

# ความผิดปกติของจอตาที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็ง

สุธาณี สีระวัฒน์, พ.บ.

**บทคัดย่อ** ความผิดปกติของจอตาที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งเป็นภาวะที่พบได้น้อย ส่วนใหญ่มักเกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งปอด การวินิจฉัยภาวะนี้ทำได้ยาก แต่มีความสำคัญเนื่องจากการตรวจพบภาวะดังกล่าวจะเป็นสัญญาณเตือนที่ช่วยให้แพทย์ทำการตรวจเพิ่มเติมจนสามารถวินิจฉัยโรคมะเร็งในระยะเริ่มแรก หรืออาจช่วยบอถึงการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งที่เคยได้รับการรักษา นอกจากนี้ การตรวจพบความผิดปกติของจอตาที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งอาจให้ข้อมูลที่มีประโยชน์ในการดูแลรักษาแบบประคับประคองแก่ผู้ป่วยโรคมะเร็ง แม้ว่าภาวะนี้มีการพยากรณ์โรคที่เกี่ยวข้องเนื่องกับการมองเห็นที่ไม่ดี แต่หากจักษุแพทย์ตรวจพบภาวะนี้แล้วตระหนักถึงความสำคัญว่าอาจเกี่ยวข้องกับมะเร็งที่แฝงอยู่ จนนำมาซึ่งการตรวจวินิจฉัยโรคมะเร็งที่แฝงในร่างกายได้ตั้งแต่วินิจฉัยเริ่มต้น ย่อมเป็นประโยชน์ต่อชีวิตผู้ป่วยต่อไป **จักษุเวชสาร 2549 : มกราคม-มิถุนายน 20(1) : 85-94.**

**คำสำคัญ :** ความผิดปกติของจอตาที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็ง

## บทนำ

กลุ่มอาการที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็ง (Paraneoplastic syndrome) เป็นกลุ่มอาการที่ไม่ได้เกิดจากโรคมะเร็งโดยตรง แต่เกิดจากพยาธิสภาพอย่างอื่น เช่น การอักเสบของก้านสมอง (brain stem encephalitis) กลุ่มอาการ opsoclonus-myooclonus กลุ่มอาการ Lambert-Eaton เป็นต้น ความผิดปกติของจอตาที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็ง (Paraneoplastic retinopathy) ก็เป็นความผิดปกติที่เกิดขึ้นในจอตาที่ไม่ได้เป็นผลมาจากโรคมะเร็งโดยตรง แต่มีความเกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งของอวัยวะอื่น ๆ ในร่างกาย ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุและอัตราความชุกที่แน่นอน<sup>1</sup> การคิดถึงภาวะนี้รวมอยู่ในการวินิจฉัยแยกโรคด้วยเป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุดในการได้

มาซึ่งการวินิจฉัยโรค เพราะเป็นภาวะที่พบได้น้อยและหลักเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคยังไม่ชัดเจน ผู้ป่วยมักจะมาพบแพทย์ด้วยอาการตามัวหรือตาบอดตอนกลางคืน เป็นต้น โรคมะเร็งในร่างกายที่มีความเกี่ยวข้องกับภาวะนี้ ได้แก่ โรคมะเร็งปอด มะเร็งเต้านม มะเร็งเม็ดสีที่ผิวหนัง (malignant melanoma) มะเร็งปอด และมะเร็งรังไข่ เป็นต้น และเนื่องจากเป็นภาวะที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งในร่างกาย ดังนั้น การวินิจฉัยแยกโรคจึงต้องนึกถึง retrobulbar optic neuropathy จากการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง การขาดเลือด และผลกระทบจากยาเคมีบำบัดด้วย นอกจากการตรวจตาและร่างกายโดยละเอียดแล้ว การตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมที่มีประโยชน์ในการวินิจฉัยภาวะนี้ ได้แก่ การตรวจคลื่น

\*ภาควิชาจักษุวิทยา รพ.ศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

## สุธาณี สันะวัฒน์

เสียงความถี่สูงของลูกตาอาจพบก้อนที่มี medium reflectivity แต่ไม่มี choroidal excavation นอกจากนั้น การตรวจเพิ่มเติมโดยวิธีอื่น เช่น การตรวจคลื่นไฟฟ้าของจอตา (electroretinogram, ERG) การตรวจโดยวิธีฉีดสีเข้าสู่หลอดเลือดจอตา (fundus fluorescein angiography, FFA)<sup>2-3</sup> การเจาะดูดชิ้นเนื้อโดยใช้เข็มขนาดเล็ก (fine needle aspiration, FNA) หรือการตรวจวินิจฉัยชิ้นเนื้อโดยวิธี immunohistochemical stain<sup>4</sup> เป็นต้น ก็พบว่า มีประโยชน์ในการวินิจฉัยภาวะดังกล่าว สำหรับการตรวจวินิจฉัยด้วย วิธีอื่น ๆ เช่น เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computer tomography, CT scan) เอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging, MRI) และ positron emission tomography นั้น แม้ว่าจะไม่ได้ช่วยวินิจฉัยภาวะนี้ แต่ก็มีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคมะเร็งที่แฝงในร่างกาย<sup>2</sup> มีการศึกษาถึงวิธีรักษาภาวะความผิดปกติของจอตาที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งนี้มานาน แต่ปัจจุบันยังไม่มี การรักษาใดที่ได้ผล เราสามารถแบ่งความผิดปกติของจอตาที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งเป็น 3 ชนิด ได้แก่

- Cancer-associated retinopathy (CAR)
- Melanoma-associated retinopathy (MAR)
- Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation (BDUMP)

