Uveální melanom

Johana Glezgová

Oční klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Nejčastějším primárním nitroočním nádorem u dospělých pacientů je maligní uveální melanom. Je to poměrně vzácné onemocnění a představuje 3,7 % všech případů melanomů. Článek podává souhrnný přehled diagnostických možností, klinický obraz a terapii uveálních melanomů.

Klíčová slova: uveální melanom, diagnóza, léčení.

Uveal melanoma

The most common primary intraocular cancer in adults is malignant uveal melanoma. It is a relatively rare disease and represents 3.7% of all cases of melanomas. This paper summarizes the diagnostic possibilities, clinical features and treatment of uveal melanomas.

Key words: uveal melanoma, diagnosis, therapy.

Úvod

Maligní melanom uvey vychází z neuroektodermových melanocytů uvey a je většinou jednostranný. Objevuje se především u bílé rasy, u jiných se objevuje zřídka. Incidence je u pacientů ve věku 30–70 let 5–7 případů na 1 milion obyvatel, u starších 70 let je incidence až 6x vyšší. Muži jsou postiženi častěji (55 %), pouze u věkové skupiny od 20–39 let je výskyt častější u žen. V době diagnózy je u melanomů choroidey a ciliárního tělíska průměrný věk 55–60 let, u melanomů duhovky je o 10–20 let dříve. Rizikovými faktory pro vznik uveálního melanomu jsou světlá barva kůže a duhovky, existující uveální névy, přítomnost oční nebo okulodermální melanocytózy a neurofibromatózy. V podezření, ale nepotvrzené, jsou i expozice slunečního záření a environmentální vlivy. Nebyla prokázána dědičnost, ale byly potvrzeny somatické chromozomové abnormality v buňkách uveálních melanomů, monozomie 3, částečná duplikace (q)raménka chromozomu 8 a jiné. Tyto abnormality jsou spíše spojeny s vyšším výskytem metastáz. Melanom uvey metastazuje krevní cestou a to především do jater (93 %), dále pak do podkoží, plic, kostí a jiných míst. Předpokládá se, že u 4 % pacientů jsou v době léčby přítomny mikroskopické metastázy. Je řada prognostických ukazatelů, které do určité míry umožní predikovat další vývoj. Jedním z nich je histologický typ. Již od 30. let minulého století je používána Callenderova klasifikace na typ vřetenobuněčný A, vřetenobuněčný B, epiteloidní a smíšený, který je kombinací vřetenobuněčného a epiteloidního typu. Z uvedených typů má nejpříznivější prognózu vřetenobuněčný typ A a nejhorší epiteloidní varianta. U smíšeného typu závisí na poměru jednotlivých složek. Někdy je uváděn nekrotický uveální melanom, kde vzhledem k rozpadu tkáně nelze určit původní histologický typ. Rozsah nádoru a jeho šíření je podrobně uvedeno v TNM klasifikaci. Dalším významným prognostickým faktorem je velikost nádoru, především průměr báze tumoru, kdy je riziko vyšší mortality u nádorů s průměrem větším než 10 mm. Houbovitý tvar nádoru představuje porušení Bruchovy membrány a progresi nálezu. Významnými prognostickými

ukazateli jsou růst v ciliárním tělísku, nebo před ekvátorem a přítomnost extrabulbárního šíření. Horší životní prognózu mají pacienti nad 65 let.

ukazateli jsou růst v ciliárním tělísku, nebo před ekvátorem a přítomnost extrabulbárního šíření. Horší životní prognózu mají pacienti nad 65 let.

Vyšetřovací metody

Kromě standardního očního vyšetření, jako jsou kontrola zrakové ostrosti, nitrooční tenze, zevní a biomikroskopické vyšetření obou očí a nepřímá oftalmoskopie se v diagnostice nitroočních tumorů používají další metody:

Fotodokumentace je nezbytná k zhodnocení progresu nádoru nebo případné regrese po terapii.

Ultrazvukové vyšetření (USG) – A scan nám zobrazí vnitřní reflektivitu nádoru a B scan nám vytvoří dvoudimenzionální průřez okem a zobrazí tvar, velikost, umístění tumoru v bulbu a ovlivnění okolních struktur nádorem.

Ultra-vysokofrekvenční ultrazvuk (UBM) je cenná technika, která zobrazí s vysokým rozlišením přední komoru bulbu. Je využívána k diagnostice nádorů duhovky a ciliárního tělíska.

