

*Prikaz slučaja/
Case reports*

MELANOM HOROIDEAE - *Prikaz slučaja*
CHOROIDAL MELANOMA- *Case report*

Correspondence to:

Dr Jelena Miljković

Dom zdravlja Niš
Ul. Vojvode Tankosića 15
18000 Niš
Tel: 064/561-13-61
e-mail:jelenakocic4@gmail.com

Jelena Miljković¹, Dragan Veselinović²

¹ Dom zdravlja Niš

² Klinika za očne bolesti KC Niš

Cljučne reči

oko, uvea, melanom horoideae,
radioterapija

Key words

eye, uvea, choroidal melanoma,
radiotherapy.

Sažetak

Melanom je maligni tumor koji nastaje iz pigmentnih ćelija (melanocita) i može se javiti u koži, oku i adneksama ili mukozi. Melanom uvee je najčešći primarni maligni intraokularni tumor kod odraslih. U radu je prikazan slučaj pacijentkinje kojoj je na redovnom oftalmološkom pregledu uočeno postojanje tumorskog čvora na sudovnjači desnog oka, dijagnostikovano kao melanom horoideae. S obzirom da je to njeno jedino funkcionalno oko, odlučeno je da se očna jabučica sačuva, tj. da se pristupi radioterapiji. Pacijentkinja je prvobitno bila podvrgnuta kontaktnoj zračnoj terapiji uz pomoć pločica prevučених rutenijumom. Nakon 4 godine od zračenja registrovana je progresija lezije, za koju je odlučeno da se tretira usmerenim snopom protona visoke energije. U toku 7-ogodišnjeg praćenja nije registrovana pojava udaljenih metastaza. Obezbeđena je dobra vidna funkcija obolelog oka, bez razvoja značajnih sekundarnih promena. Životno doba je za sada jedini dokazani faktor rizika za ovaj maligni tumor. Potreban je oprez kod osoba svetle kože i svetle boje irisa, osoba osetljivih na UV zračenje i onih sa prisutnim displastičnim nevusima na koži, kao i praćenje kod pacijenata sa horoidalnim nevusima i onih kod kojih postoje nasledni tipovi kancera u porodici. Melanomi oka, otkriveni u ranim stadijumima imaju dobre mogućnosti za lečenje. Iako se radioterapija danas preferira kao inicijalni tretman nasuprot enukleaciji obolelog oka, stopa preživljavanja u proteklih 30 godina ostaje na istom nivou zbog pojave metastaza. Radi se na razvoju imunološke i biološke (ciljane) terapije koja će moći da prevenira progresiju mikrometastaza.

UVOD

Melanom je maligni tumor koji nastaje iz pigmentnih ćelija (melanocita) i može se javiti u koži (91%), oku i adneksama (5%) ili mukozi (1%)¹. Melanoma uvee je najčešći primarni maligni intraokularni tumor kod odraslih. Kod najvećeg broja pacijenata se dijagnostikuje u šestoj i sedmoj deceniji života i zahvata oba pola podjednako^{1,3}. Realna incidenca procenjuje se na oko 7 slučajeva na 1.000.000 stanovnika godišnje². Najčešće se javlja na horoidei- 90 %, zatim na cilijarnom telu-7% i na irisu-2%³.

Tumor je najčešće unilateralan, ali je njegova slika izuzetno varijabilna. Oftalmoskopski, tipični melanom se javlja kao pigmentovana, ovalna, uzdignuta struktura. Boja tumora je najčešće braon, ali može biti udružena sa tamno braon ili crnim pigmentovanim plažama, a može biti i amelanotičan. Na vrhu pojedinih melanoma može se uočiti narandžasta boja, koju daju nakupine makrofaga sa lipofuscinom („orange pigment”). Oblikom mogu biti i gljivasti, ako probiju Bruchovu membranu ili difuzni. Tumor može

ličiti na vaskularnu anomaliju ili biti pogrešno dijagnostikovano kao druga pigmentna lezija⁴.

Osim *per continuitatem* melanom horoideae metastazira hematogeno i limfogeno u udaljene organe i tkiva. Najčešće su zahvaćeni jetra, pluća, kosti, koža i mozak, a izuzetno retko metastazira u kontralateralno oko^{4,5}. Udružene komplikacije ovog tumora su: rupture horoideae, subretinalne ili intraretinalne hemoragije, vitrealne hemoragije, sekundarni glaukom i katarakta i inflamatorni znaci kao što su iridociklitis i posteriorni uveitis³.