### Cancer-associated retinopathy (CAR)

Cancer-associated retinopathy (CAR) ถูกกล่าวถึงเป็นครั้งแรกจากการรายงานผู้ป่วยโดย Sawyer และคณะ ในปี ค.ศ. 1976<sup>5</sup> ปัจจุบันพบว่าเป็นผลจากกลไกการสร้างภูมิคุ้มกันต่อตนเอง (autoimmune mechanism)<sup>6-10</sup> โดยเริ่มจากมะเร็งปล่อยสารโปรตีนที่คล้ายกับเนื้อเยื่อจอตาออกมาในกระแสเลือดแล้วกระตุ้นร่างกายให้มีการสร้างแอนติบอดี ต่อโปรตีนแปลกปลอมนั้นขึ้นมา เมื่อแอนติบอดีดังกล่าวเดินทางมาถึงจอตาซึ่งเป็น

immunologically privileged site จึงเกิดปฏิกิริยาข้าม (cross-reaction) ขึ้น ทำให้เกิดพยาธิสภาพของจอตามาในที่สุด หากตรวจเลือดผู้ป่วย CAR มักจะพบแอนติบอดีหลายชนิด แต่ชนิดที่สำคัญมากที่สุด คือ แอนติบอดีต่อ recoverin protein<sup>11-26</sup> นอกจากนี้ยังมี heat shock cognate protein (hsc70)<sup>22, 25-27</sup> polypyrimidine tract binding protein (PTB)<sup>28</sup> และเอนไซม์ enolase<sup>29-32</sup> เป็นต้น recoverin protein เป็น calcium channel photoreceptor protein ที่ทำหน้าที่ควบคุมกระบวนการ phosphorylation ของ rhodopsin โดยจะไปยับยั้งเอนไซม์ rhodopsin kinase (GRK-1) เมื่อมีแอนติบอดีมาจับกับโปรตีนชนิดนี้ จะเกิดการกระตุ้นกระบวนการ rhodopsin phosphorylation ทำให้ระดับแคลเซียมในเซลล์สูงขึ้นและมีการกระตุ้นการตายของเซลล์ที่มีการกำหนดไว้ล่วงหน้า (apoptosis) ผ่านการทำงานของเอนไซม์ caspase 3 ใน mitochondria เป็นผลให้เซลล์ตาย<sup>33-40</sup> เราสามารถตรวจพบแอนติบอดีในกระแสเลือดของผู้ป่วยได้นานหลายเดือนถึงหลายปี พบว่าระดับแอนติบอดีที่อาจสูงขึ้นได้ในภายหลังการรักษาโรคมะเร็ง (rebound) จะสัมพันธ์กับอาการทางตาที่แยลงแต่ไม่สัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็ง<sup>31</sup> อีกทั้งระดับของแอนติบอดี (antibody titers) ก็ไม่ได้สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคเสมอไป และการตรวจด้วยวิธี Western blot อาจให้ผลลบได้<sup>41</sup> โดยปกติจะไม่พบ antirecoverin Ab ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ไม่มี ความผิดปกติของจอตา<sup>42</sup> แต่ก็มีรายงานการพบในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ไม่มี ความผิดปกติของจอตา<sup>43-44</sup> นอกจากนี้ยังพบ antirecoverin Ab ได้ถึงร้อยละ 1-2 ของผู้ป่วย retinitis pigmentosa<sup>45</sup> Polans และคณะ ได้เสนอว่าเนื่องจากยีนที่ควบคุมการสร้าง recoverin อยู่บนแขนสั้นของโครโมโซม 17 ที่ตำแหน่ง 17p13.1<sup>46</sup> ซึ่งอยู่ใกล้กับตำแหน่งของ p53 ซึ่งเป็น tumor suppressor gene ดังนั้นเมื่อมีการผ่าเหล่า (mutation) ของ p53 ก็

## ความผิดปกติของจอตาที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็ง

อาจมีผลต่อการแสดงออกของ recoverin ได้<sup>15,47</sup> อย่างไรก็ดี มีอีกสมมุติฐานหนึ่งที่อาจอธิบายภาวะ CAR ได้ กล่าวคือมะเร็งมีการสร้างสารโปรตีนที่ออกฤทธิ์คล้ายฮอร์โมนไปกระตุ้นการสร้างเม็ดสีใน retinal pigment epithelium (RPE) ทำให้ photoreceptor outer segment ไม่สามารถกำจัดเม็ดสีที่ถูกสร้างขึ้นมามากกว่าปกติได้ทัน จึงเกิดการคั่งค้างของเม็ดสีเป็นผลให้เกิดการเสื่อมของจอประสาทตาตามมาในที่สุด ซึ่งเป็นสมมุติฐานที่เชื่อถือกันน้อย<sup>48</sup>

CAR พบได้ในเพศชายเพศหญิงเท่า ๆ กัน ภาวะนี้จะเกิดพร้อมกันในตาทั้งสองข้าง ผู้ป่วยจะมีอาการตามัวมากขึ้นเรื่อย ๆ โดยมักตาบอดภายในระยะเวลา 6-18 เดือน ตาแพ้แสง มี positive visual phenomenon ตาบอดตอนกลางคืน ลานสายตาคิดปกติ มีความบกพร่องในการมองเห็นสีและการปรับการมองเห็นในที่มืด โดยเดิมที่พบว่าร้อยละ 50 จะเกิดอาการทางตา ก่อนการตรวจพบโรคมะเร็งในร่างกายเฉลี่ย 5 ปี<sup>42,49-50</sup> แต่เนื่องจากวิวัฒนาการของการตรวจหาแอนติบอดีทำให้เราสามารถวินิจฉัยโรคมะเร็งที่แฝงเร้นอยู่ในร่างกายได้ภายหลังจากการวินิจฉัยภาวะ CAR<sup>32,51-53</sup> นอกจากอาการทางตา อาจมีความผิดปกติของระบบประสาท กล้ามเนื้อหรือระบบต่อมไร้ท่อร่วมด้วย<sup>54</sup> ภาวะนี้สัมพันธ์กับโรคมะเร็งปอด (small cell lung cancer) มากที่สุดถึง ร้อยละ 54<sup>1</sup> นอกจากนี้อาจสัมพันธ์กับมะเร็งของอวัยวะอื่น ๆ เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งปากมดลูก เป็นต้น เมื่อตรวจตาจะพบเส้นเลือดแดงเล็กในจอตาตีบหรือมี sheathing แต่ชั่วคราวประสาทตามักปกติ อาจพบมีการอักเสบในลูกตาได้แต่ไม่บ่อย<sup>55-57</sup> ในระยะสุดท้ายของโรค จอตาจะมีสีไม่สม่ำเสมอ (RPE irregularity) ทั่ว ๆ ไปและชั่วคราวประสาทตา อาจซีดได้ การตรวจ ERG พบว่าขนาด (amplitude) ของทั้งคลื่น a และ b ลดลง แต่ขนาดคลื่น a ลดลง

