

Az uvea melanomák kezelésének alapelvei

DAMJANOVICH JUDIT, SURÁNYI ÉVA, BERTA ANDRÁS

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Szemklinika,
Debrecen (Igazgató: Prof. dr. Berta András egyetemi tanár)

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Damjanovich Judit,
DEOEC, Szemklinika,
4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
E-mail: dami1963@dote.hu

KULCSSZAVAK

kezelési alapelvek, uvea
melanoma, TNM beosztás,
követés

KEYWORDS

treatment protocol, uveal
melanoma, TNM grading,
follow up

Cél: Az intraocularis melanomák kezelésének, új szakmai irányelveinek ismertetése, amelyet a Szakmai Kollégium hagyott jóvá.

Módszerek: Az uvea melanoma jellemzőinek, TNM beosztásának, diagnosztikájának és kezelésének ismertetése.

Megjegyzés: Bár a daganatok követése mindenkor egyénre szabottan kell, hogy történjen, a szerzők az általános irányelveket részletesen ismertetik, valamint felhívják a figyelmet arra, hogy daganatok lehetséges áttéteinek követése mindenkor az onkológus feladata.

TREATMENT PROTOCOL OF THE INTRAOCULAR MELANOMA

Aim: To review the new treatment protocol of the intraocular melanoma based on the agreement of the Hungarian College of Ophthalmology.

Methods: The authors review the diagnostic criteria, the TNM grading and the therapeutic possibilities of the uveal melanoma.

Conclusion: However the ophthalmologic follow up of the treated tumors are individual, the authors reveals the general main points of the follow up. The metastasis screening and searching is the specialty of the oncologist.

UVEA MELANOMA

Általános jellemzők

A leggyakoribb felnőttkori malignus intraocularis daganat. Megjelenhet az irisben, a corpus ciliarében, és a chorioideában, ez utóbbi a leggyakoribb (több mint 90%). Incidenciája a kaukázusi populációban 6/1 millió lakos/év. Megjelenésének valószínűsége az életkorral nő. Egyes ritka esetekben az orbitában, az agyban is előfordulhat primer melanoma (gyakran az okuláris-okulodermális melanocytosishoz társulva). Ezen betegeknél az uvea melanoma 1:400 arányban jelenik meg, de az összes uvea melano-

más betegeknél mindössze 1%-át adják. Az uvea melanoma rizikó-tényezői 133 publikáció meta-analízise alapján a világos iris- és bőrszín, barnulásra képtelen bőrtípus. Környezeti hatásként a hegésztés okozta intermittáló UV-hatás szignifikáns, míg a napon dolgozók krónikus UV-expozíciója kevésbé szignifikáns rizikótényező.

Tünetek

Leggyakrabban rutin szemészeti vizsgálat kapcsán fedezik fel. Kivéve a corpus ciliare melanomát, amely rutinvizsgálat során csak ritkán kerül felismerésre (jelenlé-

tére utalhat a fokozódó lencse asztigmia, tág episclerális vénák az érintett oldalon, emelkedett szemnyomás okozta szemfájdalom, esetleg a sclerán áttűnő barna folt). A daganatok, főként a foveához közeli panaszokat okoz(hat)nak, a beteg emiatt megy szemészetre: mozgó homályok, torz vagy hullámos látás, látásromlás, látótérkiesés, tágabb erek, vörösödés az egyik szemén, esetleg szemfájdalom. Ismert szemfenéki anyajegy követése során kialakuló malignizálódás is viszonylag gyakori. A chorioidea naevus prevalenciája 49 éves kor felett 6,5%. Irodalmi adatok alap-

ján a naevus melanomává történő transzformációja 1/4800 és 1/8845 közé tehető az europoid rasszban.