Transiluminace je založena na faktu, že pigmentovaná ložiska v oku blokují průchod

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Johana Glezgová, johana.glezgova@vfn.cz

Oční klinika VFN a 1. LF UK, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Onkologie 2017; 11(1): 34–37

Článek přijat redakcí: 26. 1. 2017

Článek přijat k publikaci: 13. 2. 2017

Obr. 1. Ohraničený melanom duhovky **Obr. 2.** Difuzní melanom duhovky **Obr. 3.** Melanom ciliárního tělíska **Obr. 4.** Melanom choridey **Obr. 5.** Aplikátor s Ru 106

jasného, bodového světla a cystické útvary ho propouštějí. Touto metodou se zobrazí ohraničený stín na sklěře, odpovídající bázi tumoru.

Fluorescenční angiografie (FAG) nám po aplikaci roztoku fluoresceinu přes modrý filtr zobrazí postupné plnění cév, hyperfluorescenci, hypofluorescenci nebo prosakování kontrastní látky. V mnohých případech má FAG význam v diferenciální diagnostice k odlišení melanomů od jiných nádorů.

Angiografie s indocyaninovou zelení (ICGA) umožňuje lepší vizualizaci choroidálních cév a má význam v odlišení amelanotických melanomů od např. choroidálních hemangiomů.

Počítačová tomografie (CT) se v diagnostice uplatňuje méně rozvojem dalších, především ultrazvukových metod.

Magnetická rezonance (MRI) nám spolehlivě zobrazí šíření nádoru do optického nervu nebo extrabulbární šíření, které jsou jinak těžko detekovatelné.

Optická koherenční tomografie (OCT) je diagnostická metoda, která znázorní tumor v příčném řezu biologické tkáně. Při diagnostice nitroočních nádorů se využívá především k zhodnocení komplikací.

Biopsie je indikována tehdy, kdy nelze dostupnými metodami stanovit diagnózu. Podle nálezu a lokalizace tumoru se provádí biopsie tenkostěnnou jehlou, bloková (incizní) biopsie nebo diagnostická pars plana vitrektomií. Získaný materiál je zkušeným patologem zpracován cytologickými a imunohistochemickými metodami.

Melanom duhovky

Maligní melanomy duhovky tvoří 3–10 % všech melanomů uvey. Jejich biologické chování je odlišné než u melanomů choriodey a ciliárního tělíska. Mají nižší potenciál ke vzniku metastáz a prognóza je velmi dobrá. Pětileté přežití je 95%. Výskyt je u obou pohlaví stejný. Nádor vyrůstá z duhovkového stromatu a pigmentace může být různá od výrazně pigmentované po světlou amelanotickou. Objevuje se jako ohraničená a difuzní forma. Ohraničený typ (obrázek 1) může mít oválný tvar nebo zaujímá celý kvadrantový sektor od okraje zornice ke komorovému úhlu. Až v 80 % postihuje především dolní kvadranty duhovky. Může způsobovat zneokrouhlení zornice, ektropium pupilárního okraje zornice a sektorovitou kataraktu v místě kde nádor

naléhá na čočku. Někdy dochází, ze zvýšené vaskularizace, ke krvácení do přední komory nebo uvolňováním nádorových buněk do komorové tekutiny a následné sedimentaci na dno komory vzniká „černé hypopyon“. Při naléhání na endotel rohovky se může rozvinout zonulární keratopatie. Nádor podléhá zřídka nekróze, která je doprovázena zánětlivou reakcí. Difuzní typ (obrázek 2) se objevuje méně často, pod obrazem hyperchromní heterochromie. U toho typu se pomalu rozvíjí, většinou nebolestivý, sekundární glaukom.

Diferenciální diagnóza

Ohraničený maligní melanom – névus, metastáza, primární a sekundární cysty, adenom pigmentového epitelu duhovky, hemangiom, esenciální duhovková atrofie, juvenilní xantogranulomatóza, rabdomyosarkom, tuberkulóza, sarkoidóza, lymfoidní nádory duhovky. Difuzní duhovkový melanom – kongenitální heterochromie, hemosideróza, pigmentový glaukom, nevový duhovkový syndrom

Melanom ciliárního tělíska

Tvoří cca 12 % uveálních melanomů (obrázek 3). Malé nádory bývají zcela asymptomatické a diagnostikují se při běžném vyšetření velmi obtížně. Nejvýraznějším znakem je rozšíření episklerálních cév v místě báze nádoru. Tento příznak není typický pouze pro maligní melanomy, ale objevuje se u jiných nádorů vyrůstajících z ciliárního tělíska. Růst nádoru způsobí změny zorného pole, zhoršení zrakové ostrosti, komplikovanou sektorovitou kataraktu v místě dotyku nádoru s čočkou. Někdy dojde ke krvácení nebo disperzi nádorových buněk do sklivce a to především u velkých a částečně nekrotických nádorů. Méně často je prvním příznakem bolest oka způsobená sekundárním glaukomem, hlavně u velmi pokročilých nálezů. V počátečních stadiích bývá na postiženém oku nižší nitrooční tlak v porovnání se zdravým okem, cca o 4–8 mmHg. Při progresi hmoty nádoru pak dojde ke zvýšení tlaku. Některé nádory mohou prorůstat do přední komory, kdy se objeví tmavá hmota, odtlačující duhovku nebo rostou extrabulbárně emisárii, kdy se tvoří hnědé uzly na sklěře pod spojivkou. Existuje i difuzní forma růstu, tzv. ring melanoma, kdy nádor obrůstá 360 st. obvodu ciliárního tělíska. Tato forma má větší tendenci růst extrasklerálně a tvořit metastázy.