มากกว่าคลื่น b เนื่องจากความผิดปกติส่วนใหญ่เกิดในชั้น photoreceptor<sup>24,42,55-58</sup> การตรวจ FFA จะพบว่า มี transit time นานขึ้นและมี window defects ได้หลายแบบ จากการฝ่อตัวของชั้น RPE เช่น perivascular pattern หรือ mottled pattern เป็นต้น บางครั้งพบมีการรั่วของเส้นเลือดด้วย<sup>54,57,59-60</sup> ภาวะ CAR นี้สามารถรักษาได้ โดยการให้สเตียรอยด์ชนิดรับประทาน ซึ่งพบว่าสามารถทำให้อาการคงที่หรือดีขึ้นได้ในบางราย แต่ยังไม่ทราบขนาดยาที่เหมาะสม<sup>61-63</sup> การพอกเลือด (plasmapheresis)<sup>15,50</sup> และการให้สารอิมมูโนโกลบูลินทางกระแสเลือด<sup>64</sup> ก็มีรายงานว่าได้ผลดีในผู้ป่วยบางรายเช่นกัน สำหรับการรักษาที่น่าสนใจและน่าจะเป็นประโยชน์ในอนาคต ได้แก่ ยา calcium antagonist<sup>38-39</sup> ยา caspase inhibitor<sup>38</sup> การรักษาด้วยยีนบำบัด (gene therapy)<sup>65</sup> และ immunotherapy<sup>38,40</sup>

## Melanoma-associated retinopathy (MAR)

Melanoma-associated retinopathy (MAR) ถูกกล่าวถึงเป็นครั้งแรกจากการรายงานผู้ป่วยรายหนึ่งที่เป็น cutaneous melanoma โดย Gass และคณะในปี ค.ศ. 1984 ซึ่งในขณะนั้นได้เรียกภาวะนี้ว่า “Acute Vogt-Koyanagi-Harada-like syndrome”<sup>66</sup> ต่อมาก็มีการรายงานผู้ป่วยอีกโดยเรียกภาวะนี้ว่า “Paraneoplastic acquired night blindness”<sup>67-68</sup> จนกระทั่งปี ค.ศ. 1995 Kellner และคณะ จึงได้ใช้คำว่า “Melanoma-associated retinopathy”<sup>69</sup> ปัจจุบันพบว่าภาวะนี้เป็นผลจากกลไกการสร้างภูมิคุ้มกันต่อตนเอง (autoimmune mechanism) เช่นกันโดยพบมีแอนติบอดีต่อ retinal bipolar cell<sup>70-72</sup> นอกจากนี้ยังมี transducin, arrestin และ galectin<sup>3</sup> เป็นต้น<sup>73-74</sup>

MAR พบได้ในเพศชายมากกว่าเพศหญิง อายุโดยเฉลี่ย 57.5 ปี (30-78 ปี)<sup>75-76</sup> โดยเราจะพบภาวะ

## ศุชาติณี สีนะวัฒน์

นี้ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคเป็นมะเร็งเม็ดสีของผิวหนัง (cutaneous malignant melanoma) แล้วประมาณ 2 ปีครึ่ง (2 เดือน - 19 ปี)<sup>76</sup> แม้ว่าอาการทางตาจะไม่สัมพันธ์กับระยะของโรคมะเร็ง แต่ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดสีของผิวหนังระยะท้ายจะพบภาวะ MAR นี้ได้มากกว่า<sup>77</sup> ผู้ป่วยจะมาพบจักษุแพทย์ด้วยอาการตาบอดตอนกลางคืนอย่างรวดเร็ว ตามัว โดยอาการตามัวนี้มักจะคงที่ มีความบกพร่องในการมองเห็นสี นอกจากนี้เรายังสามารถพบรอยต่างขาบนผิวหนัง (vitiligo) ได้ถึงร้อยละ 20 ของผู้ป่วย<sup>78</sup> ผลการตรวจจอตาในระยะแรกอาจปกติ ต่อมาจะพบเส้นเลือดแดงเล็กในจอตาตีบหรือมี sheathing ขั้วประสาทตาซีด และเม็ดสีของจอตาไม่สม่ำเสมอทั่ว ๆ ไป (RPE irregularity) ในที่สุด การตรวจ ERG จะพบว่าคลื่น b มีขนาดลดลง ซึ่งบ่งบอกถึงความผิดปกติของ inner cell layer<sup>79-81</sup> ถ้าขนาดคลื่นลดลงจนไม่เห็นคลื่น b เลย เรียกว่า negative ERG<sup>1,79-82</sup>

โดยเราอาจพบคลื่นลักษณะเดียวกันนี้ได้โรค congenital stationary night blindness, choroideremia หรือ X-linked retinoschisis เป็นต้น ในปัจจุบันยังไม่มียังมีวิธีการรักษาที่ได้ผล แม้มีรายงานว่าบางรายมีอาการทางตาดีขึ้นจากการรักษาโรคมะเร็งของผู้ป่วยเอง การให้ยาสเตียรอยด์และการให้สารสารอิมมูโนโกลบูลินทางกระแสเลือด<sup>80-82</sup> จากที่กล่าวมา ข้างต้นจะเห็นได้ว่าโรคนี้มีลักษณะของความผิดปกติที่จอตาเหมือนกับ CAR แต่ก็มีอาการอาการแสดงและผลการตรวจพิเศษ เช่น การตรวจ ERG หรือการตรวจแอนติบอดีที่ต่างกัน ทำให้สามารถแยกจาก CAR ได้อย่างชัดเจน ดังตารางที่ 1

### Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation (BDUMP)

ในปี ค.ศ. 1966 Machemer ได้รายงานผู้ป่วยรายหนึ่งเสียชีวิตจาก pancreatic carcinoma โดยพบมี

**Table 1** Characteristics of Cancer-associated retinopathy and Melanoma-associated retinopathy.

	CAR	MAR
Antibody	Antiretinal ganglion cell Ab esp. antirecoverin Ab	Antiretinal bipolar cell Ab
Associated cancer	Small cell lung cancer (50%) Cancer of uterus, cervix, etc	Cutaneous malignant melanoma
Onset	Antedate cancer	After diagnosis of cutaneous MM
Symtoms	Progressive visual loss No vitiligo	Non-progressive visual loss Vitiligo 20%
ERG	↓ Amplitude both a & b wave	Selective ↓ amplitude in b wave
Treatment	Systemic steroid, plasmapheresis, intravenous immunoglobulin	No

## ความผิดปกติของจอตาที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็ง

การอักเสบในลูกตา ต้อกระจกและจอประสาทตาในตาทั้งสองข้างร่วมด้วย เมื่อทำการตรวจทางพยาธิสภาพแล้วกลับพบว่าความผิดปกติที่จอตาไม่ได้เกิดจากมะเร็ง แต่เป็นจากการเพิ่มจำนวนอย่างผิดปกติของเซลล์เม็ดสีในยูเวีย (uveal melanocyte)<sup>83</sup> หลังจากนั้นมีการรายงานผู้ป่วยตามมาอีกหลายราย จนกระทั่งในปี ค.ศ. 1990 Gass และคณะ ได้เรียกภาวะนี้ว่า Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation<sup>84</sup> จากการศึกษาที่ผ่านมายังไม่ทราบสาเหตุของภาวะนี้ที่แน่นอน แต่พบว่าพยาธิกำเนิดของภาวะนี้อาจเกิดจาก

1. การถูกกระตุ้นโดยสารที่สร้างจากมะเร็ง เช่น growth factor<sup>85-86</sup>
2. มะเร็งในร่างกายไปกระตุ้นฮอร์โมนบางอย่าง<sup>85</sup>
3. การเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะดังกล่าวในบางคน<sup>84</sup>
4. การเพิ่มจำนวนอย่างผิดปกติของไฟในชั้นคอโรอยด์ที่ไม่เคยตรวจพบได้มาก่อน (diffuse choroidal nevi)<sup>87-88</sup>

ภาวะนี้พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายเล็กน้อย อายุโดยเฉลี่ย 68 ปี (34-89 ปี) เรามักจะสามารถวินิจฉัยภาวะนี้ได้ก่อนการตรวจพบโรคมะเร็งในร่างกายประมาณ 3-12 เดือน แต่ผู้ป่วยมักจะเสียชีวิตจากโรคมะเร็งภายใน 8-24 เดือนหลังการวินิจฉัยภาวะนี้<sup>84,89-90</sup> โรคมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับภาวะนี้มากที่สุดคือ โรคมะเร็งปอดในเพศชายและโรคมะเร็งรังไข่ในเพศหญิง<sup>91-92</sup> นอกจากนี้ ยังพบได้จากมะเร็งลำไส้ มะเร็งตับอ่อน มะเร็งมดลูก เป็นต้น ผู้ป่วยจะมาพบจักษุแพทย์ด้วยอาการตามัว ตาแพ้แสง ปวดตา เป็นต้น ในระยะแรกของโรคหากตรวจตาจะพบปื้นแดงเป็นหย่อม ๆ ที่จอตา (multifocal red patches) แต่อาจเห็นเป็นสีเทาเข้มได้ในคนผิวคล้ำ การตรวจ FFA จะ

พบ hyperfluorescence ในบริเวณที่เป็นปื้นแดง<sup>84,89</sup> ซึ่งการทำ FFA จะเป็นประโยชน์มากในการช่วยวินิจฉัยโรคในระยะแรก<sup>1</sup> หลังจากนั้นปื้นแดงที่มีจะรวมกันจนมีขนาดใหญ่และยกตัวสูงขึ้นเป็นก้อนมีความหนา 3-5 มิลลิเมตรและมีจอตาออก (serous retinal detachment) คลุมอยู่ข้างบนอีกทีหนึ่ง ปื้นแดงที่เห็นในจอตาเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของชั้น RPE ทำให้มันมีสีซีดลงร่วมกับมีการเพิ่มจำนวนอย่างผิดปกติของเซลล์เม็ดสีในยูเวีย (uveal melanocyte) ด้านล่าง หากเป็นนานก็อาจรวมกันให้เห็นเป็นลักษณะ reticular pattern ซึ่งการตรวจ FFA จะเห็นเป็น hypofluorescence ตัดกับพื้นด้านหลังที่เป็น hyperfluorescence ของชั้นคอโรอยด์ที่ปกติ<sup>84,93</sup> Gass และคณะ ได้เสนอว่า RPE ที่เปลี่ยนแปลงนี้น่าจะเกิดจากสารพิษหรือกระบวนการทางภูมิคุ้มกันที่เป็นผลจากการเพิ่มจำนวนอย่างผิดปกติของเซลล์เม็ดสีในยูเวีย (uveal melanocyte) หรือเป็นปฏิกิริยาระหว่างมะเร็งกับ RPE<sup>84</sup> นอกจากนี้ยังพบต้อกระจก ม่านตาอักเสบ ถูงน้ำที่ม่านตา ต้อหิน เส้นเลือดที่ชั้น episclera ขยายตัว ร่วมด้วยได้<sup>1</sup> ถ้าทำการตรวจทางพยาธิวิทยา จะพบมีการเพิ่มจำนวนอย่างผิดปกติของเซลล์เม็ดสีในยูเวีย<sup>83,86,94</sup> แม้เคยมีรายงานว่าพบเซลล์มะเร็งจากการตรวจพยาธิสภาพถึง 4 ราย แต่จากการศึกษาที่ผ่านมาก็ไม่พบว่ามีกรกระจายของโรคนี้แม้ว่าผู้ป่วยบางรายจะมีอาการมากขึ้นก็ตาม<sup>88,93</sup> นอกจากนี้ หากทำการตรวจทางชีวเคมีจะไม่พบ p53 protein<sup>95</sup> ที่มักพบใน malignant melanoma ซึ่งช่วยยืนยันว่า BDUMP ไม่ใช่โรคมะเร็ง ในปัจจุบันนี้ยังไม่มีการรักษาใดที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษา แม้มีรายงานผู้ป่วยที่มีอาการทางตาดีขึ้นจากการรักษาโรคมะเร็งของผู้ป่วยเองร่วมกับการให้ยาสเตียรอยด์และการฉายแสงก็ตาม<sup>96</sup>



