

Melanom oka – dijagnostika i liječenje

Renata Iveković, Eugenia Tedeschi-Reiner, Katia Novak Lauš, Zdravko Mandić

Klinika za očne bolesti, KB "Sestre milosrdnice", Zagreb

SAŽETAK Melanom se u području oka i očnih adneksa može pojaviti na vjeđama, suznoj vrećici, orbiti, spojnicu i srednjoj očnoj ovojnici. Nakon kože, oko je drugi organ po učestalosti na kojem se dijagnosticira melanom. Melanom *uveae* najučestaliji je nekutani melanom i čini 20% svih dijagnosticiranih melanoma. Utjecaj okoliša i genetike na razvoj melanoma srednje očne ovojnice nije razjašnjen kao kod melanoma kože, kod kojega je potvrđeno da UV zrake imaju izuzetno bitnu ulogu

KLJUČNE RIJEČI melanom; spojnica; srednja očna ovojnica; vjeđe

Melanom se u području oka i očnih adneksa može pojaviti na vjeđama, suznoj vrećici, orbiti, spojnicu i srednjoj očnoj ovojnici. Nakon kože, oko je drugi organ po učestalosti na kojem se dijagnosticira melanom.¹

Melanomi vjeđa su melanomi kože i u njihovoj dijagnostici i terapiji vrijede sva pravila kao kod melanoma kože.

Kod melanoma suzne vrećice također se u pravilu radi o melanomu kože koja je iznad suzne vrećice i koji se proširio u dublje strukture i tako zahvatio i samu suznu vrećicu.

Melanomi spojnice oka imaju incidenciju 0,25% do 0,8% novo dijagnosticiranih slučajeva godišnje na 1.000.000 stanovnika. Srednja dob bolesnika je 53 do 57 godina. Melanomi spojnice dijagnosticiraju se kliničkim pregledom na biomikroskopu i imaju izgled tamno pigmentirane izrasline (slika 1). Diferencijalnodijagnostički potrebno je isključiti nevuse, urođenu melanozu, metastaze kožnog melanoma (rijetko), adrenokromociste ili ciste ispunjene krvlju. Terapija je potpuna kirurška ekscizija. Nakon kirurške ekscizije smatra se da je potrebna adjuvantna krioterapija ili zračenje (⁹⁰stroncij). Enukleacija je indicirana samo ako postoji prodor melanoma spojnice kroz skleru. Najlošiju prognozu imaju melanomi spojnice smješteni na karunkuli, u fornixu ili tarzusu (slika 2).

MALIGNI MELANOM SREDNJE OČNE OVOJNICE

Maligni melanom srednje očne ovojnice ili *uveae* je najčešći intraokularni primarni maligni tumor.²

Pojmovi melanom srednje očne ovojnice, intarokularni melanom, uvealni melanom ili melanom *uveae* različiti su nazivi za isti entitet i potpuno ravnopravno se upotrebljavaju.

Učestalost melanoma *uveae* je 5-7 na 1.000.000 stanovnika godišnje u Njemačkoj.³ Učestalost je veća u

bijele rase, a kod Afroamerikanaca, Afrikanaca, Azijata i nativnih Amerikanaca je daleko niža.⁴ Melanom *uveae* je najučestaliji nekutani melanom i čini 20% svih dijagnosticiranih melanoma. Razlike između melanoma kože i melanoma srednje očne ovojnice su intrigantne. Broj dijagnosticiranih melanoma kože je u porastu posljednjih godina, dok kod melanoma srednje očne ovojnice to nije slučaj. Utjecaj okoliša i genetike na razvoj melanoma srednje očne ovojnice nije razjašnjen kao kod melanoma kože, kod kojega je potvrđeno da UV zrake imaju izuzetno bitnu ulogu.⁵ Nekoliko studija zabilježilo je učestaliju pojavu melanoma srednje očne ovojnice kod populacije koja je bila izrazito izložena UV zrakama, kod ljudi osjetljivijih na UV zrake, kod onih s porijeklom iz sjevernih geografskih širina, te kod ljudi koji su učestalo posjećivali solarije i izlagali se dugotrajnom sunčanju.⁶⁻⁸ Ali isto tako druge studije nisu utvrdile vezu ovih spomenutih faktora i intraokularnog melanoma.¹