Direktna i indirektna oftalmoskopija i biomikroskopija su najčešće tehnike kojima se postavlja sumnja na melanom horoideae. Ove metode su primenljive samo kada su svi optički mediji prozirni, npr. kada bolesnik nema kataraktu⁴. Ultrasonografija (USG) je metoda izbora za potvrdu dijagnoze. Tumor tipično prikazuje slabu unutrašnju refleksiju na A modu USG-a. Na B-modu USG-a izgleda kao pečurkasta ili kupolasta horoidna masa sa visokim rubnim ehom i irokom, ovalnom akustično gluvom zonom u unutra-

šnjosti tumora. Horoidalne ekskavacije mogu biti prisutne. Prolaskom zvuka kroz tumorsku masu stvara se senka u tkivu orbite. Pečurkasti oblik tumora posledica je otvora u Bruchovoj membrani koji je srazmerno mali u odnosu na glavu tumora⁶. Za postavljanje dijagnoze nije potrebna histološka potvrda. U dijagnostici se koriste i fotografije fundusa, fluoresceinska (FFA) i indocyanin angiografija (ICGA), optička koherentna tomografija (OCT), autofluorescencija fundusa (FAF), kolor Doppler oka i orbite, kompjuterizovana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MR). Aspiracijska biopsija („*fine needle aspiration biopsy*“) može biti korisna u diferencijalnoj dijagnozi nejasnih slučajeva⁷. Melanomi horoidee su generalno u kliničkim studijama i istraživanjima graduisani po debljini tumora. Tumori debljine do 3 mm i dijametra baze do 16 mm smatraju se malim tumorima. Tumori debljine 3.1-8 mm i dijametra baze do 16 mm su srednji, dok se oni deblji od 8 mm sa bazom većom od 16 mm ubrajaju u velike tumore. Ustanovljeno je da se rizik od metastaza povećava za 5% za svaki mm povećanja debljine tumora merenog USG-om⁸.

Terapija izbora za većinu melanoma horoidee danas je zračna terapija. Melanom spada u relativno raderezistentne tumore. Sasvim male tumore moguće je uništiti i transpupilarnom termoterapijom (TTT). Lokalna resekcija tumora (horoidektomija) može biti korisna kada su u pitanju periferni tumori. Hiruško uklanjanje obolele očne jabučice (enukleacija) danas je rezervisano za slučajeve kada je oko ireverzibilno izgubilo funkciju i kada procenimo da uspešno lečenje drugim metodama nije moguće. Indikacije za enukleaciju su debljina tumora veća od 8 mm, tumor okružuje optički nerv, ili se komplikuje ozbiljnim krvarenjem i ablacijom retine. Melanom horoidee sa prodorom van oka treba ukloniti najširoom mogućom hiruškom intervencijom (exenteratio orbitae)^{7,11}.

Smatra se da mikrometastaze tumora postoje nekoliko godina pre postavljanja dijagnoze.⁹ Metastatski melanoma horoidee je rezistentan na adjuvantnu terapiju (radioterapija i sistemska terapija), koja je trenutno usmerena na klinički verifikovane makrometastaze. Sistemske terapijske opcije uključuju: hemoterapiju, imunoterapiju, hormonsku, biološku i target terapiju. Efikasnost sistemske terapije bi se povećala kada bi ona bila usmerena na mikrometastaze umesto na makrometastaze. Genetsko profilisanje isečka tumora obezbeđenog aspiracijskom biopsijom može nam ukazati na pacijente koji treba da budu uključeni u kliničku studiju sa odgovarajućom ciljanom terapijom. To je polje na kome se trenutno radi i na kome bi se u bliskoj budućnosti mogli očekivati rezultati u vidu prevencije progresije mikrometastaza^{10,11}.

Klinički tok sistemske bolesti je nepredvidiv, rana diseminacija je moguća i veoma je česta, kao i nenadano aktiviranje bolesti posle uklanjanja primarnog tumora i posle dugog niza godina³. Najznačajniji prognostički faktor je veličina tumora (što je tumor veći to je prognoza lošija) i citologija (epiteloidni oblik ima goru prognozu). Pacijenti stariji od 65 godina imaju bolju prognozu. Letalitet melanoma uvek je 10-40 % nakon 5 godina i 40-60 % nakon 15 godina. Petogodišnji letalitet nakon zračenja bulbusa je 10-25 %. Dve do tri godine nakon dijagnoze i terapije

melanoma uvek metastaze dostižu svoj maksimum, ali se mogu pojaviti i 40 godina nakon enukleacije⁴.