Megjelenés, szövettan, túlélés

A daganat általában pigmentált. A kevésbé, vagy egyáltalán nem pigmentált változatok ritkábbak. A kisebb daganatok és az anyajegyek elkülönítése nem mindig lehetséges. A chorioidea anyajegy malignizálódását és/vagy kicsi melanoma jelenlétét az alábbi tünetek jelzik: a tumor vastagsága általában UH-val mérve több mint 2 mm, UH-val nem lapos reflektív sávként, hanem üres hólyagként ábrázolódik, szubretinális folyadék kíséri, narancs-pigmentet tartalmaz, széle megközelíti a papillát és/vagy a foveát, tüneteket okoz. Ha a fenti jelek közül 4 észlelhető, akkor az elváltozást malignus daganatként kell kezelni. (Ha egyik jel sem észlelhető csak 3%-ban, míg kettő jel észlelése esetén több mint 50%-ban várható 5 éven belül tumornövekedés). A daganat növekedése során elődomborodik, (dóm alak) majd tovább növe a Bruch-membránt áttöri, és gomba alakot vesz fel. A chorioidea melanomák mintegy 4%-a diffúz: lapos és horizontálisan terjed. A sikeres kezelést követően (bármely módszerrel is történt a kezelés) 10-35 évvel is kialakulhat metasztázis, főként májmetasztázis. A betegek mintegy 50%-a metasztázisban hal meg, a daganat kezelési módjától függetlenül, vagyis a túlélés nem változott a kezelési módok fejlődésével. A daganatok szövettani beosztásához ma is célszerű az 1931-ben Callender által kidolgozott majd 1978-ban és 1983-ban McLean módosította beosztást alkalmazni. Így orsósejtes A, B, epitheloid sejtes és kevert sejtes melanomákat különítünk el. A mitotikus osztódás aktivitása, valamint a daganatban levő Folberg-

féle érrajzolatok ugyancsak meghatározzák a beteg túlélési esélyét. A 3-as kromoszóma monoszómiája (és 8-as kromoszóma diszómiája) a daganatban, ugyancsak erősen rontja a beteg túlélési esélyét. Az orsósejtes, alacsony mitotikus aktivitású, elzáródott érhurkokat és rendellenes ereződést alig mutató, 3-as kromoszóma diszómiával együtt járó daganatok a legjobbak a túlélés szempontjából. Az utóbbi években a 3-as kromoszóma monoszómiáját tartják a metasztatizáló hajlam egyik fő indikátorának, emiatt ezeknél a betegeknél ajánlják a szokásosnál szorosabb követést és esetleg az általános kezelést is (interferon kezelés esetleg általános citosztatikus kezelés). Arról azonban, hogy ezek a túlélést növelnék még nincs elegendő adat.

DIAGNÓZIS

Réslámpás vizsgálat

Okuláris melanocytosis, a véna vortikozák mentén a sclerában látható pigmentációk, az iris és a pupilla eltérései, illetve gonioszkópiával a zug eltérései, valamint 3-as tükör vizsgálattal a corpus ciliare daganatai válnak láthatóvá. A chorioidea melanomák indirekt oftalmoszkópos képe általában jellegzetes: barnás-szürke, elődomborodó, szubretinális tömött szövetszaporulat, amely legalább a tumor felszínén kísérő retinaleválást okoz (speciális lencsékkel nagy nagyításban szinte mindig látható). A rendellenes ereződés a szubretinálisan elhelyezkedő szövetszaporulat általában jól látható. Pigmentszórás jelenhet meg a daganat közvetlen környezetében, vagy távolabb, az üvegtestben, a retinában, vagy szubretinálisan. A daganat elhelyezkedése fontos: eléri, vagy megközelíti a nervus opticust, a foveát, vagy a corpus ciliaret. Az iris és a corpus ciliare daganatainál réslám-

pás, valamint 3-as tükörrel történő vizsgálat javasolt. Az iris melanocytomái, naevusai gyakran növekedhetnek is, vagy a zugba betereghetnek, ilyenkor igen hasznos lehet a családi anamnézis, és a régi fotók megtekintése (mióta van meg az elváltozás)? A család vett-e észre változást? A corpus ciliare melanoma, rutin vizsgálat során csak nagyon ritkán kerül felfedezésre. Előfordulhat az érintett sclera területen körülírtan, az erek tágulata, okozhatja a szemlencse körülírt elszürkülését, illetve elődomboríthatja az irist. Meg kell határozni, hogy a daganat milyen mértékben terjed be a zugba, illetve nem terjed-e körbe. Az elülső szegmentum erősen pigmentált melanomái pigment glaukómát okozhatnak. Majd szembogártágításban az iris mögé kell néznünk a 3-as tükörrel, hogy a daganat kiterjedéséről pontosabb információt nyerjünk.