**บทสรุป**

ความผิดปกติของจอตาที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งเป็นภาวะที่พบได้น้อยและการวินิจฉัยภาวะนี้ทำได้ยาก แต่หากจักษุแพทย์สามารถวินิจฉัยภาวะนี้ได้ย่อมมีประโยชน์ในการตรวจพบโรคมะเร็งที่แฝงเร้นอยู่ในร่างกายและอาจช่วยบอกถึงการกระจายของโรคมะเร็งหรือมีการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาไปแล้ว รวมถึงมีประโยชน์ต่อแพทย์ในการให้ยารักษาโรคแก่ผู้ป่วยโรคมะเร็งในระยะสุดท้ายด้วยที่สำคัญที่สุดคือ หากเราสามารถวินิจฉัยภาวะนี้ได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรกย่อมมีผลต่ออัตราการรอดชีวิตและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

**REFERENCES**

1. Dhaliwal RS, Schachat AP. Remote effects of cancer on the retina. In : Ryan SJ, ed. Retina. 3<sup>rd</sup>. St Louis : Mosby, 2001 : 617-24.
2. Shields JA & Shields CL. Diagnostic approaches to intraocular tumor. In : Shields JA & Shields CL, ed. Intraocular tumors : A Text and Atlas. Philadelphia : WB Saunders, 1992 : 11-23.
3. Augsburger JJ, Shields JA. Fine needle aspiration biopsy of solid intraocular tumors : indications, instrumentation and technique. Ophthalmic Surg. 1984 ; 15 : 34-40.
4. Shields JA. Diagnosis and management of orbital tumors. In : Shields JA, ed. Philadelphia : WB Saunders, 1989 : 36-46.
5. Sawyer RA, Selhorst JB, Zimmerman LE, Hoyt WF. Blindness caused by photoreceptor degeneration as a remote effect of cancer. Am J Ophthalmol. 1976; 81 : 606-13.
6. Antel JP, Moundjian R. Paraneoplastic syndrome : a role for the immune system. J Neurol. 1989 ; 236 : 1-3.
7. Fine RM. Autoimmune basis for visual paraneoplastic syndrome. Int J Dermatol. 1985 ; 24 : 509.
8. Grunwald GB, Klein R, Simmonds MA, Kornguth SE. Autoimmune basis for visual paraneoplastic syndrome in patients with small-cell lung carcinoma. Lancet. 1985 ; 1 : 658-61.
9. Kornguth SE, Kalinke T, Grunwald GB, Schutta H, Dahl D. Anti-neurofilament antibodies in the sera of patients with small cell carcinoma of the lung and with visual paraneoplastic syndrome. Cancer Res. 1986 ; 46 : 2588-95.
10. Kornguth SE, Klein R, Appen R, Choate J. Occurrence of anti-retinal ganglion cell antibodies in patients with small cell carcinoma of the lung. Cancer. 1982 ; 50 : 1289-93.
11. Thirkill CE, Tait RC, Tyler NK, Roth AM, Keltner JL. The cancer-associated retinopathy antigen is a recoverin-like protein. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1992 ; 33 : 2768-72.
12. Adamus G, Guy J, Schmied JL, Arendt A, Hargrave PA. Role of anti-recoverin autoantibodies in cancer-associated retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1993 ; 34 : 2626-33.
13. Thirkill CE, Tait RC, Tylor NK, Roth AM, Keltner JL. The Intraperitoneal cultivation of small-cell carcinoma induces expression of the retinal cancer-associated retinopathy antigen. Arch Ophthalmol. 1993 ; 111 : 974-8.
14. Thirkill CE, Keltner JL, Tylor NK, Roth AM. Antibody reactions with retina and cancer-associated antigens in 10 patients with cancer-associated retinopathy. Arch Ophthalmol. 1993 ; 111 : 931-7.
15. Polans AS, Witkowska D, Haley TL, Amundson D, Baizer L, Adamus G. Recoverin, a photoreceptor-specific calcium-binding protein, is expressed by the tumor of a patient with cancer-associated retinopathy. Proc Natl Acad Sci USA. 1995 ; 92 : 9176-80.
16. Matsubara S, Yamaji Y, Sato M, Fujita J, Takahara J. Expression of a photoreceptor protein, recoverin, as a cancer-associated retinopathy autoantigen in human lung cancer cell lines. Br J Cancer. 1996 ; 74 : 1419-22.
17. Adamus G, Machnicki M, Siegel GM. Apoptotic retinal cell death induced by antirecoverin autoantibodies of cancer-associated retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997 ; 38 : 283-91.
18. Salgia R, Hedges TR, Rizk M, Reimer RH, Skarin AT. Cancer-associated retinopathy in a patient with non-small-cell lung carcinoma. Lung Cancer. 1998 ; 22 : 149-52.
19. Keltner JL, Thirkill CE. Cancer-associated retinopathy vs recoverin-associated retinopathy. Am J Ophthalmol. 1998 ; 126 : 296-302.
20. Whitcup SM, Vistica BP, Milam AH, Nussenblatt RB, Gery I. Recoverin-associated retinopathy : a clinically and immunologically distinctive disease. Am J Ophthalmol. 1998 ; 126 : 230-7.
21. Adamus G, Amundson D, MacKay C, Gouras P. Long-term persistence of antirecoverin antibodies in endometrial cancer-associated. Arch Ophthalmol. 1998 ; 116 : 251-3.
22. Ohguro H, Ogawa K, Nakagawa T. Recoverin and