Najučestalija dob u kojoj se dijagnosticira melanom srednje očne ovojnice je 55 godina i nešto je učestaliji kod muškaraca.³ Izuzetno rijetko se dijagnosticira kod djece. U studiji o intraokularnim melanomima samo 1% melanoma dijagnosticiran je kod bolesnika mlađih od 20 godina.⁹ Trudnoća se smatrala čimbenikom koji stimulira rast intraokularnih melanoma, međutim, kasnije su studije dokazale da na melanomu nema receptora za estrogene i progesterone.^{10,11}

Bilateralni intraokularni melanomi izuzetno su rijetki. Singh i suradnici dijagnosticirali su 8 bolesnika s bilateralnim melanomom srednje očne ovojnice u skupini od 4.500 bolesnika s intraokularnim melanomom.¹² Za sada nije uspjela identifikacija gena, koji bi bio odgovoran za razvoj melanoma srednje očne ovojnice, čak niti kod bolesnika s biokularnim melanomom, iako ih je u skupini od 4.500 bolesnika s melanomom srednje očne ovojnice 17 imalo rođake u prvom koljenu s istim tipom melanoma.¹³

Uvea ili srednja očna ovojnica je pigmentirani sloj oka i sastoji se od šarenice ili irisa, cilijarnog ili zrakastog tijela

i žilnice ili choroideae. Upravo prema ovim dijelovima srednje očne ovojnice može se podijeliti i melanome.

MELANOM ŠARENICE ILI IRISA

Melanom šarenice manje je malignan nego melanom žilnice i učestalost metastaziranja je manja.¹⁴

Klinički se može razlikovati dva oblika melanoma šarenice: difuzni i dobro ograničeni melanom šarenice. Difuzni melanom manifestira se kao stečena heterochromia šarenice s ipsilateralnim sekundarnim glaukomom. Bolesnici primijete sporo povećanje pigmentacije šarenice. Mikroskopski gledano postoji zadebljanje cijele šarenice i izravnavanje kriпти. Ograničeni melanom šarenice teško je klinički razlikovati od nevusa šarenice (slika 3 i 4). Jedan od prvih znakova je ubrzan rast, ali postoje i drugi lokalni znaci po kojima se može izvršiti diferencijalna dijagnoza: pojačana vaskularizacija, edem rožnice ili pojasasta degeneracija rožnice u području promjene na šarenici. Vrlo često se pregledom na biomikroskopu može utvrditi i pojačana vaskularizacija spojnice na limbusu rožnice u projekciji zone koja odgovara neoplazmi na šarenici.

MELANOM CILIJARNOG ILI ZRAKASTOG TIJELA

Melanom cilijarnog tijela čini 9% melanoma srednje očne ovojnice.¹⁵ Za razliku od melanoma šarenice koji su lako dostupni pregledu i zbog toga se dijagnosticiraju u ranim stadijima, melanomi cilijarnog tijela smješteni su u tzv. „mrtvom kutu“ i nažalost se dijagnosticiraju kasno tj. kada već zahvate i druge okolne strukture (slika 5).¹⁶

Klinička dijagnoza se postavlja kada dođe do prodora tumora iz kuta u područje šarenice, kada melanom izazove luksaciju leće ili sektornu kataraktu, ili kada dođe do prodora u žilnicu, nakon razvoja sekundarnog glaukoma ili perforacije bjeloočnice (slika 6 i 7).

MELANOM ŽILNICE

Klinička simptomatologija ovisi o lokalizaciji tumora na žilnici. Melanomi smješteni na stražnjem polu otkrivaju se u ranom stadiju, jer izazivaju smanjenje vidne oštine i ispade u vidnom polju, za razliku od melanoma smještenih periferno na očnoj pozadini. Melanomi žilnice mogu izazvati krvarenja u staklovini, sekundarnu ablaciju mrežnice, upalnu eksudaciju i sekundarni glaukom.

Oftalmoskopski melanomi žilnice izgledaju kao solidne prominencije, najčešće glatke površine i sivo-smeđe boje, iako postoje i bijeli amelanotični melanomi (slika 8 i 9). Na vrhu pojedinih melanoma može se uočiti narančasta boja, koju daju nakupine makrofaga s lipofuscinom („orange pigment“). Krvarenja u staklovini pojavljuju se u 3% slučajeva kod melanoma žilnice, a u 5% slučajeva melanom se manifestira popratnom upalnom reakcijom tzv. „maskeradensindrom“.

Oblikom ovi tumori mogu biti gljivasti, ako probijaju Bruchovu membranu ili difuzni. Difuzni oblik

prožima veliki dio žilnice, pri čemu ne dolazi do prominencije i obično je maligniji jer se kasnije otkrije.

Klinička slika razvoja melanoma žilnice dijeli se u četiri stadija:

I stadij – tumor u području srednje očne ovojnice i izaziva samo promjene u okolnom tkivu, npr. sekundarna rana ablacija mrežnice, krvarenja i eksudacija iz područja tumora,

II stadij – komplikacije intraokularnog rasta, npr. sekundarni glaukom i opsežna sekundarna ablacija mrežnice,

III stadij – ekstraokularni rast tumora; rast tumora u orbitu izaziva egzoftalmus, razaranje koštanih zidova i širenje u paranazalne sinuse i mozak,

IV stadij – generalizacija bolesti uslijed hematogenog metastaziranja.

DIJAGNOSTIKA MELANOMA OKA

Direktna i indirektna oftalmoskopija i biomikroskopija bile su, a i danas su, najčešće tehnike kojima se postavlja sumnja na melanom srednje očne ovojnice. Tehnologija proizvodnje različitih direktnih i indirektnih lupaa za pregled oka usavršila je oftalmoskopiju i povećala postotak dijagnosticiranja promjena na srednjoj očnoj ovojnici, pa tako i melanoma.

Metode oftalmoskopije primjenjive su samo kada su svi optički mediji prozirni, npr. kada bolesnik nema kataraktu.

Ultrazvuk je metoda izbora u ovim slučajevima, ali i kao metoda koja će potvrditi sumnju na dijagnozu melanoma postavljenu oftalmoskopijom (slika 10). Ultrazvučna slika malignog melanoma može biti tipična i prikazivati kupolastu tvorbu s visokim rubnim ehom i slabom unutarnjom refleksijom, ali nažalost lezije manje od 1,5 mm ne mogu se otkriti interpretacijom unutarnjeg odjeka. Ultrazvučna biomikroskopija posljednjih nekoliko godina unaprijedila je ultrazvučnu dijagnostiku melanoma šarenice i cilijarnoga tijela.

U dijagnostici malignih melanoma srednje očne ovojnice koriste se i fluoresceinska i indocyanin angiografija, obojeni doppler oka i orbite, kompjuterizirana tomografija i magnetska rezonanca (slika 11 i 12). Aspiracijska biopsija („fine needle aspiration biopsy“) može biti korisna u diferencijalnoj dijagnozi nejasnih slučajeva.

Kod svakog bolesnika s melanomom srednje očne ovojnice obavezan je kompletan klinički pregled upotpunjen dijagnostičkim tehnikama kao što je npr. ultrazvuk abdomena ili scintigrafija kostiju. Najčešća mjesta metastaziranja su jetra, pluća i središnji živčani sustav, pa su tako i dodatne pretrage usmjerene na isključivanje metastaza u tim organima.

Zahvaljujući razvoju dijagnostike broj lažno pozitivnih dijagnoza melanoma srednje očne ovojnice od 12,5% iz 1970. godine smanjio se na 1,4% u 1980. godini.¹⁷ U 90-im godinama u prvim izvještajima *Collaborative Ocular Melanoma Study* kod samo 2 enukleirana oka od 413 nije bio dijagnosticiran melanom, a što je