Diferenciální diagnóza melanomů ciliárního tělíska – metastáza, adenom, cysty ciliárního tělíska, meduloepiteliom, leiomyom.

Melanom choroidey

Je nejčastějším uveálním melanomem a tvoří 80 % uveálních melanomů. Může mít nodulární, který je častější (obrázek 4), nebo difuzní typ růstu. Symptomy závisí na místě růstu nádoru. Nádory rostoucí před ekvátorem jsou dlouhou dobu asymptomatické, ty tumory lokalizované na zadním pólu vedou k poruchám vidění. Pacienti popisují skotomy v zorném poli, clonu před okem, fotopsie a padání sazí. Podobné příznaky pacienti uvádějí při odchlípení sítnice, která se růstem tumoru skutečně zvedá. Zřídka je prvním příznakem bolest, způsobena sekundárním glaukomem nebo u nádorů rostoucích u horizontálního ráfě drážděním nn. ciliares posteriores longi. Pigmentace nádoru je variabilní od výrazně pigmentované po amelanotické typy, v jednom nádoru mohou být i oblasti s různým stupněm pigmentace. Malé melanomy mají nejčastěji nodulární vzhled a jsou dobře ohraničené. Větší nádory, které svým růstem proniknou Bruchovou membránou, mají pro uveální melanom typický, houbovitý tvar. Růstem choroideálních melanomů jsou ovlivňovány jiné nitrooční struktury. Na povrchu malých melanomů se objevují v úrovni retinálního pigmentového epitelu (RPE) drúzy, pravděpodobně deposita bazální membrány z částečně degenerovaných fotoreceptorů. V případě malých a větších nádorů jsou na povrchu oblasti oranžového pigmentu – lipofuscinu, které představují shluky makrofágů obsahující zrna lipofuscinu a melaninu z degenerovaných buněk RPE. Může se objevit ohraničené serózní odchlípení sítnice, choroideální neovaskulární membrána pod RPE, cystoidní degenerace sítnice nad tumorem, retinoschiza, cystoidní makulární edém, to i u nádorů rostoucích mimo makulární oblast. U velkých nádorů dochází ke krvácení do sklivce a úniku nádorových buněk do sklivcového prostoru. Chronické odchlípení sítnice vede k rozvoji novotvořených cév v duhovce a sekundárnímu neovaskulárnímu glaukomu. Vzácně se objevující difuzní melanom tvoří plošný neostře ohraničený nádor s malou prominencí, často s exudativním odchlípením sítnice. Tento typ má větší tendenci růst extrabulbárně, prorůstá do optického nervu a může simulovat edém papily optického nervu.

Diferenciální diagnóza

Névus cévnatky, věkem podmíněná degenerace makuly, periferní exudativní hemoragická chorioretinopatie, kongenitální hypertrofie RPE, reaktivní hyperpalzie RPE, choroideální hemangiom, melanocytom, metastatický karcinom, osteom, granulom cévnatky, subretinální nebo retinální krvácení, serózní odchlípení cévnatky, regmatogenní odchlípení sítnice, retinoschiza, zadní skleritida, idiopatická uveální efuze.

Terapie

Po potvrzení diagnózy maligního melanomu je nutné zvolit adekvátní terapii. Ta je ovlivněna řadou faktorů, jako jsou věk, celkový a psychický stav pacienta, velikost, lokalizace a aktivita nádoru, zraková ostrost postiženého oka, nitrooční tlak a stav druhého oka.

U ohraničeného typu maligního melanomu duhovky se v léčbě volí konzervativní přístup. Na větších sledovaných souborech bylo prokázáno, že pravidelné sledování s fotodokumentací potvrdilo progresi pouze u 5 % podezřelých lézí v pěti po sobě následujících letech. Při prokázané progresi je indikována resekce nádoru podle rozsahu postižení – iridektomie, iridocyklektomie, iridocyklektogoniekтомie. Radioterapie se u melanomů duhovky příliš neuplatňuje. Metodou volby u bulbů s rozsáhlým difuzním melanomem je enukleace. U maligních melanomů choroidey a ciliárního tělíska jsou terapeutické možnosti periodické sledování, laserová terapie, radioterapie, chirurgické řešení. Používá se i kombinace některých metod.