## ความผิดปกติของจอตาที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็ง

- Hsc 70 are found as autoantigens in patients with cancer-associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999 ; 40 : 82-9.
23. Katsuta H, Okada M, Nakauchi T, Takahashi Y, Yamao S, Uchida S. Cancer-associated retinopathy associated with invasive thymoma. *Am J Ophthalmol.* 2002 ; 134 : 383-9.
  24. Ohguro H, Maruyama I, Nakazawa M, Oohira A. Antirecoverin antibody in the aqueous humor of a patient with cancer-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2002 ; 134 : 605-7.
  25. Ohguro H, Yokoi Y, Ohguro I, et al. Clinical and immunologic aspects of cancer-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2004 ; 137 : 1117-9.
  26. Saito W, Kase S, Yoshida K, et.al. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation in a patient with cancer-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2005 ; 140 : 942-5.
  27. Ohguro H, Ogawa K, Maeda T, Maeda A, Maruyama I. Cancer-associated retinopathy induced by both anti-recoverin and anti-hsc70 antibodies in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999 ; 40 : 3160-7.
  28. Tateiwa H, Gotoh N, Ichikawa M, Kikuchi T, Yoshimura N. Molecular cloning and characterization of human PTB-like protein : a possible retinal autoantigen of cancer-associated retinopathy. *J Neuroimmunol.* 2001 ; 120 : 161-9.
  29. Adamus G, Aptsiauri N, Guy J, Heckenlively J, Flannery J, Hargrave PA. The occurrence of serum autoantibodies against enolase in cancer-associated retinopathy. *Clin Immunol Immunopathol.* 1996 ; 78 : 120-9.
  30. Adamus G, Amundson D, Seigel GM, Machnicki M. Anti-enolase-alpha autoantibodies in cancer-associated retinopathy : epitope mapping and cytotoxicity on retinal cells. *J Autoimmun.* 1998 ; 11 : 671-7.
  31. Adamus G, Ren G, Weleber RG. Autoantibodies against retinal proteins in paraneoplastic and autoimmune retinopathy. *BMC Ophthalmol.* 2004 ; 4 : 5.
  32. Dot C, Guigay J, Adamus G. Anti-alpha-enolase antibodies in cancer-associated retinopathy with small cell carcinoma of the lung. *Am J Ophthalmol.* 2005 ; 139 : 746-7.
  33. Adamus G, Machnicki M, Seigel GM. Apoptotic retinal cell death induced by antirecoverin autoantibodies of cancer-associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997 ; 38 : 283-91.
  34. Maeda T, Maeda A, Maruyama I, et al. Mechanisms of photoreceptor cell death in cancer-associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001 ; 42 : 705-12.
  35. Shiraga S, Adamus G. Mechanism of CAR syndrome : anti-recoverin antibodies are the inducers of retinal cell apoptotic death via the caspase 9-and caspase 3-dependent pathway. *J Neuroimmunol.* 2002 ; 132 : 72-82.
  36. Ohguro H, Nakazawa M. Pathological roles of recoverin in cancer-associated retinopathy. *Adv Exp Med Biol.* 2002 ; 514 : 109-24.
  37. Adamus G. Autoantibody-induced apoptosis as a possible mechanism of autoimmune retinopathy. *Autoimmun Rev.* 2003 ; 2 : 63-8.
  38. Ling CP, Pavesio C. Paraneoplastic syndromes associated with visual loss. *Curr Opin Ophthalmol* 2003 ; 14 : 426-32.
  39. Adamus G, Webb S, Shiraga S, Duvoisin RM. Antirecoverin antibodies induce an increase in intracellular calcium, leading to apoptosis in retinal cells. *J Autoimmun.* 2006 ; 26 : 146-53.
  40. Bazhin AV, Schadendorf D, Philippov PP, Eichmuller SB. Recoverin as a cancer-retina antigen. *Cancer Immunol Immunother.* 2006 ; 28 : 1-7
  41. Rizzo JF 3rd, Gittinger JW Jr. Selective immunohistochemical staining in the paraneoplastic retinopathy syndrome. *Ophthalmology.* 1992 ; 99 : 1286-95.
  42. Thirkill CE, Roth AM, Keltner JL. Cancer-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1987 ; 105 : 372-5.
  43. Bazhin AV, Shifrina ON, Savchenko MS, et al. Low titre autoantibodies against recoverin in sera of patients with small cell lung cancer but without a loss of vision. *Lung Cancer.* 2001 ; 34 : 99-104.
  44. Savchenko MS, Bazhin AV, Shifrina ON, et al. Antirecoverin autoantibodies in the patient with non-small cell lung cancer but without cancer-associated retinopathy. *Lung Cancer.* 2003 ; 41 : 363-7.
  45. Heckenlively JR, Jordan BL, Aptsiauri N. Association of antiretinal antibodies and cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 1999 ; 127 : 565-73.
  46. McGinnis JF, Austin B, Klisak I, Heinzmann C, Kojis T, Sparkes RS, Bateman JB, Lerious V. Chromosomal assignment of the human gene for the cancer-associated retinopathy protein (recoverin) to chromosome 17p13.1. *J Neurosci Res.* 1995 ; 40 : 165-8.
  47. Maeda A, Ohguro H, Maeda T, et al. Aberrant expression of photoreceptor-specific calcium-binding protein (recoverin) in cancer cell lines. *Cancer Res.* 2000 ; 60 : 1914-20.
  48. Buchanan TA, Gardiner TA, Archer DB. An ultrastructural study of retinal photoreceptor degeneration associated with bronchial carcinoma. *Am J Ophthalmol.* 1984 ; 97 : 277-87.
  49. Keltner JL, Thirkill CE, Tylor NK, Roth AM. Management and monitoring of cancer-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1992 ; 110 : 48-53.
  50. Thirkill CE, Fitzgerald P, Sergott RC, Roth AM,

