال ۲۰ Gy در ۲ جلسه است که مفید بوده و هزینه کم‌تری نسبت به سایر روش‌های پرتودرمانی دارد. این درمان احتمالاً در صورت توسعه (Cyclotrons)، به طور گسترده‌تری مورد استفاده قرار خواهد گرفت.

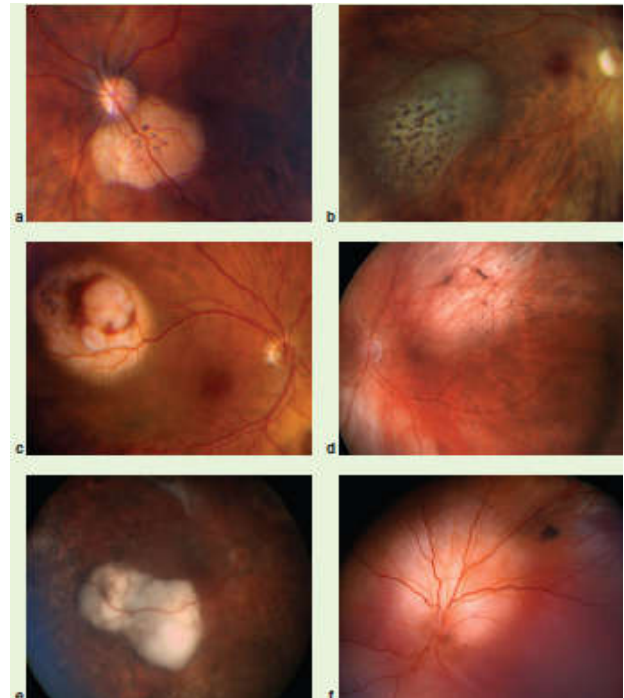
پرتودرمانی Stereotactic، زمانی که پلاک رادیوتراپی به دلیل اندازه تومور، مجاورت نزدیک با عصب اپتیک یا سلامت عمومی کم قابل استفاده نیست، می‌تواند نتایج خوبی داشته باشد. موفقیت درمان به دنبال استفاده از گاما نایف رادیوسرجری که ۱۸ Gy در یک دوز ارایه می‌دهد، گزارش شده است. رویکرد دیگر، استفاده از شتاب‌دهنده خطی است که ۳۰ Gy را در ۱۰ جلسه و طی ۲ هفته اعمال می‌کند.

درمان سیستمیک

بیش‌تر متاستازها با درمان سیستمیک پسرقت می‌کنند. با این حال، این رویکرد بدون استفاده از درمان پرتودرمانی احتمالاً منجر به شکست و از دست دادن برگشت‌ناپذیر بینایی به دلیل عود تومور می‌شود. نظارت دقیق برای درمان شامل ارزیابی ماهانه حدت بینایی، IOP، افتالموسکوپی، فوندوس فتوگرافی رنگی، OCT و اولتراسونوگرافی ضروری است.

فتوتراپی

ترموتراپی ترانس‌پوپیلاری (TTT) شامل به کارگیری نقاط هم‌پوشاننده ۳ میلی‌متری لیزر دیود روی تومور، با یک حاشیه امن ۳ میلی‌متری می‌باشد. هدف، افزایش دمای تومور تا چندین درجه برای حدود ۱ دقیقه است که موجب تخریب فعالیت متابولیک شده و مرگ سلولی را القا می‌کند. پسرقت تومورهای کوچک بعد از TTT گزارش شده است، هرچند تجربه در این زمینه محدود است. یک عیب TTT این است که اگر تومور نزدیک به Fovea باشد، باعث سوختگی شبکیه، آسیب‌دیدگی و کاهش دید می‌شود. تجربه با درمان PDT برای متاستازهای کوروییدال، نشان‌دهنده کنترل خوب تومورهای کوچک خلفی و همچنین حفظ بینایی است، چنانچه تومور Fovea را درگیر نکرده باشد؛ اگرچه به دلیل شواهد محدود، بعضی از متخصصین آن را تحقیقاتی به حساب می‌آورند.



تصویر ۸- ضایعات مشابه. (a) اوستئوم کورویید با حاشیه‌های مجزا و انعکاس بالا در سونوگرافی. (b) ملانوم آملانوتیک کورویید با ظاهر پوست پلنگی ایجاد شده توسط کلامپ‌های رنگدانه‌های نارنجی که به صورت قهوه‌ای بر روی تومور سفید دیده می‌شود. (c) ملانوم آملانوتیک کورویید با پارگی پرده بروخ و RPE. (d) تومور ملانوستیک آملانوتیک از یک بدخیمی نامشخص با عروق قابل مشاهده. (e) لنفوم شبکیه با حاشیه‌های مشخص. (f) نوریلوما در یک پسر نوجوان.