Prikaz slučaja

Radi se o pacijentkinji D.B. rođenoj 1939. god. kojoj je u mladosti postavljena dijagnoza patološke miopije (naziva se malignom ili degenerativnom kratkovidosti), koja predstavlja vodeći uzrok slepila. Tokom godina bolest napreduje i dovodi do miopne degeneracije makule. Pacijentkinjin vid sve više slabi, da na levo oko ostaje skoro potpuno slepa. Na jednoj od redovnih kontrola oftalmologa 2008. god. uočen je početak rasta tamnopigmentovanog tumora na sudovnjači desnog oka. Tumor je bio u vidu sivo-braonkastog izraštaja, lociran nazalno od optičkog nerva dimenzija 10,9 mm u prečniku i 4,6 mm debljine. Pacijentkinja je svetle boje kože i svetlo-plave boje irisa. Nakon toga je podvrgnuta ispitivanju na Klinici za očne bolesti u Beogradu i prikazana Konzilijumu za intrabulbarne tumore. Zaključeno da se radi o primarnom okularnom tumoru. Registrovano je i početno zamućenje sočiva. Klinički, laboratorijski i ehografski nisu registrovani znaci diseminacije bolesti. S obzirom da je zahvaćeno njeno jedino funkcionalno oko zaključeno je da je indikovano uputiti pacijentkinju na lečenje u inostranstvo (Prag), gde bi se sprovela odgovarajuća (zračna) terapija tumora. U našoj zemlji je u datom slučaju, moguće jedino izvršiti enukleaciju očne jabučice.

Novembra meseca 2008. god. (20.11-26.11.2008.) je u Očnoj klinici u Pragu sprovedena kontaktna zračna terapija uz pomoć pločica prevučених rutenijumom. Nakon zračenja pacijentkinja je redovno kontrolisana. Došlo je do regresije tumora bez razvoja značajnih sekundarnih promena i sa dobrom vidnom funkcijom. Na redovnoj kontroli novembra 2012. god. ehosonografski i klinički je registrovana progresija lezije. Nađeno je da postoji formiranje tumorskog čvora ehografskih i kliničkih karakteristika melanoma horoidee (predhodni nalaz: lezija baze 8,15 mm, prominijencije 2,56 mm; sada lezija baze 9,2 mm prominijencije 3,21 mm). Ehografija jetre daje uredan nalaz. Laboratorijski su registrovane povišene vrednosti alkalne fosfataze i laktat dehidrogenaze, pa je te nalaze potrebno ponoviti. Odlukom konzilijuma za intrabulbarne tumore pacijentkinja biva upućena na lečenje u inostranstvo, u Centar u Lozani u Švajcarskoj da bi se procenila mogućnost dodatne zračne terapije. Nakon konsultativnog pregleda odlučeno je da se ovog puta sprovede terapija usmerenim snopom protona visoke energije. Utvrđeno je da je recidiv izrastao na prednjoj ivici tumora i da je zahvatio cilijarno telo. Ukupne dimenzije tumora su bile 14.2 mm x 12.9 mm sa najvećom prominijencijom 4.5 mm. Nekoliko dana pre tretmana ugrađeni su metalni Tantal klipovi koji služe kao smernice za zračenje. Nakon toga je bilo potrebno pripremiti masku za imobilizaciju lica tokom tretmana. Zračenje protonskim snopom je vršeno od 21-25.01.2013. god. (jedan tretman dnevno) dozom od 60 Gy u 4 frakcije. Stvarna iradijacija tumora oka traje manje od 1-og minuta. Procedura je potpuno bezbolna i ne zahteva stacionarni boravak u bolnici. Zračenje je bilo usmereno na recidivantni tumor i na ožiljak od prethodne terapije.

Radi izrade plana tretmana pacijent se smešta u terapijsku stolicu i vrši se snimanje oka X zracima u 3 pravca da bi se dobila ortogonalna projekcija. U svakoj projekcijskoj ravni se meri pozicija metalnih markera da bi se dobio 3D prikaz tumora. Oblik i dimenzije tumora kao i aksijalna dužina oka određuju se ultrasonografijom. Uz pomoć širokougaone fundus kamere izrađuju se digitalne fotografije fundusa koje daju značajne podatke o poziciji tumora. Poseban softver koristi sve dobijene podatke u kombinaciji sa ranijim kliničkim pregledom i hiruškim mapiranjem i oblik tumora se šematski prikazuje na ekranu kompjutera. U zavisnosti od pravca projekcije softver ucrtava anatomske strukture oka: očnu jabučicu, optičku osu oka, optički disk, optički nerv, sočivo, limbus, makulu. Dobija se kompjuterski model oka i moguće je vršiti presek kroz bilo koju ravan unutar oka. Oko projekcije tumora se ostavlja margina od 2-3 mm koja dozvoljava male greške u početnoj poziciji pacijenta, pomeranje oka u toku tretmana, kao i moguće mikroskopsko širenje tumora. Pomoću BEV opcije za planiranje (Beam Eye View: pogled u pravcu pružanja snopa; iz ugla izvora zračenja) simuliraju se oblik i geometrija zračnog snopa u odnosu na ciljani volumen. (slika 1) Zatim se pristupa određivanju doze zračenja, vodeći računa o rizičnim strukturama oka: optički nerv, sočivo, makula i kornea. Pre svakog tretmana se vrši provera pozicije i fiksacije pacijenta i radi se kontrolno snimanje X zracima. OPTIS2 je uređaj napravljen za tretman okularnih tumora. Pacijent je smešten u stolici za tretman, licem okrenut prema otvoru dok mu je glava imobilizovana individualnom maskom i držačem. Umesto pokretnog postolja, ovaj uređaj ima fiksiran horizontalni deo kojim se vrši zračenje. Dakle, optimalni pravac snopa zračenja koji treba da uđe u pacijentovo oko postiže se pomeranjem i rotiranjem pacijenta ispred fiksiranog snopa zračenja.

Nakon sprovedene terapije pacijentkinja se 2 puta godišnje javljala na kontrolno kliničko ispitivanje na Klinici za očne bolesti Kliničkog centra Srbije. Jula 2013. god. pacijentkinja detaljno pregledana i prikazana Konzilijumu za intrabulbarne tumore. Nađeno je da je prvobitna intrabulbarna lezija potpuno regresivna, a da nalaz recidivantne lezije odgovara sveže zračenom tumoru. Ekstrabulbarne lezije registrovane u orbiti shvaćene su kao ožiljne. Nije bilo znakova progresije tumorske lezije i razvoja značajnijih postiradijacijskih komplikacija. Klinički, laboratorijski, rentgenografski i ehografski nema znakova diseminacije bolesti. Na kontroli sprovedenoj marta 2014. god. konstatovano je da je došlo do progresije zamućenja sočiva desno, pa je nemoguće sagledati intrabulbarnu leziju. Nakon odgovarajuće pripreme u aprilu 2014. god. učinjena je operacija katarakte desnog oka, ali takođe i levog oka u cilju obezbeđivanja maksimalne moguće vidne funkcije tog oka. U decembru 2014. god. urađena je kontrola nakon operacije. Nisu registrovani znaci progresije i rast tumora, postoji blaga regresija. Zaključeno je da za sada ne treba intervenisati, već pacijentkinju i dalje pratiti, na 3 meseca. Pacijentkinja ima redovne kontrole i od strane psihijatra. Uz adekvatnu stručnu podršku i psihijatrijsku terapiju, kao i razumevanje porodice pokušava da prebrodi poteškoće vezane za tretman, praćenje i neizvestan klinički tok ove opake bolesti.

DISKUSIJA

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije, godišnje 25.000 ljudi oboli od melanoma oka¹¹. Ovim prikazom hteli smo da skrenemo pažnju na ovu bolest koja, iako nije tako učestala kao melanom kože, spada među najzloćudnije bolesti. Faktori rizika za pojavu ove bolesti su konstitutivni i faktori sredine. Što se konstitucije tiče povećan rizik imaju osobe bele rase, svetle boje kože i svetle puti, kao i osobe sa prethodno postojećom melanotičnom promenom (nevus dužice, nevus horoidee, okularna melanocitoza)⁷. Mnoge studije su pokazale da i pacijenti sa displastičnim kutanim nevusima imaju povećan rizik za razvoj melanoma horoidee¹². Mutacije na određenim genima (BAP1) sa autozomno-dominantnim tipom nasleđivanja, mogu biti odgovorne za familijarnu pojavu nekih vrste kancera (melanom uvee, kutani melanom, atipični Spitz tumor, mesotheliom, meningeom, adenokarcinom pluća itd.)¹³. Za izabranog lekara je važno da prepozna faktore rizika i da pacijenta uputi odgovarajućem specijalisti (oftalmolog, dermatolog) radi praćenja i eventualno postavljanja dijagnoze u ranom stadijumu bolesti.