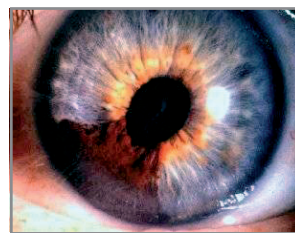
SLIKA 1. Melanom spojnice oka



SLIKA 2. Melanom spojnice oka donjeg forniksa



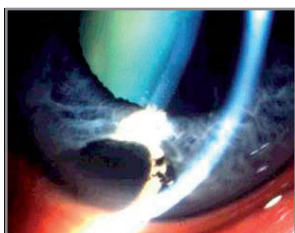
SLIKA 3. Melanom šarenice s ektropiumom



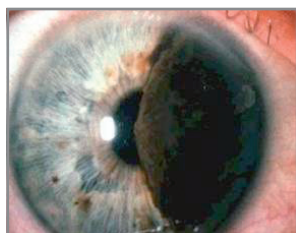
SLIKA 4. Nevus šarenice pigmentnog lista



SLIKA 5. Melanom cilijarnog tijela prikazan Goldmannovom lupom



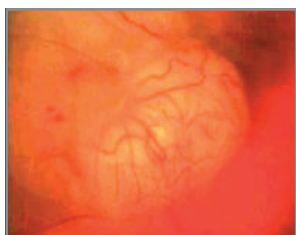
SLIKA 6. Melanom cilijarnog tijela koji se proširio u prednju sobicu



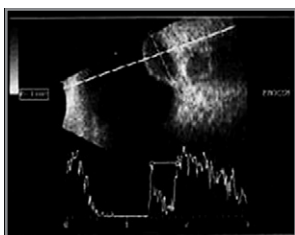
SLIKA 7. Melanom cilijarnog tijela koji je zahvatio šarenicu



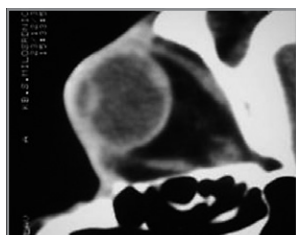
SLIKA 8. Melanom žilnice



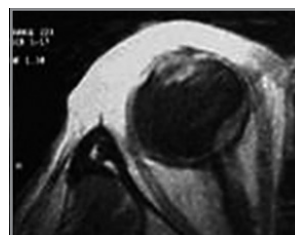
SLIKA 9. Amelanotični melanom žilnice



SLIKA 10. Ultrazvučni prikaz melanoma žilnice



SLIKA 11. Kompjuterizirana tomografija melanoma žilnice



SLIKA 12. Magnetska rezonanca melanoma žilnice

0,48%.¹⁸ U izvješćima iz 1997. godine ovaj postotak je smanjen na 0,33%.¹⁹

Diferencijalna dijagnoza nevusa srednje očne ovojnice i malih melanoma izuzetno je teška. Melanocitomi srednje očne ovojnice ili papile očnog živca također mogu davati lažnu sliku melanoma. Oni su obično izrazito crne boje za razliku od oker do sivo-smeđe boje melanoma.

Metastaze srednje očne ovojnice mogu oponašati amelanotične melanome. One su najčešće bilateralne i multifokalne, a bolesnik je obično već upoznat s primarnim procesom. Metastaze srednje očne ovojnice tipično su manje elevacije od melanoma i bijele su do žute boje.

Subretinalna krvarenja, naročito krvarenje ispod retinalnog pigmentnog epitela, može imati oftalmoskopsku sliku melanoma: okruglog oblika i tamne boje. Hemangiom žilnice može simulirati melanom, naročito kada su samostalni, tj. nisu vezani uz sistemsku bolest kao što je, primjerice, Sturge-Weberov sindrom. Osteomi također mogu oponašati oftalmoskopski izgled amelanotičnih melanoma. I hemangiomi i osteomi ultrazvučno imaju tipičnu sliku koja se razlikuje od ultrazvučne slike melanoma i lako ih je ovom neinvazivnom dijagnostičkom metodom razlikovati od melanoma srednje očne ovojnice.

LIJEČENJE

Mnogi čimbenici određuju vrstu liječenja malignog melanoma srednje očne ovojnice. Do 1978. godine smatralo se da je enukleacija metoda izbora za sve melanome srednje očne ovojnice, tj. do postavljanja Zimmermannove hipoteze o provokaciji metastaza melanoma enukleacijom.