براکی‌تراپی به طور خاص برای متاستازهای مقاوم به پرتودرمانی و نیز متاستازهایی که بعد از پرتودرمانی External عود می‌کنند، مفید است. زیرا براکی‌تراپی دوز بالایی از اشعه را به یک حجم کم اعمال می‌کند، شانس کنترل موضعی تومور را افزایش می‌دهد و خطر آسیب به عصب، ماکولا، لنز و بافت‌های خارج چشمی را می‌کاهد. در برخی از بیماران چنین آسیب‌های جانبی با پلاک روتینیم که امواج کوتاه بتا را ساطع می‌کند نسبت به پلاک ید که امواج بلندتر گاما را ساطع می‌کند، کم‌تر محتمل است.

مزیت دیگر براکی‌تراپی زمان کوتاه درمان، در مقایسه با پروتکل‌های پرتودرمانی External است. اما در هر صورت براکی‌تراپی نیازمند ۲ عمل جراحی، جهت جایگذاری و خروج پلاک، طی چند روز می‌باشد. دوز حدودی ۴۵ تا ۷۰ Gy طی ۳ تا ۴ روز اعمال می‌شود. پرتودرمانی پروتون بیم، مزایای مشابه با

عدم درمان

اگر بیمار در شروع درمان سیستمیک بوده یا سلامت عمومی بسیار ضعیف داشته باشد، منطقی است که همه درمان‌ها کنار گذاشته شوند، به ویژه اگر تومور کوچک و بدون علامت باشد. نظارت دقیقی در این بیماران لازم است تا در صورت دردناک شدن چشم در اثر تومور، پرتودرمانی در نظر گرفته شود.

انتخاب درمان

درمان انتخابی توسط عوامل متعددی تحت تاثیر قرار می‌گیرد که شامل نوع، اندازه و محل متاستاز داخل چشم، هرگونه متاستاز غیر چشمی نیازمند درمان؛ سلامت عمومی بیمار، میزان تحرک، امید به زندگی و منابع در دسترس می‌باشد.

در تصویر ۹ روش ایده‌آل برای درمان متاستازهای داخل چشم نمایش داده شده است، البته بدون همه جوانب متعددی که باید در نظر گرفته شود. هم‌چنین، به دلیل شواهد محدود، اغلب اجماع درباره درمان بهینه در هر بیمار به طور خاص وجود ندارد. استاندارد طلایی برای مدت طولانی فوتون‌تراپی External بوده است؛ با این حال، این درمان نیازمند زمان طولانی و تعهد بیمار می‌باشد و ممکن است پرتودرمانی مغزی بعدی را عارضه‌دار کند. اگر بیماری داخل چشمی کاندید مناسبی جهت انجام فوتوتراپی باشد، منطقی است PDT یا TTT، با یا بدون داروهای آنتی‌انژیوتیک کمکی برای بیمار امتحان شوند. متاستازهای خیلی بزرگ برای فوتوتراپی می‌توانند با پلاک، پروتون بیم، فوتون تراپی، یا پرتودرمانی Stereotactic، با توجه به اندازه و محل تومور درمان شوند. اگر بیمار در شروع درمان سیستمیک باشد، شایسته است درمان چشمی با تاخیر صورت گیرد تا پاسخ به درمان سیستمیک ارزیابی شود (به عنوان مثال، پس از حدود ۶ هفته). اگر پسرفت پس از درمان سیستمیک ناکافی باشد، درمان چشمی اعمال می‌شود. حتی با پسرفت کل تومور، برخی از انواع درمان‌های تلفیقی می‌توانند برای پیش‌گیری از عود آن در نظر گرفته شود. تزریقات داخل زجاجیه و یا بعضی از انواع فوتوتراپی می‌توانند به عنوان یک درمان کمکی به سایر روش‌های درمانی اضافه شده و یا جهت درمان جدایی شبکیه و اگزودای ناشی از تومور باقی‌مانده به کار گرفته شوند ("سندرم تومور توکسیک") (تصویر ۱۰ e و f). تخلیه چشم ممکن است در صورت عود تومور یا درد غیرقابل کنترل نیاز شود.