Melanom oka napreduje sporo, simptomati se javljaju često tek u uznapređovalom stadijumu, što povećava opasnost od kobnih posledica. Često se tumor otkrije slučajno u toku rutinskog pregleda očnog dna. Simptomi su nespecifični. Ako se tumor javi na irisu, moguća je pojava tamne pege u vidnom polju. Ako je tumor u unutrašnjosti oka pojavljuju se smetnje vida (najčešće se smanjuje oštrina vida), ali tek kad tumor dostigne određenu veličinu. Ako se tumor poveća i izazove odlublivanje mrežnjače, u vidnom polju se mogu pojaviti bljeskovi svetla. Ove tegobe mogu biti simptomi mnogih bolesti oka, npr.: glaucoma, makularne degeneracije povezane sa starenjem⁴. Ako pacijent zapazi da mu vid slabi ili u vidnom polju ima mrlje obavezno treba da se javi izabranom lekaru koji će ga uputiti oftalmologu. Oftalmološki pregled pored provere vida podrazumeva i proveru pozadine oka kako bi se otkrile eventualne promene koje su u slučaju melanoma oka, slične mladežu na koži. Ukoliko se mladež otkrije, pregledi bi trebalo da budu redovni, kako bi se pratio njihov dalji razvoj. Za sada jedini dokazani faktor rizika jeste životna dob (najčešće oko 65. god.). Iako studije nisu dokazale povezanost nastanka ovog tumora sa UV zračenjem kao faktorom sredine, doktori upozoravaju da može postojati povećana opasnost kod osoba sa svetlim očima, onih s poreklom iz severnih geografskih širina, osoba koje su osetljive na UV zrake i onih koji su izrazito izloženi suncu¹². Radi predostrožnosti uvek koristiti kvalitetne naočare za sunce sa sertifikatom ili oznakom o procentu štetnog zračenja koje naočare blokiraju i vrsti.

Pri dijagnostici treba prvo isključiti mogućnost metastatskog tumora horoidee (najčešće kod Ca bronha kod muškaraca i Ca dojke kod žena), a zatim i mogućnost postojanja distalnih metastaza u slučaju kad se radi o primarnom okularnom tumoru. Posebno značajno je ispitivanje jetre. Treba uraditi laboratorijske analize: transaminaze, gama glutamil transpeptidaza, alkalna fosfataza, laktat dehidrogenaza i tumor marker CEA, kao i snimanje jetre (najčešće ultrazvukom)¹⁴. Klinički pregled treba upotpuniti i Rtg-om pluća i scintigrafijom kostiju. Ispitivanje drugog (zdravog) oka

ima važan diferencijalno dijagnostički značaj s obzirom da je primarni melanom horoidee unilateralan, a njemu neke slične lezije su bilateralne⁴.

Korektno lečenje melanoma horoidee jedno je od kontraverznih pitanja u oftalmologiji. Ranije shvatanje da je hitna enukleacija neophodna, danas je promenjeno u smislu razvoja modernih vidova terapija koje omogućavaju očuvanje očne jabučice. Krajnja odluka o tome koju terapijsku opciju primeniti donosi se na osnovu lokacije, veličine i raširenosti tumora, ali se uzimaju u obzir i pacijentove želje i očekivanja^{15,11}.

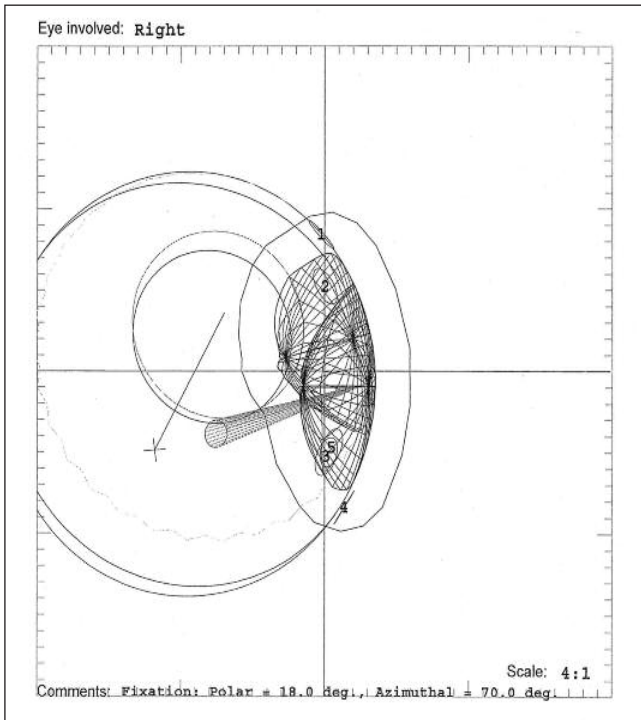
Radioterapija melanoma oka može biti u obliku brahiterapije i teleradioterapije. Brahiterapija (kontaktne zračne terapije) je zračenje aplikacijom radioaktivnog izvora (radioizotopa) na korespondentno mesto u projekciji tumora¹⁶. U ovom slučaju su korišćene pločice prevučene rutenijum-106. Prema uputima American Brachytherapy Society (ABS), indikacije za primenu episkleralne kontaktne brahiterapije su: srednje veliki melanom horoidee ako je bolesnik dobrog opšteg stanja i bez metastaza; mali melanoma ukoliko je pregledom uočen rast; neki veliki melanom ako lezija ne pokazuje brz rast, nije difuzna i ne prodire kroz beonjaču. Relativna indikacija su i skoro svi aktivno rastući melanoma u jedinom zdravom oku¹⁷. Teleradioterapija (spoljašnje ili transkutano zračenje) se sprovodi čestičnim zračenjem (snop protona, ugljenikovi joni, joni helijuma itd.) ili fotonima. Izvor zračenja je udaljen od lezije 5-100 cm i više. Voluminoznije tumore najčešće zračimo usmerenim snopom protona visoke energije¹⁹. To je zračenje visokog linearnog prenosa energije koje gubi manji deo energije pri ulasku u ozračeni biološki sastav, a zatim gubi gotovo svu energiju u vrlo malom volumenu. Područje maksimalno deponovane energije naziva se Bragov vrh. Planiranje radioterapije može da se vrši pomoću ortogonalnih projekcija oka dobijenih snimanjem oka X zracima u 3 pravca, ultrasonografije i fotografija fundusa. U planiranju može da se koristi i spiralni CT uređaj, kada je na osnovu serije CT preseka moguće preciznije definisanje kontura tumora i rizičnih organa. Ovaj vid terapije se naziva konformalna radioterapija jer se njenom primenom dobija distribucija doze zračenja koja je svojim oblikom prilagođena obliku ciljanog volumena. To obezbeđuje precizno aplikovanje terapijske doze na tumor i maksimalnu poštedu zdravog tkiva, što i generalno predstavlja cilj radioterapije: uništiti tumor u potpunosti uz minimalne terapijske komplikacije.¹⁸ Zabeležene komplikacije nakon zračne terapije su: opadanje trepavica, radijaciona retinopatija, glaukom, suvo oko, katarakta koja zahteva operaciju, optička neuropatija i makulopatija⁴.

Noviji vid lečenja je stereotaksijska radiohirurgija koja se radi uz pomoć uređaja kao što su: Gama nož, linearni akcelerator i kibernetiski (Cyber) nož. Lokacija, veličina i granice tumora se prethodno određuju snimanjem (CT ili MRI) a zatim pristupa minimalno invazivnoj intervenciji uz pomoć stereotaksičnog rama i korišćenjem principa gama zračenja. Nije potrebno preoperativno hiruško markiranje tumora. Prvobitno korišćen za lečenje tumora mozga, ovi uređaji se sada koriste i za lečenje melanoma horoidee, sa dobrim rezultatima^{7,21}.

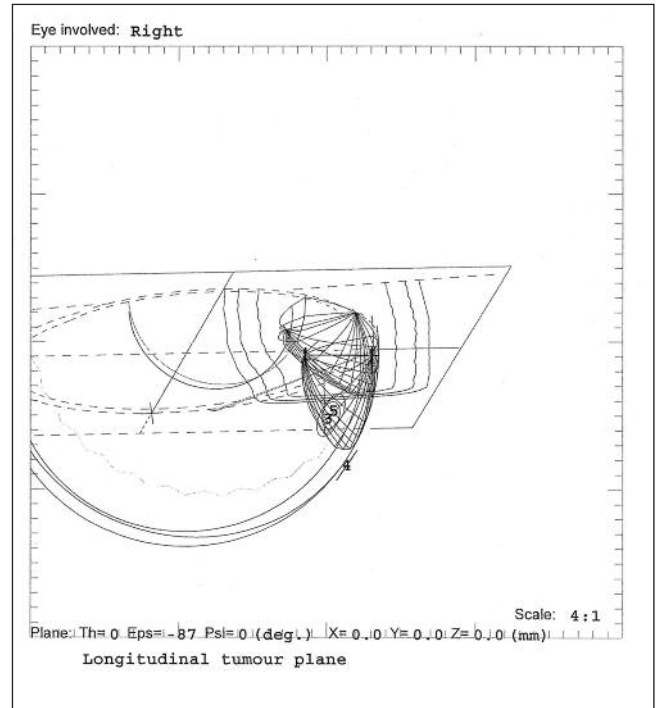
Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) je pokazala da, bez obzira na vrstu tretmana (radioterapija ili enukleacija), 5-ogodišnje preživljavanje ovih bolesnika je na istom nivou (oko 81,6 %). Zbog toga je u poslednje vreme terapija očuvanja očne jabučice stekla prednost u odnosu na enukleaciju. Zabeležen procenat metastaza melanoma horoidee nakon 5 i 10 godina praćenja je bio 25 i 34 %, nezavisno od veličine tumora. Sistemske metastaze najčešće zahvataju jetru (93%), pluća (24%) i kosti (16%). Srednje vreme od dijagnoze melanoma horoidee do dijagnoze metastaza iznosi 44,8 meseci (3,7 godina). Deset od 13 pacijenata sa metastazama (76,9%) je bilo dijagnostikovano u prvih 5 godina nakon tretmana (radioterapije)²¹.