- Tyler NK, Keltner JL. Cancer-associated retinopathy (CAR syndrome) with antibodies reacting with retinal, optic nerve, and cancer cells. *N Engl J Med.* 1989 ; 321 : 1589-94.
51. Murphy MA, Thirkill CE, Hart WM Jr. Paraneoplastic retinopathy : a novel autoantibody reaction associated with small-cell lung carcinoma. *J Neuroophthalmol.* 1997 ; 17 : 77-83.
  52. Harmon JP, Purvin VA, Guy J, Aptsiauri N, Sutton GP. Cancer-associated retinopathy in a patient with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1999 ; 73 : 430-2.
  53. Yamada G, Ohguro H, Aketa K, et al. Invasive thymoma with paraneoplastic retinopathy. *Hum Pathol.* 2003 ; 34 : 717-9.
  54. Shakin EP, Shields JA. Metastatic cancer to the eye and adnexa. [CD-ROM]. W Tassman, ed. *Duane's Clinical Ophthalmology vol 5.* Baltimore: Wiliam & Wilkins, 2004.
  55. Crofts JW, Bachynski BN, Odel JG. Visual paraneoplastic syndrome associated with undifferentiated endometrial carcinoma. *Can J Ophthalmol.* 1988 ; 23 : 128-32.
  56. Keltner JL, Roth AM, Chang RS. Photoreceptor degeneration. Possible autoimmune disorder. *Arch Ophthalmol.* 1983 ; 101 : 564-9.
  57. Ohkawa T, Kawashima H, Makino S, Shimizu Y, Shimizu H, Sekiguchi I, Tsuchida S. Cancer-associated retinopathy in a patient with endometrial cancer. *Am J Ophthalmol.* 1996 ; 122 : 740-2.
  58. Katsuta H, Okada M, Nakauchi T, Takahashi Y, Yamao S, Uchida S. Cancer-associated retinopathy associated with invasive thymoma. *Am J Ophthalmol.* 2002 ; 134 : 383-9.
  59. Suzuki T, Obara Y, Sato Y, Saito G, Ichiwata T, Uchiyama T. Cancer-associated retinopathy with presumed vasculitis. *Am J Ophthalmol.* 1996 ; 122 : 125-7.
  60. Masaoka N, Emoto Y, Sasaoka A, Fukushima A, Ueno H, Ohguro H. Fluorescein angiographic findings in a case of cancer-associated retinopathy. *Retina.* 1999 ; 19 : 462-4.
  61. Jacobson DM, Thirkill CE. Paraneoplastic cone dysfunction : an unusual visual remote effect of cancer. *Arch Ophthalmol.* 1995 ; 113 : 1580-2.
  62. Klingele TG, Burde RM, Rappazzo JA, Isserman MJ, Burgess D, Kantor O. Paraneoplastic retinopathy. *J Clin Neuroophthalmol.* 1984 ; 4 : 239-45.
  63. Ohnishi Y, Ohara S, Sakamoto T, Kohno T, Nakao F. Cancer-associated retinopathy with retinal phlebitis. *Br J Ophthalmol.* 1993 ; 77 : 795-8.
  64. Guy J, Aptsiauri N. Treatment of paraneoplastic visual loss with intravenous immunoglobulin : Report of 3 cases. *Arch Ophthalmol.* 1999 ; 117 : 471-7.
  65. Adamus G, Sugden B, Shiraga S, Timmers AM, Hauswirth WW. Anti-apoptotic effects of CNTF gene transfer on photoreceptor degeneration in experimental antibody-induced retinopathy. *J Autoimmun.* 2003 ; 21 : 121-9.
  66. Gass JDM. Acute Vogt-Koyanaki-Harada-like syndrome occurring in a patient with metastatic cutaneous melanoma. In Saari K M, ed. *Uveitis update : proceeding of the international symposium on uveitis,* Amsterdam : Elsevier, 1984 : 407-8.
  67. Alexander KR, Fishman GA, Peachey NS, Marchese AL, Tso MO. "On" response defect in paraneoplastic night blindness with cutaneous malignant melanoma. *Invest Ophthalmol Vsi Sci.* 1992 ; 33 : 477-83.
  68. Berson EL, Lessell S. Paraneoplastic night blindness with malignant melanoma. *Am J Ophthalmol.* 1988 ; 106 : 307-11.
  69. Kellner U, Bornfeld N, Foerster MH. Severe course of cutaneous melanoma associated paraneoplastic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 1995 ; 79 : 746-52.
  70. Milam AH, Saari JC, Jacobson SG, Lubinski WP, Feun LG, Alexander KR. Autoantibodies against retinal bipolar cells in cutaneous melanoma-associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993 ; 34 : 91-100.
  71. Singh AD, Milam AH, Shields CL, De Potter P, Shields JA. Melanoma-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1995 ; 119 : 369-70.
  72. Weinstein JM, Kelman SE, Bresnick GH, Kornguth SE. Paraneoplastic retinopathy associated with antiretinal bipolar cell antibodies in cutaneous malignant melanoma. *Ophthalmology.* 1994 ; 101 : 1236-43.
  73. Potter MJ, Adamus G, Szabo SM, Lee R, Mohaseb K, Behn D. Autoantibodies to transducin in a patient with melanoma-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2002 ; 134 : 128-30.
  74. Hartmann TB, Bazhin AV, Schadendorf D, Eichmuller SB. SEREX identification of new tumor antigens linked to melanoma-associated retinopathy. *Int J Cancer.* 200 ; 114 : 88-93.
  75. Kim RY, Retsas S, Fitzke FW, Arden GB, Bird AC. Cutaneous melanoma-associated retinopathy. *Ophthalmology.* 1994 ; 101 : 1837-43.
  76. Keltner JL, Thirkill CE, Yip PT. Clinical and immunologic characteristics of melanoma-associated retinopathy syndrome : eleven new cases and a review of 51 previously published cases. *J Neuroophthalmol.* 2001 ; 21 : 173-87.
  77. Pfohler C, Haus A, Palmowski A, et.al. Melanoma-associated retinopathy : high frequency of subclinical findings in patients with melanoma. *Br J Dermatol.* 2003 ; 149 : 74-8.