Szemészeti ultrahang

Jellegzetes a dóm, vagy gomba alak, belső halkulással (κ -szög az A-vektorral látható), illetve a chorioidea excaváció általában jól látható. A méreteket meg kell határozni (legnagyobb prominencia, legnagyobb alapátmérő). Az elülső szegmentum daganatainál (iris, corpus ciliare) *ultrahang biomikroszkóp* alkalmazása szükséges (UBM). *Color Doppler-vizsgálattal* a rendellenes ereződést lehet igazolni, vagy kizárni.

OCT

A pigment epithel mögé nem lát be ez a módszer, de az anyajegyek, illetve pigment epithel hipertrófia diagnosztizálásában és kisméretű melanomától való elkülönítésében hasznos eszköz lehet (a retina vastagsága, a szubretinális folyadék megléte, illetve a pigment-epithel változásai jól mérhetőek) (8).

Fluoreszcein és/vagy indocianin-zöld angiográfia

Foltos, időben fokozódó, majd összefolyó (konfluáló) hiperfluoreszcencia, amely változások mintegy 2 perc alatt alakulnak ki a kontrasztanyag beadása után melanomára általában jellegzetesek. (Az ICG a rendellenes ereződést fedi fel a kontrasztanyag beadását követően, 10-30 percen). *Transzillumináció* (általában vitrectomiás hidegfénnyel végezzük), főként a corpus ciliare daganatainál, illetve az iris daganatoknál alkalmazzuk, de az elérhető hátsó pólusi daganatok esetében is. A daganat alapja ezzel a módszerrel jól körülírható, illetve az iris daganat corpus ciliareba terjedése megállapítható.

CT/MRI

CT/MRI az extraocularis terjedés megítélésben segíthet(nek), ha erre van gyanú (pl. juxtapapilláris daganatoknál a n. opticus megítélésére MRI) (1, 2, 3, 4).

Finom tű aspirációs biopszia

Amennyiben az elváltozás daganat jellege nem egyértelmű, finom tű aspirációs biopszia (FNAB) és citológiai vizsgálat javasolt lehet. A FNAB végzése transvitrealisan, illetve transcorneálisan biztonságosabb, mint transsclearisan, ez utóbbi esetben brachytherapiás eszköz felvarrása javasolt a szóródás megelőzésére a FNAB elvégzése során. A FNAB alkalmazása előtt a beteggel részletesen ismertetni kell a diagnosztikus beavatkozás veszélyeit, valamint azt, hogy a citológiai negatív eredmény nem zárja ki a daganat lehetőségét (5)!

Differenciáldiagnosztikai szempontból az anyajegyek, a pigmentepithel nem daganatos elváltozásai, a ciszták, a szembe adott metasztatikus daganatok és a jóindulatú daganatok jelenthetnek problémát.

KLASSZIFIKÁCIÓ (3)

Primer uvea melanomák

A TNM-beosztásból a T-beosztást használja a szemész, az áttétek diagnosztizálására a területileg illetékes Onkológiai gondozóba kell küldjük a páciens.

IRIS (3)

- **T1:** a tumor kiterjedése az irisre korlátozódik.
- **T2:** a tumor 1 kvadránsnyi vagy kisebb átmérőjű, és a csarnokzugot infiltrálja.
- **T3:** a tumor 1-nél több kvadránsra terjed és a csarnokzugot infiltrálja, és/vagy a corpus ciliareba terjed.
- **T4:** extraocularisan terjed a tumor.

CORPUS CILIARE (3)

- **T1:** a tumor a corpus ciliaret érinti, sem az irisbe, sem a chorioideába nem terjed.
- **T2:** a tumor betérjed a csarnokzugba és/vagy az irisbe.
- **T3:** a tumor a chorioideába is betérjed.
- **T4:** extraocularis tumorterjedés.