پیش‌آگهی

مطالعات منتشر شده فقط نتایج احتمالی درمان متاستازهای

داخل چشمی را ارائه می‌کنند زیرا اکثر مطالعات نوع، اندازه و محل متاستاز داخل چشمی را در نظر نمی‌گیرند. به علاوه، روش‌های درمان مشابه در مراکز متفاوت، ممکن است به اشکال مختلف ارائه شوند. پیش‌رفت‌هایی در این زمینه در حال رخ دادن است اما این مطالعات منعکس‌کننده همه جوانب درمان نمی‌باشند.

بقا

امید به زندگی، به نوع تومور بستگی دارد. بعد از وقوع متاستاز داخل چشمی، متوسط زمان بقا، در بیماران مبتلا به سرطان ریه نسبت به افراد دارای سرطان سینه کم‌تر است. متاستاز به شبکیه و زجاجیه با پیش‌آگهی ضعیف همراه است. در صورتی که متاستازهای غیرچشمی وجود داشته باشد، بقا کوتاه‌تر است. بقای بیماران مبتلا به متاستاز داخل چشم، با پیش‌رفت درمان‌های سیستمیک، رو به افزایش است.

کنترل موضعی تومور

کنترل موضعی تومور شامل پسرفت به یک اسکار مسطح و بهبودی جدایی شبکیه سرور می‌باشد. پرتودرمانی External موجب پسرفت کامل تومور در یک سوم بیماران، پسرفت نسبی در یک سوم دیگر و بدون پسرفت یا مقدار اندک آن در یک سوم باقی‌مانده می‌شود. در ۱۲ درصد بیماران عود گزارش شده است. متاستاز از سرطان ریه نسبت به بدخیمی پستان کم‌تر به پرتودرمانی حساس است. هم‌چنین برخی تومورها مثل لیومیوسارکوم به پرتودرمانی بسیار مقاوم هستند. کنترل موضعی بیش‌تر تومور با براکی‌تراپی، حتی در بیمارانی که سایر درمان‌ها با شکست مواجه شده‌اند، گزارش شده است.

تاثیر پرتودرمانی معمولاً با درمان سیستمیک افزایش می‌یابد. پاسخ به شیمی‌درمانی وابسته به نوع سرطان و داروهای است که در دسترس می‌باشد. اگر بیوپسی از تومور داخل چشم به عمل آید باید بافت کافی جهت اشکار کردن IHC فراهم شود تا به عنوان راهنمای درمان و تخمین شانس پسرفت تومور استفاده شود. گزارش‌های اندکی از متاستازهای داخل چشمی درمان شده با PDT و TTT وجود دارد. در نتیجه میزان کنترل تومور باید براساس اندازه و نوع تعریف شود.

متاستاز جدید

پس از درمان بیماری یک‌طرفه، در ۱۵ تا ۲۰ درصد از بیماران متاستاز در چشم مقابل تشخیص داده شده است. در یک مطالعه آلمانی، پس از پرتودرمانی متاستازهای یک‌طرفه بدون شیلد کردن

متاستاتیک داخل چشمی، انوکلتاسیون بود. امروز، انوکلتاسیون تنها در حدود ۱۰ درصد از بیماران، که اکثر آن‌ها دارای متاستاز در زمینه سرطان ریه می‌باشند، مورد نیاز است. از جمله دلایل اصلی انوکلتاسیون، رشد مداوم تومور، گلوکوم نورگزا و درد می‌باشد، که اغلب این شرایط در بیماری‌های پیش‌رفته روی می‌دهند.

دید

پس از پرتودرمانی External، حدت بینایی در ۳۰ درصد از بیماران بهبود یافته، در ۵۰ درصد ثابت مانده و در ۲۰ درصد موارد بدتر می‌شود. شانس حفظ بینایی در تومورها با افزایش حجم و گستردگی تومور، شدت و مدت زمان کاهش دید و تاخیر شروع درمان به شدت کاهش می‌یابد. در گزارشات رسیده بیماران جوان نتایج بینایی بهتری داشته‌اند.

حمایت‌های اجتماعی - عاطفی

درمان متاستازهای داخل چشمی فقط بخشی از درمان همه‌جانبه می‌باشد. نیازهای اجتماعی و روانی بیماران با متاستازهای داخل چشمی باید مورد نظر قرار گیرد. بیماران مبتلا به متاستاز نه تنها وارد یک دوره پر استرس می‌شوند بلکه به دلیل بدخیمی و عوارض جانبی درمان، احساس ناخوشایندی خواهند داشت. اگر بیماران همکاری لازم را نداشتند باید احتمال بیماری سیستم عصبی مرکزی در نظر گرفته شود. این دوره برای خانواده و دوستان بیمار نیز سخت و دشوار است. هم‌چنین تشویق و قدردانی از اشخاص برای هرگونه همراهی حمایتی بسیار مهم است. همه این موارد باید توسط تیم‌های چندجانبه مورد توجه قرار گیرد.