## ความผิดปกติของจอตาที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็ง

78. Gass JD. Neoplastic diseases of the retina and optic disc. In : Gass JD, ed. Stereoscopic atlas of macular diseases : diagnosis and treatment. 4<sup>th</sup>. St Louis : Mosby, 1997 : 867-902.
79. Potter MJ, Thirkill CE, Dam OM, Lee AS, Milam AH. Clinical and immunocytochemical findings in a case of melanoma-associated retinopathy. *Ophthalmology*. 1999 ; 106 : 2121-5.
80. Kellner U, Bornfeld N, Foerster MH. Severe course of cutaneous melanoma associated paraneoplastic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1995 ; 79 : 746-52.
81. Jacobson DM, Adamus G. Retinal anti-bipolar cell antibodies in a patient with paraneoplastic retinopathy and colon carcinoma. *Am J Ophthalmol*. 2001 ; 131 : 806-8.
82. Jacobzone C, Cochard-Marianowski C, Kupfer I, et al. Corticosteroid treatment for melanoma-associated retinopathy : effect on visual acuity and electrophysiologic findings. *Arch Dermatol*. 2004 ; 140 : 1258-61.
83. Macherer R. On the pathogenesis of the flat malignant melanoma. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1966 ; 148 : 641-52.
84. Gass JD, Gieser RG, Wilkinson CP, Beahm DE, Pautler SE. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation in patient with occult carcinoma. *Arch Ophthalmol*. 1990 ; 108 : 527-33.
85. Barr CC, Zimmerman LE, Curtin VT, Font RL. Bilateral diffuse melanocytic uveal tumors associated with systemic malignant neoplasms: A recently recognized syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1982 ; 100 : 249-55.
86. Borruat FX, Othenin-Girard P, Uffer S, Othenin-Girard B, Regli F, Hurlimann J. Natural history of diffuse uveal melanocytic proliferation. Case report. *Ophthalmology*. 1992 ; 99 : 1698-704.
87. Mullaney J, Mooney D, O'Connor M, McDonald GS. Bilateral ovarian carcinoma with bilateral uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 1984 ; 68 : 261-7.
88. Prause JU, Jensen OA, Eisgart F, Hansen U, Kieffer M. Bilateral diffuse malignant melanoma of the uvea associated with large cell carcinoma, giant cell type, of the lung. Case report of a newly described syndrome. *Ophthalmologica*. 1984 ; 189 : 221-8.
89. Leys AM, Dierick HG, Sciort RM. Early lesions of bilateral diffuse melanocytic proliferation. *Arch Ophthalmol*. 1991 ; 109 : 1590-4.
90. Mooy CM, de Jong PT, Strous C. Proliferative activity in bilateral paraneoplastic melanocytic proliferation and bilateral uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 1994 ; 78 : 483-4.
91. Imesch PD, Wiggs JL, Albert DM. Ocular syndrome associated systemic malignancy. In : DM Albert & FA Jakobiec, eds. Principle and practice of ophthalmology. 2<sup>nd</sup> Philadelphia : WB Saunders, 2000 : 5169-75.
92. O'Neal KD, Butnor KJ, Perkinson KR, Proia AD. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation associated with pancreatic carcinoma: a case report and literature review of this paraneoplastic syndrome. *Surv Ophthalmol*. 2003 ; 48 : 613-25.
93. Margo CE, Parvan PR, Gendelman D, Gragoudas E. Bilateral melanocytic uveal tumors associated with systemic non-ocular malignancy. Malignant melanomas or benign paraneoplastic syndrome?. *Retina*. 1987 ; 7 : 137-41.
94. Ryll DL, Campbell RJ, Robertson DM, Brubaker SJ. 7. Pseudometastatic lesions of the choroid. *Ophthalmology*. 1980 ; 87 : 1181-6.
95. Margo CE, Lowery RL, Kerschmann RL. Lack of p53 protein immunoreactivity in bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation. *Retina*. 1997 ; 17 : 434-6.
96. Sen J, Clewes AR, Quah SA, Hiscott PS, Bucknall RC, Damato BE. Presymptomatic diagnosis of bronchogenic carcinoma associated with bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006 ; 34 : 156-8.

## Paraneoplastic Retinopathy

Suthasinee Sinawat, M.D.

**ABSTRACT** : Paraneoplastic retinopathy is the uncommon condition. It is the remote effect of cancer on the retina. Lung malignancy has been reported to be the most common primary carcinoma. The diagnosis remains difficult to establish. Paraneoplastic retinopathy is important to recognize because they may be the presenting signs of previously undiagnosed malignancy or recurrence of previously treated malignancy. Furthermore, these conditions may aid the physician in palliative management, since the disabling ocular symptoms may be amenable to medical therapy. Paraneoplastic retinopathy has poor visual prognosis. If the ophthalmologist can early detect the associated malignancy, it may be beneficial for survival prognosis. **Thai J Ophthalmol 2006 ; January-June : 20(1) : 85-94.**

**Keywords** : *paraneoplastic retinopathy, cancer-associated retinopathy (CAR), melanoma-associated retinopathy (MAR), bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation (BDUMP).*

---

Department of Ophthalmology, Srinagarind Hospital, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand