

Lokální terapie uveálních melanomů

Johana Glezgová

Oční klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Uveální melanomy jsou nejčastější primární nitrooční malignitou u dospělých a představují cca 5–10 % všech melanomů. Volba léčby uveálních melanomů závisí na místě růstu melanomu, jeho šíření, velikosti, zrakové ostroty a celkovém stavu pacienta. Možnosti jsou u malých melanomů transpupilární termoterapie a u malých amelanotických melanomů fotodynamická terapie. U malých a středních nádorů brachyterapie, u velkých nádorů teleterapie. Chirurgické řešení se nabízí především u nádorů duhovky a ciliárního tělíska a endoresektomie se provádí ve vybraných případech u velkých nádorů s ne příliš velkou bází. U velkých melanomů a u bulbů s dalšími komplikacemi, které s tím souvisí, je indikována enukleace. U nádorů s prokázaným extrabulbárním šířením se provádí exenterace. Sledování tumoru je indikováno u vážně nemocných starých pacientů nebo u lidí s klidným neprogresivním nálezem.

Klíčová slova: maligní uveální melanom, brachyterapie, teleterapie, resekce.

Local therapy of uveal melanomas

Uveal melanomas are the most common primary intraocular malignancy in adults and accounting for about 5–10% of all melanomas. The choice of treatment for uveal melanomas depends on the place of growth of melanoma, its spread, size, visual acuity and the general condition of the patient. Options for small melanomas are transpupillary thermotherapy, for small amelanotic melanomas photodynamic therapy and for small and medium tumors brachytherapy or for large tumors teletherapy. Surgical solutions is offered mainly for melanomas of the iris and ciliary body and endoresection is performed in selected cases for large tumors with not too wide a base. For large melanomas in eyes with other associated complications the enucleation is indicated. For tumors with confirmed extrabulbar spread the exenteration is performed. Tumor monitoring is indicated in cases seriously ill patients or in cases with a non-progressive finding.

Key words: malignant uveal melanoma, brachytherapy, teletherapy, resection.

Úvod

Maligní uveální melanom je nejčastější primární nitrooční malignita (1, 2, 3). Vyrůstá z neuroektodermových melanocytů cévnatky, řasnatého tělíska nebo duhovky. Ve většině případů jsou v cévnatce (80–85 %), méně v řasnatém tělísku (5–8 %) a nejméně v duhovce (3–8 %). Rizikové faktory pro vznik uveálního melanomu jsou především světlá barva kůže a duhovky, přítomnost syndromu dysplastických névů, oční melanocytózy, neufibromatózy a uveálních névů. Navzdory účinné lokální terapii se téměř u 50 % pacientů objeví metastázy. Nejčastějším místem jsou v 83–90 % játra, dále pak podkoží, plíce, kosti

a CNS. V těchto případech je léčba metastáz uveálního melanomu v gesci onkologů.

Pravidelné sledování

Je doporučeno u vážně nemocných starých pacientů a u malých podezřelých nálezů bez prokázané progresy hodnocené podle fotodokumentace a pomocí dalších vyšetřovacích metod. Pigmentové choroidální névy, ze kterých se může maligní melanom vyvinout, se objevují asi u 6 % bílé populace a měly by být sledovány. Choroidální névy mají často na povrchu atrofii retinálního pigmentového epitelu (RPE) a drúzy. Udává se, že 1 z 5 000–8 800 névů se změní v maligní

melanom. Většina choroidálních melanomů má prominenci větší než 3 mm, ale rozhodnutí v hraničních případech, zda se jedná o névus nebo melanom je velmi obtížné. Proto byly specifikovány faktory určující míru rizika transformace v maligní melanom (4). Z anglického „To find small ocular melanoma“ = TFSOM, kde T znamená prominenci vyšší než 2 mm, F přítomnost subretinální tekutiny, S objevení příznaků, O přítomnost lipofuscinu – oranžového pigmentu a M okraj ložiska 3 mm nebo méně od papily zrakového nervu. Pokud není přítomen žádný z těchto faktorů, je riziko maligního zvratu v následujících 5 letech 3 %. Tumory s 1 faktorem mají šanci 38 % a tam, kde jsou

2 a více faktorů je riziko růstu v 50%. Následně byly rizikové faktory rozšířeny o UH, pokud je přítomna choroidální exkavace (hollow) na ultrazvuku, D absence drúz a H představuje nepřítomnost „halo“ okolo pigmentace. Tyto sledované faktory nám mohou pomoci při stanovení diagnózy.

Laserová terapie

Začala se v oftalmologii používat od roku 1952. Využívala se xenonová výbojka, argonový nebo kryptonový laser, ale v současné době ustoupila jiným metodám (5, 6).

Transpupilární termoterapie-TTT je neinvazivní metoda léčby, kdy je infračervené diodové laserové světlo o 810 nm dodáno dilatovanou zornicí na plochu tumoru. Proniká do hlubších vrstev choroidey, kde způsobuje hypertermii 45–60°C. To vede k obliteraci cév a následné nekróze nádorových buněk. Laser proniká maximálně do hloubky 4 mm, a proto lze použít pouze u malých melanomů. Absorpce diodového světla je nejlepší u více pigmentovaných nádorů. Výhodou této metody je přesné zacílení paprsku, rychlý nástup nekrózy a méně komplikací. Nespornou výhodou je možnost provedení ambulantně. Nejčastějšími komplikacemi jsou trakce sítnice, venózní okluze a vznik epimakulární membrány. Recidivy jsou uváděny ve 3–28%. Ošetření je možné opakovat za cca 3 měsíce, ale pak roste riziko vzniku komplikací.

Fotodynamická terapie – PDT využívá fotosenzitivní látky – verteporfinu, která je vychytávána přednostně v novotvořených cévách. Při následném ozáření diodovým laserem o vlnové délce 690 nm dochází k selektivní destrukci choroidálních cév. Současně nejsou poškozeny okolní struktury, nervová vlákna a retinální cévy. Využívá se k léčbě především choroidálních hemangiomů, ale i malých amelanotických melanomů.

Radioterapie

K léčbě maligních uveálních melanomů se využívá brachyterapie – intersticiální metoda a teleterapie – ozáření za zevního zdroje (5).

Brachyterapie je v současné době nejužívanější formou radioterapie k léčbě maligních uveálních melanomů (7). První úspěšná léčba brachyterapií byla provedena v roce 1915 v Hamburku Deutschannem. Podle britských

Obr. 1. Aplikátor s ^{106}Ru



zdrojů je jako první léčba brachyterapií uváděná ta, která byla uskutečněna v Londýně v roce 1929 Moorem, který implantoval radonová zrna do melanomu pacienta s jedním okem. ^{222}Rn se používal ještě v 60. letech Havenerem a Batleym, kteří vyvinuli zlatý prstenec s radonovým zrny. Ve stejném období začal Stallard používat sklerální aplikátor s ^{60}Co , který se fixoval na skléru v místě báze nádoru a tento postup aplikace se víceméně používá dodnes. Vzhledem k tomu, že ^{60}Co má vysokou energii, a zářič nelze efektivně odclonit, docházelo k řadě nepříznivých vedlejších komplikací. Bylo to postižení čočky, víček a slzného aparátu, ale i ohrožení aplikujícího personálu. Postupně se od jeho využití ustoupilo a začaly se uplatňovat aplikátory ^{106}Ru , ^{125}I , ^{192}Ir , ^{103}Pd , ^{198}Au , které se v oftalmoonkologických centrech využívají dosud. Terapeutická dávka se liší podle typu nádoru, u maligního melanomu je od 80 do 100 Gy na apex nádoru, u hemangiomů a metastáz je dávka 30 Gy. Aplikátor s ^{106}Ru (obr. 1) emituje beta záření a byl zaveden Lommatzschem v 60. letech minulého století (obr. 2). Je to nejčastěji používaný radioizotop k brachyterapii v Evropě. Aplikátor je silný 1 mm a Ruthenium je elektroliticky uloženo do vrstvy na konkávní straně aplikátoru, který je ze stříbra. Takto zhotovený aplikátor dostatečně odcloní průnik záření zevně, průměrně 95%, a je vhodný k terapii nádorů do prominence 7 mm. Je vyráběn firmou Eckert + Ziegler BEBIG v Německu v řadě velikostech (průměr 11,6–20,2 mm) a tvarech (oválné, oválné se zářezem pro optický nerv nebo podkovovité pro využití k terapii nádorů ciliárního tělíska).

Nejpoužívanější radioizotop v USA a Kanadě je ^{125}I , který emituje gamma záření a může být použit k terapii melanomů s prominencí do 10 mm. Byl vybrán pro multacent-

Obr. 2. Uveální melanom po brachyterapii



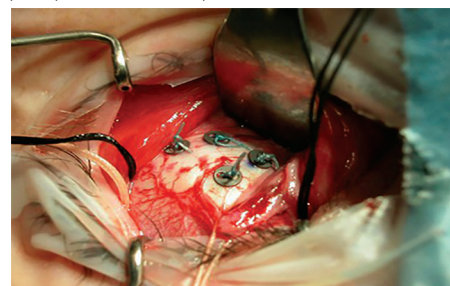
rickou studii Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS), která probíhala v USA v letech 1986–1998 (8). Kromě mnoha dalších závěrů, byla porovnávána délka přežití u pacientů po brachyterapii s ^{125}I a enukleaci a studie neprokázala signifikantně horší výsledky v přežití po brachyterapii než po enukleaci.

V České republice je brachyterapie s ^{106}Ru dostupná v Praze v na očních klinikách VFN a FN Motol.

Teleterapie může být provedena fotony, elektrony, neutrony nebo urychlenými těžkými částicemi – protony (5).

Protonová terapie má proti brachyterapii výhodu, že dodává uniformní ozáření a má méně limitů co se týká velikosti nádoru. Protony způsobí maximální ionizaci v místě, kde jsou absorbovány tzv. Bragg's peak. Další výhodou je šetření okolních tkání. Před ozářením je nezbytné označení hranic tumoru pomocí 4–7 tantalových markerů (obr. 3). K imobilizaci hlavy se používá individuálně vytvořená obličejová maska a provádí se několik RTG snímků hlavy v různých pozicích. Získané informace jsou zpracovány speciálním softwarem, který určí další parametry (úhel fixace, modulace protonového paprsku a pozici tantalových značek vůči protonovému proudu protonů). Radioterapie probíhá frakcionovaně. Bohužel v současné době tato možnost terapie není v České republice dostupná.

Obr. 3. Tantalové markery označující bázi nádoru před protonovou terapií

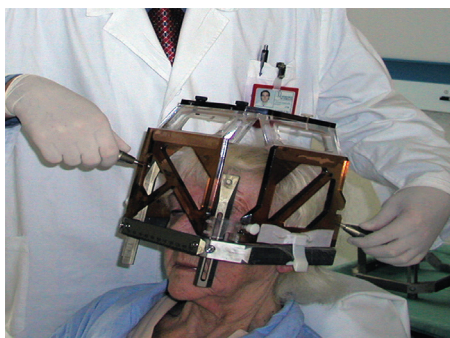


Leksellův gama nůž – LGK byl původně vyvinut k léčbě intrakraniálních lézí, ale začal se také používat k léčbě orbitálních a nitroočních nádorů. Výhodou je záchrana oka s kompletní nebo alespoň částečnou záchranou užitečného vidění. Využívá se především u velkých nádorů a u těch, které rostou v blízkosti optického nervu, kdy nelze provést brachyterapii. LGK má 201 ⁶⁰Co zdrojů zaměřených na jedno místo. Před ozářením je provedeno zobrazení MRI nebo CT, které pomohou vytvořit ozařovací plán. Ten umožní ideální rozložení dávky do nádoru a ochrání okolní tkáň. Těsně před ozářením je na hlavu nasazen stereotaktický rám, který stabilizuje polohu hlavy (obr. 4). K rámu jsou zafixovány laterální a mediální přímý sval ke znehybnění oka. Obvykle se ozařuje jednou dávkou. V České republice je léčba LGK k dispozici v Nemocnici Na Homolce.

CyberKnife je lineární urychlovač vytvořený pro stereotaktickou radioterapii – frakcionované ozáření a radiochirurgii – jednorázové ozáření nádorů. Používá se k léčbě řady nádorů hlavy a krku, plic, prostaty, slinivky nebo jater. V oftalmologii je využíván k terapii středně či velkých melanomů. Před ozářením se vytvoří stereotaktická maska k imobilizaci pohybu hlavy. Po CT nebo MRI vyšetření je určena přesná velikost, lokalizace a tvar tumoru. Software poté vytvoří objem ozařovaného tumoru, dávku a určí okolní tkáň, kde je potřeba dávku minimalizovat. Je možné jednorázové i frakcionované ozáření. V České republice je CyberKnife ve Fakultní nemocnici v Ostravě a nyní nově v Praze v ÚVN.

LINAC – stereotaktický lineární urychlovač je využíván k léčbě malých a středních melanomů buď ozářením jednorázovým nebo frakcionovaným. Je dostupný na Slovensku v Bratislavě v Nemocnici Ružinov.

Obr. 4. Stereotaktický rám používaný při ozáření LGK



Komplikacemi po radioterapii mohou být časné, jako diplopie nebo ptóza. Mezi nejčastější pozdní komplikace patří postradiační změny jako jsou suché oko, postradiační retinopatie a makulopatie, krvácení do sklivce, neuropatie optiku, katarakta, neovaskulární glaukom nebo recidiva tumoru.

Chirurgická terapie

Chirurgická léčba představuje řadu výkonů v závislosti na lokalizaci a velikosti nádoru (5).

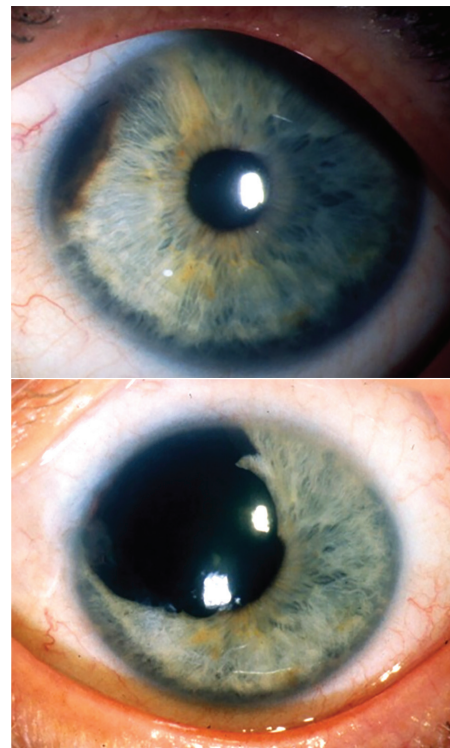
Malé duhovkové melanomy se odstraní iridektomií, pokud je tumor lokalizován v duhovce, iridotrabekulektomií, když tumor proniká do komorového úhlu, nebo iridocyklektomií, pokud nádor postihuje duhovku a ciliární tělísko. U melanomů choroidey s malou bází rostoucích před ekvátorem je možné provést parciální lamelární sklerouvektomii. U melanomů na zadním pólu je další možnost endoresekcí pars plana vitrektomií.

Iridektomie (obr. 5) začíná cirkulárním uvolněním spojivky v kvadrantu, kde nádor roste. V této oblasti se vytvoří sklerální lamela s bází při limbu a ostrým nástrojem se pronikne do přední komory. Poté se odklopí rohovka a duhovkovými nůžkami se odstříhne suspektní tkáň cca 3 mm do zdravé tkáň. Pokud to rozsah resekce umožní, provede se iridoplastika k vytvoření nové pupily. Při iridotrabekulektomii a iridocyklektomii se vytvoří sklerokorneální lamela a po jejím odklopení se odstraní suspektní tkáň duhovky, kořene duhovky, popřípadě část ciliárního tělíska.

Parciální lamelární sklerouvektomie

Tato operace je indikována u nádorů s malou bází rostoucích před ekvátorem. Před operací je nezbytná laserová fotokoagulace nebo kryoterapie sítnice a choroidey okolí tumoru k vytvoření silných chorioretinálních adhezí. Samotná operace se zahajuje uvolněním spojivky v kvadrantu, kde nádor roste a označením jeho báze. Poté se vytvoří sklerální lamela o tloušťce asi 80% skléry. Po jeho odklopení se resekuje celý nádor s přilehlou sklérou, protože u většiny tumorů dochází k mikroskopickému šíření do skléry. Další variantou je kompletní penetrující sklerouveoretinovitrektomie, kdy se odstraní nádor s celou přilehlou sklérou. Po uvolnění spojivky je řez veden celou tloušťkou skléry a nádor

Obr. 5. Maligní melanom duhovky a ciliárního tělíska před a po iridocyklektomii



je, při současné elektrokoagulaci, kompletně odstraněn. Unikající sklivec je odstraňován šetrnou vitrektomií. Defekt skléry je nahrazen sklerálním štěpem z tkáňové banky.

Endoresekcce

Operace se provádí v celkové anestezii v řízené hypotenzi. Není podstatná prominence nádoru, ale operace je vhodná u nádorů s menší bází. Při PPV se po odstranění hyaloidní membrány nad nádorem provede elektrokoagulace cév v okolí tumoru. Do apexu nádoru se zavede vitrektom a jsou odstraňovány nádorové buňky až na samotnou skléru. Choroidální a retinální cévy jsou ošetřeny endolaserem a na závěr je aplikován silikonový olej. Pro snížení rizika pooperačního šíření nádorových buněk je doporučováno ozáření nádoru před operací.

Enukleace

Enukleace byla primárním léčením uveálních melanomů přes 100 let. V současnosti je indikována u pokročilých nálezů, kdy nelze využít jiný způsob léčby. Provádí se také především u očí s nízkou zrakovou ostroží, bez naděje na její zlepšení, tam kde je rozsáhlé odchlípení sítnice a obtížně kontrolovatelný sekundární glaukom. Při operaci je nut-

ná celková anestezie. Po cirkulární peritomii spojivky se zafixují přímé svaly a oddělí se od bulbu. Následně se přeruší optický nerv a vyjme se bulbus. Do enukleační dutiny se vkládá implantát z porézního materiálu, jako je hydroxyapatit nebo Medpor, zabalený do kadaverózní skléry (obr. 6). K implantátu se zafixují přímé svaly. Na závěr operace se implantát překrývá Tenonskou fascií a spojivkou. V případě prokázání extrabulbárního šíření nádoru v průběhu operace, je vložení implantátu kontraindikováno, protože je nutné enukleační dutinu pravidelně kontrolovat. Skleněná nebo akrylátová oční protéza je obvykle individuálně zhotovená a do enukleační dutiny se vkládá nejdříve za 6 týdnů, kdy jsou anatomické poměry ustálené.

Exenterace

Tato operace je indikována u rozsáhlého extrabulbárního šíření uveálního melanomu. Podle rozsahu šíření se provádí částečná se zachováním víček nebo kompletní s odstraněním víček. Po sešití víček je veden cirkulární řez nad kostěným okrajem orbity až k periostu. Pomocí elevátoru se periost nadzdvihuje a odstříhnou se ligamenta zevního a vnitřního koutku. Následně se šetrně uvolňuje celý obsah oční dutiny až k vrcholu orbity za současné vydatné hemostázy elektrokoagulací. Odhalená kostní stěna se překrývá otočným kožním lalokem, transplantovaným kožním la-