ZAKLJUČAK

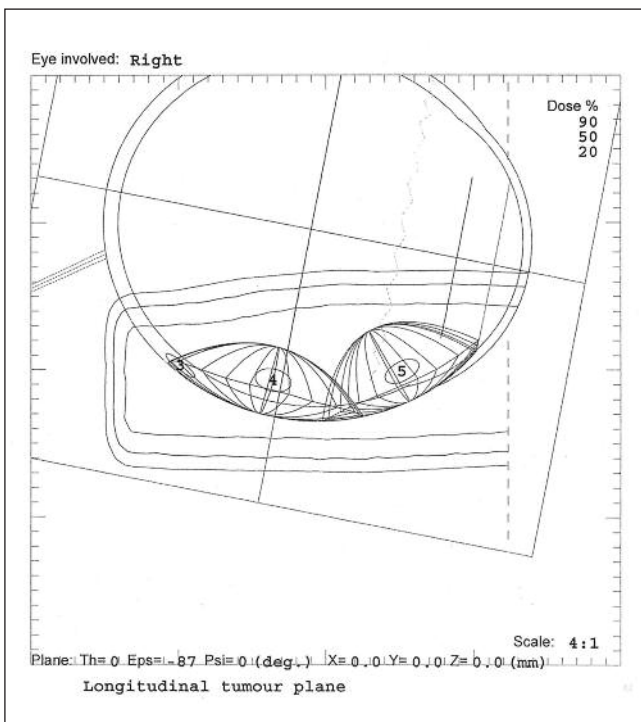
Melanom horoidee je redak maligni tumor, koji često može imati agresivan klinički tok. U trećini slučajeva tumor je asimptomatski i otkrije se slučajno pri rutinskom pregledu oka, kao što je slučaj sa našom pacijentkinjom. Terapija izbora bila je zračna terapija. U našoj zemlji je u ovom slučaju bilo moguće uraditi jedino enukleaciju očne jabučice. Nakon niza tretmana u inostranstvu (brahiterapijom i protonskom terapijom) i sedmogodišnjeg praćenja nije registrovana pojava udaljenih metastaza. Vidna funkcija je zadovoljavajuća i nema značajnih post-iradijacijskih komplikacija. Melanomi oka, otkriveni u ranim stadijumima imaju dobre mogućnosti za lečenje, sporijeg su toka i imaju povoljniju prognozu. Terapija očuvanja očne jabučice stekla je prednost u odnosu na enukleaciju.



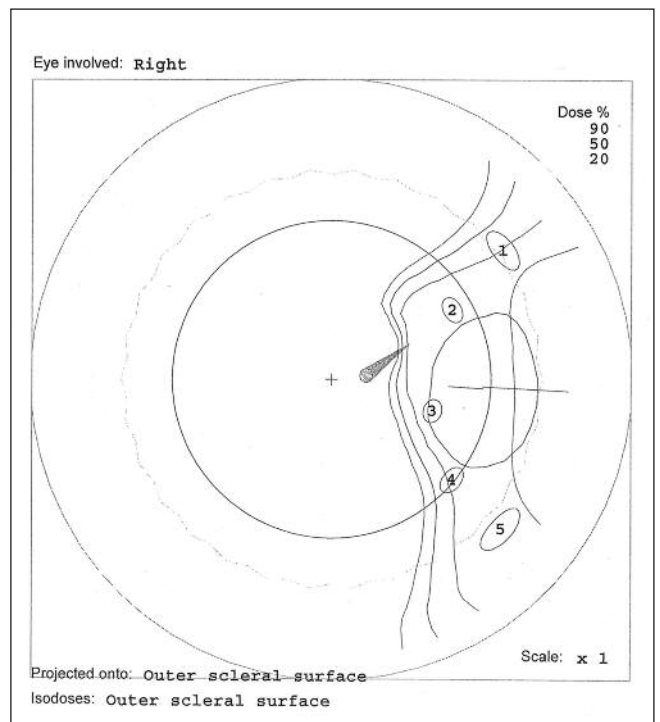
A



B



C



D

Slika 1. Plan tretmana: BEV (Beam's-Eye View) projekcija modela oka sa metalnim markerima (1-5), normalnim strukturama oka: optička osa oka, makula, optički disk, sočivo i prikazom tumora sa marginom od 2 mm (a), ravan unutar oka i longitudinalna ravan tumora (b) i fotografija fundusa širokougaonom fundus kamerom (c)