Pravidelné sledování podezřelých nálezu podle fotodokumentace a ultrazvukového vyšetření je možné u neaktivních nálezu, u starých a vážně nemocných pacientů nebo nemocných s jediným okem.

Laserová fotokoagulace byla v léčbě maligního uveálního melanomu poprvé použita v roce 1952. Byly využity xenonová výbojka, kryptonový laser nebo argonový laser. V současné době ustupuje význam této metody v primární léčbě a argonový laser je používán spíše k léčbě komplikací po radioterapii.

Transpupilární termoterapie (TTT) je metoda vhodná k terapii melanomů na zadním pólu do prominence 4 mm. Nádory jsou ošetřeny diodovým laserem s vlnovou délkou 810 nm. TTT bývá využívána i v kombinaci s brachyterapií.

Radioterapie – představuje intersticiální metodu – brachyterapii a ozáření ze zevního

zdroje – teleterapii. Brachyterapie byla poprvé v oftalmologii využita v roce 1930, kdy dr. Moore v Londýně implantoval zrna s radioaktivním radonem do nádoru u nemocného s jediným okem. V dalším období byly vyvinuty sklerální aplikátory, které se pevně fixují v místě báze nádoru na skléru. Ponechávají se na přesně vypočtenou dobu, aby bylo dosaženo potřebné dávky na vrchol tumoru. Byla vyzkoušena řada radionuklidů od Co60, Ir 192, Pa 103, Au 198 a v současné době jsou nejvíce používány Ru106 (obrázek 5) a I125. V teleterapii se k léčbě melanomů uplatní 2 druhy částic, heliová jádra a protony. Vhodné jsou především u melanomů s velkou prominencí, na zadním pólu bulbu. V posledních letech jsou využívány Leksellův gama nůž nebo Cyberknife. Obě jednotky pro stereotaktickou radiochirurgii umožňují ozáření vysokou, přesně cílenou dávkou s malým ovlivněním okolní tkáně.

Chirurgická léčba představuje radikální odstranění nádoru. Podle rozsahu nádoru je indikována iridocyklektomie při růstu v ciliárním tělisku a duhovce. Partiální lamelární nebo penetrující sklerouvectomií se odstraňují melanomy ciliárního tělíska. Tumory na zadním pólu se resekuje endoresekcí při pars plana vitrektomii. Enukleace je metodou volby u tak rozsáhlých melanomů, kde nelze uplatnit jinou metodu léčby. Enukleace je také indikována tam, kde nádor způsobil ztrátu zrakové ostrosti, totální odchlípení sítnice nebo obtížně ovlivnitelný sekundární glaukom. Exenterace se provádí u uveálních melanomů s rozsáhlým extrabulbárním šířením.

Závěr

Různé metody terapie uveálních melanomů zajistí až v 95 % lokální kontrolu nálezu. Žádná z těchto metod však nezabrání rozvoji metastáz, především v játrech, až u 50 % pacientů v průběhu 5 let. Metastatické postižení bývá spojené s velmi špatnou dobou přežití 4–9 měsíců. Cílem probíhajících výzkumů je, pro prodloužení přežití, zajištění včasného výskytu metastáz a prevence jejich rozvoje. Nové možnosti pro efektivní terapii jsou hlavně v imunoterapii a cílené léčbě.

Práce byla podpořena projektem OPKK „Materiálně technická základna pro výzkum v oblasti diagnostiky a léčby civilizačních a onkologických onemocnění a jejich závažných rizik ve VFN v Praze“, reg. č. CZ.2.16/3.1.00/24012 spolufinancovaný z Evropského fondu pro regionální rozvoj.

LITERATURA

1. Augsburger JJ, et al. Section 8: Intraocular tumors. In Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology, 3rd ed, Mosby Elsevier: 2008.
2. Jager MJ, Desjardins L, Kivela T, et al. Current Concepts in Uveal Melanoma. Dev Ophthalmol Basel. Karger 2012; 49: 117–136.
3. Kuchynka P, a kol. Oční lékařství. Druhé přepracované vydání. Praha: Grada, 2016: 936 s.
4. Shields JA, Shields CL. Intraocular Tumors: in Atlas and Textbook second ed., Philadelphia: Wolters Kluwer, 2008.
5. Shields JA, Shields CL. Atlas of intraocular tumors. 2nd ed., Philadelphia: Williams and Wilkins Co., 1999.
6. Singh AD, Seregard S, et al. Ocular Tumors. ESASO Course Series. Basel: Karger, 2016;7. DOI:10.1159/000443258
7. Tasman W, Jaeger R, et al. Duane's Ophthalmology on CD-ROM. 2nd ed., Philadelphia: Lippincot-Raven Publ., 2006.