lokem nebo Tierschovými sazenicemi (obr. 7), které se získávají většinou z předloktí. Po cca 8 týdnech je možné exenterační dutinu překrýt epitézou. Při rozsahu nálezu, který umožňuje zachování víček a spojivkového vaku, se začíná řezem v obočí ve směru hrany orbity, odpreparuje se podkožní tkáň až na kostěný okraj oční dutiny a pokračuje se směrem k dolnímu okraji pod spojivkovým vakem. Tím je uvolněn téměř celý obvod kostěného vchodu oční dutiny, vzniklý vak se odklopí dolů na tvář a dokončí se pečlivá exenterace orbity. Poté se lalok přiklopí zpět a operace se ukončí sešitím řezu v jednotlivých vrstvách.

Nové metody

V současné době se zdá velmi slibnou možností použití látky AU-011, kterou vyvinula firma Aura Biosciences (9). AU-011 obsahuje virové nanočástice modifikované z lidského papilomaviru. Aplikuje se do oka a pak se aktivuje diodovým laserem. V současné době probíhá 2. fáze klinického vývoje léčby malých choroidálních melanomů. Firma plánuje zahájit výzkum léčby choroidálních metastáz.

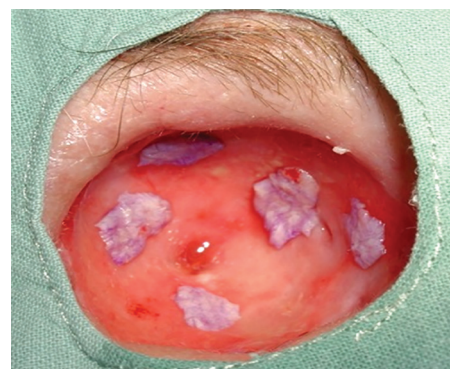
Závěr

Bez ohledu na zvolenou metodu léčby musí být pacienti v dalším období pravidelně sledováni. Provádí se hodnocení oftalmoskopického nálezu, ultrazvukového a OCT nálezu a jiných pomocných vyšetření. Nejprve každé

Obr. 6. Medporový implantát používaný při enukleaci



Obr. 7. Orbita po exenteraci s Tierschovými sazenicemi



3 měsíce a při prokázání regresi nádoru se interval sledování prodlužuje na 6 měsíců. Pokud dochází k progresi nálezu, je nutné rozhodnout o dalším postupu a způsobu léčby. Současně musí probíhat pravidelný onkologický screening ve spolupráci s onkology. Včasná detekce metastáz ovlivní léčbu i délku přežití pacientů.

LITERATURA

1. Glezgová J. Uveální melanom. *Onkologie*. 2017;11(1):34-36.
2. Shields JA, Shields CL. *Intraocular Tumors*. Second edition, Wolters Kluwer/Lippincott Williams Wilkins; 2008.
3. Singh AD, Seregard S. *Ocular Tumors* Karger. 2016.
4. Zolotarev FV, Turaka K, Shields CL. Small choroidal melanoma with all eight risk factors for growth. *Retina today*. October 2010:48-50.

5. Spaeth GL, Danesh-Meyer H, Goldberg I, Kampik A. *Ophthalmic Surgery Principles and Practice*. Elsevier 2012.
6. Rusňák Š, Hecová L, Kasl Z, Sobotová M, et al. Terapie uveálního melanomu. *Přehled Česká a slovenská oftalmologie*. 2021;77(1):3-15.
7. Brewington BY, Yusra F, Shao F, Davidorf H, et al. Brachytherapy for patients with uveal melanoma: historical perspectives and

- future treatment directions. *Clin.Ophthalmol*. 2018;12:925-934.
8. Dogrusoz M, Jager MJ, Damato B. Uveal Melanoma Treatment and Prognostication. *Asia-Pac. J. Ophthalmol*. 2017;6:186-196.
9. Yang J, Manson DK, Marr BP, Carvajal RD. Treatment of uveal melanoma: where are we now? *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2018;10:1-17.