CHORIOIDEA (3)

- **T1:** a tumor legnagyobb alapátmérője 10 mm, vagy kisebb, a legnagyobb prominenciája 3 mm, vagy kisebb (kis melanoma).
 - **T1a:** a tumor legnagyobb alapátmérője 7 mm, vagy kisebb, a legnagyobb prominenciája 2 mm, vagy kisebb.
 - **T1b:** a tumor legnagyobb alapátmérője 7-10 mm, a legnagyobb prominenciája 2-3 mm.
 - **T2:** a tumor legnagyobb alapátmérője 10-15 mm a legnagyobb prominenciája 3-5 mm.
 - **T3:** a tumor legnagyobb alapátmérője nagyobb, mint 15 mm, a legnagyobb prominenciája meghaladja az 5 mm-t.
 - **T4:** extraocularis terjedés.
- Kezelési szempontból el kell még különítenünk a chorioidea mela-

nomák esetében a 10-12 mm-nél nem nagyobb alapú és a 7 mm-nél nem nagyobb prominenciájú daganatokat. A daganat elhelyezkedésétől és a látasesélyektől függően, ezeknél a daganatoknál még egyes esetekben megkísérélhető az ún. szendvics terápia: brachytherápia a 106-os Ruthenium szemészeti applikátorokkal/plakkokkal és TTT lézerkezelés.

TERÁPIA

Iris primer melanomái (3, 4, 5):

- *Iridectomy* T1 iristumor esetén.
- *Iridocyclectomia és/vagy brachytherápia* T2 tumornál.
- *Brachytherápia* lehetséges egyes olyan T3 tumoroknál, amelyek legnagyobb alapátmérője nem haladja meg a másfél kvadránsnyit. Az ennél nagyobb alapátmérőjű, és/vagy 5 mm-t meghaladó prominenciájú (UBM), vagy az irisben lapszerint a pupilláris széltől a csarnokzugba is terjedő, 1 kvadránsnál nagyobb alapátmérőjű T3 daganat esetében *enukleáció*.

Corpus ciliare melanomái (3, 4, 5)

- **T1** tumornál *brachytherápia* vagy *cyclectomia és brachytherápia* (önmagában a cyclectomia nem javasolt, a szóródás lehetősége miatt).
- **T2** tumornál *brachytherápia* vagy *cyclectomia és brachytherápia*.
- **T3** tumornál *brachytherápia* vagy *enukleáció*.
- **T4** tumornál *exenteráció és külső besugárzás*.

A TNM-beosztás a lap szerint a corpus ciliareban terjedő nem vas-tag, ún. ringmelanomákat nem veszi figyelembe ezeknél az eseteknél a terápia az enukleáció.

Chorioidea melanomái (3, 4, 5):

- **T1a:** transpupilláris termoterápia (TTT).

Ha a papillához érő, vagy ahhoz nagyon közeli (2-3 mm) melanoma első TTT-kezelését követően 4-6 hét múlva a daganat mérete nem csökkent (UH szerint), akkor brachytherapiával kell folytatni a kezelést. Csak a kevés szubretinális folyadék esetében alkalmazható.

- **T1b:** TTT, illetve brachytherápia.

Ha a daganat első TTT kezelését követően 4-6 hét múlva a daganat mérete nem csökkent (UH szerint), akkor brachytherapiával kell folytatni a kezelést.

- **T2:** brachytherápia.

- **T3:** enukleáció. Reszekció+brachytherápia egy műtét során (a reszekció-endoreszekció önmagában nem javasolt). Brachytherápia, majd endoreszekció, γ -kés (még nincs elegendő tapasztalat). Egyes esetekben külső besugárzás is szóba jöhet.

Egyes 10-12 mm-nél nem nagyobb alapú és a 7 mm-nél nem nagyobb prominenciájú daganatokat, a daganat elhelyezkedésétől és a látás-ésélyektől függően, megkísérelhetünk brachytherapiával és TTT lézerkezeléssel (szendvicsterápia) elpusztítani.

- **T4:** exenteráció. Onkológiai kezelés. Külső besugárzás.

Az utóbbi években azoknál a daganatoknál, amelyek a sclerába apró foltként beterjednek, de felette elmozdítható a conjunctiva és nagy nagyítással a conjunctivában pigmentáció a sclerába törésnél nem látható – azaz egyértelműen a bulbusfalba beterjednek – de extraocularisan nem, elegendő az enukleáció, illetve brachytherápia is megfontolandó lehet, ha egyébként a daganat a T2 stádiumú, vagy ha a betegnek van látás-ésélye (5, 6, 7).

ARGON-ZÖLD (VAGY FESTÉK) LÉZER

Ma inkább kiegészítő terápiaként alkalmazzuk, foveához közeli lapos daganatterületek elpusztítására (a látás megkímélése céljából brachytherápia kiegészítéseként). Önálló kezelésként is alkalmazható a maximum 1,5-2,0 mm-es vastagságú és maximum 3 mm-es alapú malignus elváltozások elpusztítására. Körkörösön kívülről befelé haladva 2-4 ülés során a daganat érellátását és direkt foto-koagulációval a daganatot pusztítjuk el (1).

TRANSPUPILLÁRIS TERMOTERÁPIA (TTT) KEZELÉS

Lényege a mitokondriumok károsítása (alacsony energia és hosszú expozíciós idő), 1000-3000 μ m-es átmérőjű gócek alkalmazásával. A daganat hegét a többszöri kezelést követően 1 mm-es biztonsági heg-zóna kell, hogy körülvegye. Lehet önálló és kiegészítő terápia. Önálló terápiaként legalább 3 alkalommal egymást követő 4, de legfeljebb 6 hetente alkalmazva a daganaton túlérő keskeny biztonsági sávot kialakítva kell elpusztítani a daganatot. A kezelés nem javasolt vastag szubretinális folyadékréteg, illetve az UH-n kimutatott mély chorioidea excaváció esetében. Az első esetben nem lesz hatásos a kezelés, a második esetben a TTT-kezelés nem biztonságos, nagyobb az extraocularis terjedés veszélye, mint brachytherapiával (4, 5, 6, 7).

BRACHYTHERAPIA

Magyarországon a 106 Ruthenium izotópot tartalmazó szemészeti applikátorok/plakkok állnak rendelkezésre (4). Műteti körülmények között a conjunctiva felbon-tása után a sclera külső felszínén, a daganat alapjának megfelelően varratokkal rögzítjük, majd a megfelelő besugárzási idő eltelté után műtéttel távolítjuk el. Az izotóp fele-

zési ideje 366,6 nap így az applikátor gyártási ideje, a kezdeti sugárdózis, a daganat prominenciája, valamint a beültetés napja is befolyásolja a besugárzás idejét. A β -sugárzó plakkok elméletileg is csak 7,0 mm-es vastagságig hatásosak (4). A sclera külső falán rögzítjük így a sclera vastagsága, valamint az a szem fala és az applikátor között maradó keskeny rés is hozzászámítandó a besugározható daganat prominenciájához. Emiatt a daganat ultrahangos mérésénél a retina vastagságát nem számítjuk a daganat prominenciájához (a dóm alakú tumor felszínén látható reflektív sáv közepétől mérünk), ugyanakkor a sclera külső faláig mérünk. Fontos, hogy a daganat felszínére merőlegesen legyen a mérés!

KÖVETÉSES VIZSGÁLATOK (3, 4, 5, 6, 7, 8)