افق‌های آینده

این موضوع یک حوزه وسیع برای مطالعات کارآزمایی بالینی فراهم می‌کند. مطالعاتی به منظور مقایسه درمان‌ها برای بیماران با متاستاز با توجه به نوع سرطان و سطح سلامت بیمار و اندازه تومور قابل انجام است. به همین منظور همکاری چندمرکزی باید صورت گیرد تا با اجماع بیماران بتوان سریع‌تر نتایج را برای ارزیابی بیماران فراهم کرد. درمان‌های نوین در این گستره شامل تزریق داخل زجاجیه جهت رساندن حساس‌کننده‌های نوری به تومور و امکان شیمی‌درمانی داخل شریانی (مثل رتینوبلاستوما) می‌باشد. روند درمان با به‌کارگیری وسیع از درمان‌های بیمار محور و اختصاصی کردن شیوه‌های درمانی و نیز توجه بیش‌تری به نیازهای

چشم مقابل، ۵ درصد از بیماران دچار متاستاز چشم مقابل شدند که حدود ۷۰-۵۰ درصد از مقدار پرتو چشم درمان شده را دریافت کرده بودند. متاستازهای مغزی می‌توانند پس از متاستاز داخل چشمی ایجاد شوند و پرتودرمانی انجام شده روی چشم را عارضه‌دار کنند.

عوارض ایاتروژنیک

میزان ناتوانی ایجاد شده در اثر پرتودرمانی در حدود ۱۲ درصد است که این عدد می‌تواند به طور کاذب پایین باشد زیرا بسیاری از بیماران به اندازه کافی زنده نمی‌مانند تا عوارض را تجربه کنند. عوارض جانبی پرتودرمانی معمولاً ۳-۴ سال پس از درمان، ایجاد می‌شوند اما می‌توانند تنها چند ماه بعد از آن روی دهند به ویژه در درمان‌های لوکال با دوز بالای پرتو (مانند پلاک، پروتون بیم یا پرتودرمانی استریوتاکتیک). عوارض بستگی به نوع درمان، دوز پرتو (رادیاسیون)، تعداد جلسات و بیماری‌های همراه مانند دیابت دارد. در پرتودرمانی موضعی، اندازه تومور و محل آن دارای اهمیت هستند. برای مثال، براکی‌تراپی برای یک تومور خلفی نباید عوارض خارج‌چشمی ایجاد کند. عوارض اصلی داخل چشمی در هر نوعی از پرتودرمانی عبارتند از: کاتاراکت، نورگزایی عنبیه، گلوکوم نورگزا، رتینوپاتی ناشی از پرتودرمانی و نوروپاتی عصب بینایی. علاوه بر این، تله‌تراپی (به عنوان مثال، فوتون‌تراپی، پرتودرمانی، استریوتاکتیک، یا پرتودرمانی پروتون) می‌تواند سبب ایجاد قرمزی پوست، از دست رفتن موها، کونژکتیویت و کراتوپاتی شود. شیمی‌درمانی ممکن است سبب تشدید این عوارض شود. شیوع عوارض جانبی به دلیل بقای طولانی‌تر در حال افزایش است. ترموتراپی از طریق مردمک (TTT) باعث نابودی شبکیه در فیلد درمان و ایجاد اسکوتوم می‌شود که بستگی به اندازه و محل تومور دارد. انرژی بیش از حد می‌تواند باعث انسداد عروق شبکیه و جداسازی کششی (ترکشال) شبکیه شود. از دست دادن دید بعد از PDT ممکن است در تومورهای درگیرکننده Fovea رخ دهد. درمان سیستمیک می‌تواند عوارض چشمی مختلف را ایجاد کند همچون بلفاریت، کونژکتیویت، تنگی مجاری اشکی پس از شیمی‌درمانی، ماکولوپاتی کریستالی و نوروپاتی اپتیکی بعد از تاموکسیفن و جدایی شبکیه سرور، پس از درمان با مهارکننده های MEK. طیف عوارض جانبی با توجه به گسترش تنوع داروهای جدید در حال افزایش است.

حفظ چشم

قبل از پیش‌رفت رادیوتراپی، تنها درمان در تومورهای

شخصی بیماران در حال پیشرفت است.