Očuvanje očne jabučice bio je jedan od ciljeva u razvoju terapije melanoma srednje očne ovojnice. Očna jabučica može biti očuvana npr. ako se primjeni vanjsko protonsko zračenje.²⁰

Jedan od čimbenika koji određuje vrstu terapije je i veličina tumora. Danas se tumori prominencije manje od 7 mm podvrgavaju brahiterapiji, tj. zračenju aplikacijom radioaktivnih pločica, npr. ruthenium (Ru^{106}/Rh^{106}), jod (^{125}I) ili kobalt (^{60}Co) na korespondentno mjesto na skleri. U slučajevima kada drugo oko ima slabu vidnu oštrinu ili nedostaje, mogu se i veći melanomi podvrgnuti zračenju. Mali tumori, promjera manjeg od 10 mm i prominencije ispod 2 mm, mogu se tretirati transskleralnom dijatermijom ili argon laser fotokoagulacijom. Posljednih godina primjenjuje se i transpupilarna termoterapija (TTT).²¹ Kod ove terapije zagrijava se tkivo tumora na 45 do 60°C i primjenjuje se kod melanoma maksimalne prominencije do 4mm.

Uspješnost terapije može se dokazati ultrazvukom, kolor dopplerom ili angiografijom oka.

Kod melanoma koji su preveliki za spomenute oblike terapije, a svakako se želi zadržati očna jabučica, može se primijeniti sklerohoroidoretinalna disekcija u hipotermiji i hipotoniji. Transvitrealna resekcija tumora nakon retinotomije (endoresekcija) vrši se samo u specijalnim slučajevima i još se vode diskusije o mogućnosti diseminacije stanica melanoma u druge dijelove oka.²²

Dileme obično nema ako se radi o tumoru većem od 15 mm, funkcionalno izgubljenom oku i dobroj vidnoj oštrini drugoga oka – tada se gotovo uvijek radi enukleacija.

Do danas nije potvrđena Zimmermannova hipoteza, tj. nije dokazan veći broj metastaza nakon enukleacija ili drugih kirurških metoda. Smatra se da je većina metastaza koje su dijagnosticirane nakon provedene terapije melanoma na oku, rezultat već postojećih mikrometastaza u trenutku kada je započeta terapija.

Letalitet melanoma srednje očne ovojnice je 10% do 40% nakon 5 godina i 40% do 60% nakon 15 godina. Petogodišnji letalitet nakon zračenja bulbusa je 10-25%. Dvije do tri godine nakon dijagnoze i terapije melanoma srednje očne ovojnice metastaze dosižu svoj maksimum, ali mogu se pojaviti i 40 godina nakon enukleacije. Naj-

češće su zahvaćeni jetra, pluća, mozak, koža, kosti i izuzetno rijetko metastazira u kontraletaralno oko.

Najznačajniji prognostički faktor je veličina melanoma (što je veći tumor to je prognoza lošija) i citologija (lošija prognoza što je više epiteloidnih stanica). Ekstrabulbarni rast melanoma, visoki sadržaj pigmenta i smještaj u prednjem dijelu oka, tj. u blizini vortex vena prognostički je loš znak.

ZAKLJUČAK

Melanom oka može se pojaviti na svim dijelovima oka: melanom vjeđa ponaša se i klasificira kao i melanom kože, dok ostale lokalizacije donose određene specifičnosti i razlike u odnosu na melanom kože. Kao i kod melanoma kože tako i kod melanoma dubljih dijelova oka izuzetno je značajno što ranije postaviti dijagnozu i ovisno o raširenosti bolesti primijeniti određenu terapiju. Najčešći melanom, nakon melanoma kože, je melanom srednje očne ovojnice. Bolesnik se najčešće javlja oftalmologu kad primijeti prve smetnje s vidnom oštrinom, što je dosta kasno za primjenu manje radikalne vrste liječenja bolesti, te se nerijetko mora izvršiti enukleacija tj. odstranjenje očne jabučice.

Eye melanoma – diagnosis and treatment

SUMMARY Melanoma can occur in the area around the eye and its adnexa, including the eyelids, lacrimal sac, orbit, conjunctiva and uvea. After the skin, the eye is the second most frequent location of melanoma. Uveal melanoma is the most frequent non-skin melanoma, accounting for 20% of all diagnosed melanoma cases. Influence of environment and genetics in the development of the uveal melanoma is not as clear as in the development of skin melanoma, where UV radiation plays an important role.