Abstract

Melanoma is a malignant tumor arising from the pigment cells (melanocytes) and may originate from the skin, the eye and tissues surrounding the eye or the mucosa. Uveal melanoma is the most common primary intraocular malignancy in adults. In following presentation we report a case of a female patient, who had her regular ophthalmologic checkup which showed choroidal mass in the right eye, diagnosed as a choroidal melanoma. Considering the fact that it's her only functional eye, it was decided to conserve the eyeball, and to start brachytherapy, using Ru-106 plaques. 4 years after brachytherapy the progression of the lesion was detected, and it was treated with proton beam therapy. During the 7-years follow up period metastatic disease was not diagnosed. Our patient maintained adequate visual acuity and there was no serious treatment-related ocular side effect. Age is the only proven risk factor for choroidal melanoma. Caution is required if a person has light iris color, is sensitive to ultraviolet light, or has a dysplastic nevus syndrome. Patients with choroidal nevi should be involved in a follow-up program, just as those with hereditary cancer syndrome. If melanoma of the eye is diagnosed at early stage optimal therapy options can be administered. But, developments in treatment methods (radiotherapy) and increasing tendency toward eye-sparing therapies over the last 30 years, survival rates have remained constant, due to metastatic disease. The efficacy of systemic treatment could be improved with adjuvant immunotherapy and biologic therapy that target micrometastases instead of macrometastases.

LITERATURA

1. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz JM. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007;114:2309-2315.
2. Yonekawa Y, Kim IK. Epidemiology and management of uveal melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012 Dec; 26(6):1169-84
3. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Mashayekhi A, Shields JA. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. *Retina*. 2012;32:1363-1372
4. Iveković R, Tedeschi-Reiner E, Novak Lauš K, Mandić Z. Melanom oka-dijagnostika i lečenje. *Medix*. 2008 Oct; 78:118-122
5. Singh AD, Bray J, Borden EC. Uveal malignant melanoma metastasis. In: Singh AD, editors. *Essentials of ophthalmic oncology*. 1st ed. Saunders Elsevier; 2009. p. 119-20.
6. Kiveklä T. Diagnosis of uveal melanoma. *Dev Ophthalmol*. 2012;49:1-15.
7. Tarlan B, Kiratli H. Uveal melanoma; Current Trends in Diagnosis and Management. *Turk J Ophthalmol*. 2016 Jun; 46(3):123-137.
8. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, Hawkins BS, Moy CS, Reynolds SM, et al. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, II: characteristics of patients enrolled and not enrolled. COMS Report No.17. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119: 951-965.
9. Eskelin S, Pyrhönen S, Summanen P, Hahka-Kemppinen M, Kivelä T. Tumor doubling times in metastatic malignant melanoma of the uvea: tumor progression before and after treatment. *Ophthalmology*. 2000;107:1443-1449.
10. Bidard FC, Madic J, Mariani P, Piperno-Neumann S, Rampanou A, Servois V, et al. Detection rate and prognostic value of circulating tumor cells and circulating tumor DNA in metastatic uveal melanoma. *Int J Cancer*. 2014;134:1207-1213.
11. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011;118:1881-1885.
12. Shah CP, Weis E, Lajous M, Shields JA, Shields CL. Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology*. 2005;112:1599-1607.
13. Martorano LM, Winkelmann RR, Cebulla CM, Abdel-Raahman MH, Campbell SM. Ocular melanoma and the BAP1 hereditary cancer syndrome: implication for the dermatologist. *Int J Dermatol*. 2014;53:657-663.
14. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, et al. Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report 23. *J Clin Oncol*. 2004; 22:2438-2444.
15. Damato BE. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton Lecture. *Eye (Lond)* 2012;26:1157-1172.
16. Houston SK, Boldt CH, Markoe AM, Murray TG. Brachytherapy for Choroidal Melanoma. In: Ryan SJ, Schachat AP, Wilkinson CP, Hinton DR, Sadda SR, Wiedemann P, editors. *Retina*. China:Elsevier;2013. Pp.2275-2289.
17. Nag S, Quivey JM, Earle JP, Followill P, Fontanesi J, Finger PT, et al. The American Brachytherapy Society recombination for brachytherapy of uveal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Jun; 56(2):544-55.
18. Cukoja I, Hrastov I. Konformalna radioterapija (3DCRT). [Internet] cited 2017 Feb. Available from: <http://www.udruga-imrsib.hr/uploads/KONFORMALNA%20RADIOTERAPIJA1.doc>.
19. Desjardins L, Lumbroso-Le Rouic L, Levy-Gabriel C, Cassoux N, Dendale R, Mazal A, et al. Treatment of uveal melanoma by accelerated proton beam. *Dev Ophthalmol*. 2012;49:41-57.
20. Dunavoelgyi Z, Zehetmayer M, Gleiss A, Geitzenauer W, Kircher K, Georg D, et al. Hypofractionated stereotactic photon radiotherapy of posteriorly located choroidal melanoma with five fractions et ten Gy-clinical results after six years of experience. *Radiother Oncol*. 2013;108:342-347.
21. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, et al. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:1639-1643.