نتیجه گیری

متاستازهای داخل چشم باید به شکل "مورد به مورد" برای حفظ بینایی، سلامت چشم و کیفیت زندگی درمان شوند. روش‌های تصویربرداری مدرن مانند OCT و روش‌های بیوپسی برای

به دست آوردن تشخیص سریع هیستوپاتولوژی اولیه از ضایعات چشم، مراقبت از بیماران مبتلا به متاستاز چشم را دگرگون کرده است. ترکیب شیمی‌درمانی سیستمیک و درمان موضعی (مثل پرتودرمانی External بیم، براکی‌تراپی) باید جهت بهبود نتایج بینایی و کیفیت زندگی در بیماران با متاستاز چشمی مورد استفاده قرار گیرند.

منابع

- Augustine H, Munro M, Adatia F, Webster M, Fielden M. Treatment of ocular metastasis with anti-VEGF: a literature review and case report. *Can J Ophthalmol*. 2014;49(5):458-63.
- Demirci H, Shields CL, Chao AN, Shields JA. Uveal metastasis from breast cancer in 264 patients. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(2):264-71.
- Fenton S, Kemp EG, Harnett AN. Screening for ophthalmic involvement in asymptomatic patients with metastatic breast carcinoma. *Eye (Lond)*. 2004;18(1):38-40.
- Jardel P, Sauerwein W, Olivier T, et al. Management of choroidal metastases. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(10):1119-28.
- Kaliki S, Shields CL, Al-Dahmash SA, Mashayekhi A, Shields JA. Photodynamic therapy for choroidal metastasis in 8 cases. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1218-22.
- Kamran SC, Collier JM, Lane AM, et al. Outcomes of proton therapy for the treatment of uveal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(5):1044-50.
- Kanthan GL, Jayamohan J, Yip D, Conway RM. Management of metastatic carcinoma of the uveal tract: an evidence-based analysis. *Clin Exp Ophthalmol*. 2007;35(6):553-65.
- Konstantinidis L, Rospond-Kubiak I, Zeolite I, et al. Management of patients with uveal metastases at the Liverpool Ocular Oncology Centre. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(1):92-8.
- Lally DR, Duker JS, Mignano JE, Martin S, Witkin AJ. Regression of choroidal metastasis from breast carcinoma treated with gamma knife radiosurgery. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(10):1248-9.
- Maudgil A, Sears KS, Rundle PA, Rennie IG, Salvi SM. Failure of intravitreal bevacizumab in the treatment of choroidal metastasis. *Eye (Lond)*. 2015;29(5):707-11.
- Ugmented transpupillary thermotherapy in the management of choroidal metastasis from breast carcinoma. *Eye (Lond)*. 2001;15(Pt 4):515-8.
- Shah SU, Mashayekhi A, Shields CL, et al. Uveal metastasis from lung cancer: clinical features, treatment, and outcome in 194 patients. *Ophthalmology*. 2014;121(1):352-7.
- Shields CL, Kaliki S, Crabtree GS, et al. Iris metastasis from systemic cancer in 104 patients: the 2014 Jerry A. Shields Lecture. *Cornea*. 2015;34(1):42-8.
- Shields CL, McMahon JF, Atalay HT, Hasanreisoglu M, Shields JA. Retinal metastasis from systemic cancer in 8 cases. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(11):1303-8.
- Shields CL, Pellegrini M, Ferenczy SR, Shields JA. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of intraocular tumors: from placid to seasick to rock and rolling topography—the 2013 Francesco Orzalesi Lecture. *Retina*. 2014;34(8):1495-512.
- Shields CL, Shields JA, De Potter P, et al. Plaque radiotherapy for the management of uveal metastasis. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(2):203-9.
- Shields CL, Shields JA, Gross NE, Schwartz GP, Lally SE. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology*. 1997;104(8):1265-76.
- Wang VE, Young L, Ali S, et al. A case of atypical neuroendocrine tumor with ALK translocation and diffuse brain metastases. *The Oncologist*. In press.
- Wiegel T, Bottke D, Kreusel KM, et al; German Cancer Society. External beam radiotherapy of choroidal metastases-final results of a prospective study of the German Cancer Society (ARO 95-08). *Radiother Oncol*. 2002;64(1):13-8.
- Wiegel T, Kreusel KM, Schmidt S, Bornfeld N, Foerster MH, Hinkelbein W. Radiotherapy of unilateral choroidal metastasis: unilateral irradiation or bilateral irradiation for sterilization of suspected contralateral disease? *Radiother Oncol*. 1999;53(2):139-41.