KEY WORDS conjunctiva; eyelids; melanoma; uvea

LITERATURA

1. Harbour JW, Brantley MA Jr, Hollingsworth H et al. Association between choroidal pigmentation and posterior uveal melanoma in a white population. *Br J Ophthalmol* 2004;88:39-43.
2. Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ et al. Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol* 1988; 32:239-51.
3. Bechrakis NE, Scheibenbogen C, Schmittl A et al. Aderhautmelanom. *Ophthalmologie* 2002;99:333-7.
4. Wells CG, Bradford RH, Fish GE et al. COMS Group. Choroidal melanomas in American Indians. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1017-8.
5. de Grujil FR. Skin cancer and solar UV radiation. *Eur J Cancer* 1999;35:2003-9.
6. Seddon JM, Gragoudas ES, Glynn RJ et al. Host factors, UV radiation and risk of uveal melanoma. A case-control study. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1274-80.
7. Tucker MA, Shields JA, Hartge P et al. Sunlight exposure as risk factor for intraocular malignant melanoma. *N Engl J Med* 1985;313:789-92.
8. Holly EA, Aston DA, Ahn DK et al. Intraocular melanoma linked to occupations and chemical exposures. *Epidemiology* 1996;7:55-61.
9. Shields CL, Shields JA, Milite J et al. Uveal melanoma in teenagers and children. A report of 40 cases. *Ophthalmology* 1991;98:1662-6.
10. Shields CL, Shields JA, Eagle RC Jr et al. Uveal melanoma and pregnancy. A report of 16 cases. *Ophthalmology* 1991;98:1667-73.
11. Foss AJ, Alexander RA, Guille MJ et al. Estrogen and progesterone receptor analysis in ocular melanomas. *Ophthalmology* 1995;102:431-5.
12. Singh AD, Shields CL, Shields JA et al. Bilateral primary uveal melanoma. Bad luck or bad genes? *Ophthalmology* 1996;103:256-62.
13. Singh AD, Wang MX, Donoso LA et al. Familial uveal melanoma, III. Is the occurrence of familial uveal melanoma coincidental? *Arch Ophthalmol* 1996;114:1101-4.
14. Jakobiec FA, Silbert G. Are most iris „melanomas“ really nevi? A clinicopathologic study of 189 lesions. *Arch Ophthalmol* 1981;99:2117-32.
15. Ardjomand N, Eckardt M, Langmann G, Faulborn J. Das maligne Melanom des Ziliarkörpers. *Ophthalmologie* 2001;98:406-8.
16. Buchwald HJ, Sraul CW, Wagner P, Lang GK. Ultraschallbiomikroskopie bei Irisfunden. *Ophthalmologie* 1999;96:108-13.
17. Chang M, Zimmerman LE, McLean I. The persisting pseudomelanoma problem. *Arch Ophthalmol* 1984;102:726-7.
18. The Collaborative Ocular melanoma Study Group. Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study. *COMS Report No.1. Arch Ophthalmol* 1990;108:1268-73.
19. Albert DM. The ocular melanoma story. LIII Edward Jackson memorial lecture. Part II. *Am J Ophthalmol* 1997;123:729-41.
20. Munzenrider JE. Uveal melanomas. Conservation treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001;15: 389-402.
21. Oosterhuis JA, Journée-de-Korver HG, Keunen JE. Transpupillary thermotherapy: results in 50 patients with choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1998;116:157-62.
22. Bornfeld N, Talies S, Anastassiou G et al. Endoresection maligner Melanome der Uvea nach präoperativer stereotaktischer Einzidosiskonvergenzbestrahlung mit dem Leksell-Gamma-knife. *Ophthalmologie* 2002;99:338-44.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Prof. dr. sc. Renata Iveković, dr. med.
Klinika za očne bolesti, KB Sestre milosrdnice,
Vinogradska 29, 10000 Zagreb
E-mail: renata.ivekovic@zg.t-com.hr
Telefon: +385 91 2548 842