Szemészeti vizsgálatok

Mindig személyre és daganatra szabottak, de általánosságban a daganat kezelése utáni első kontroll 1 hónappal, majd ezt követően 2 hónappal, illetve a daganat kezelését követő első évben 3 havonta majd a második évben 1/2 évente, majd évente folynak a vizsgálatok. A daganat elhegesedése brachytherapiát követően 1-másfél év alatt kell, hogy bekövetkezzen. A szemészeti vizsgálatok sorát mindig a daganat elhelyezkedése és a korábbihoz viszonyítható UH mérete szabja meg. Látásélesség vizsgálata, látótér, csarnokzug, szemnyomás-mérés, szemfenék vizsgálata indirekt binokuláris módszerrel (szembogár-tágítás és réslámpával 90 D-ás és speciális lencsékkel), UH-UBM-Color Doppler, FLAG-ICG-vizsgálatok. A másik szem vizsgálata nagyon fontos! Corpus ciliare, illetve iris daganatok esetében fontos, hogy a réslámpás és

zug vizsgálatokat követően szembogártágításban a daganatot meg kell próbálni vizualizálni 3-as tükörrel, vagy egyéb kontaktlencsével.

Az általános vizsgálatok a területileg illetékes onkológiai gondozóban kezdődnek (staging, gondozásba vétel) és rendszeres ellenőrző vizsgálatok formájában folytatódnak. A folyamatos metasztatizakeresés a daganat áttétképzési

sajátosságai miatt nem fejeződhet be 5 év után. A legújabb nagy statisztikák szerint a hasi UH (metasztázis gyanú esetében hasi MRI), a vérvizsgálatok közül pedig az LDH és az alkalikus foszfatáz szint emelkedése (a staging vizsgálatokhoz képest) hozhatja a legtöbb eredményt, ezek viszonylag olcsó vizsgálatok, amelyeket a daganat felfedezését követően 1 évig 3 havonta, majd a

továbbiakban legalább fél évente el kell végeztetni. Okuláris melanocytosis talaján kialakult intraocularis melanoma esetében bőrgyógyász-onkológusnak látnia kell a beteget (okulodermális melanocytosis). Mivel okuláris melanocytosisnál a melanocyták agy felé vándorlása útvonalán, valamint az agyban is kialakulhat melanoma, MRI végeztetése legalább évente javasolt.

IRODALOM

1. Berta A. Az intraocularis daganatok diagnosztikája és terápiája. Chorioidea melanoma. Az Országos Szemészeti Intézet módszertani útmutatója. Az Országos Szemészeti Intézet kiadványa 1997; 1: 5–16.
2. Berta A, Damjanovich J. Chorioidea melanomák és retinoblastomák kontakt sugárkezelése Ruthenium-106 tartalmú, bétasugárzó szemészeti applikátorokkal. Magyar Radiológia 1999; 73: 182–187.
3. Kásler M. A komplex onkodiagnosztika és onkoterápia irányelvei. Budapest: Semmelweis; 2008. p. 654–662.
4. Nagy ZZs, Berta A. Diagnosztikus és terápiás ajánlások a szemészet területeiről Budapest: Mediton; 2007. p. 154–160.
5. Shields JA, Shields CL. Intraocular Tumors. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 328–365.
6. Shields CL, Furuta MD, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter by millimeter in 8033 consecutive eyes. Arch Ophthalmol 2009; 127: 989–998.
7. Shields CL, Shields JA. Ocular melanoma: relatively rare, but requiring respect. Clinics in Dermatology 2009; 27: 122–133.
8. Singh AD, Kalyani P, Topham A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. Ophthalmology 2005; 112: 1784–9.

PLATINUM



Az előretöltött hidrofób felületkezelt intraokuláris lencse

Tulajdonságai:

- 2. generációs aszféricitás,
- nincs csillogás,
- felületkezelt optika (heparin),
- magas biokompatibilitás,
- minimális esély a PCO-ra,
- nem tapadnak a haptikák az optikára.

Előnyei:

- az operációt a lencse érintése nélkül végezheti, a viszkoelasztikus anyagot kell csak injektálnia és utána már zárható is a cartridge,
- jobb kezelhetőség – tökéletes teljesítmény,
- időmegtakarítás a sebésznek és a személyzetnek,
- kisebb esély a kontaminációra, így a szennyeződésre.

- A Platinum egyszerűbbé teszi a beavatkozást, növeli a hatékonyságot és biztonságot.



Polytech Hungaria Kft.
1093 Budapest, Vármház krt. 13.
Fax: 06 (22) 400-167
www.polytech-hungaria.hu