

Uveális melanomák retrospektív vizsgálatának tapasztalatai

Tóth Jeannette

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Budapest

Cél: A Semmelweis Egyetem I. Szemészeti Klinikáján 1994 és 2003 között uveális melanoma miatt operált betegek klinikai, a tumorok patológiai jellemzőinek és a betegkövetés eredményeinek ismertetése. **Betegek és módszerek:** Retrospektív adatgyűjtés és statisztikai elemzés a tízéves időszak alatt klinikánkon kezelt és gondozott intraocularis melanomás betegekről. **Eredmények:** A 120 beteg közül a vizsgálat lezárásáig 22 meghalt. A műtét és halál között átlagosan $34,0 \pm 25,4$ hónap telt el, a legtöbb haláleset a műtétet követő három évben fordult elő. Statisztikai összefüggés mutatkozott a halálos kimenetel és a tumor extraocularis terjedése között, valamint a letális kimenetel és a tisztán epithelioid sejt tumorok között. A nagyméretűnek minősülő tumorok többsége a sugártestet involválta, a sugártesttel összefüggő tumorok prognózisa kedvezőtlenebb volt a csupán a chorioideát infiltráló tumorokénál, bár a különbség nem volt szignifikáns. Az uveális melanoma szinte kizárólag hematogén metasztázist képez, a metasztázisok leggyakrabban a májban keletkeznek, ritkán a tüdőben. Az extraocularis terjedés és az epithelioid sejt tumorok igen kedvezőtlen prognózisa miatt felvetődik az adjuváns kemo-immunterápia alkalmazása akkor is, ha a diagnózis idején nincs kimutatható májmetasztázis. *Magyar Onkológia 49:19–25, 2005*

Purpose: To report the results of a retrospective study carried out at the 1st Department of Ophthalmology of Semmelweis University, Budapest, among patients treated for ocular melanoma. Clinical data of the patients, histopathological characteristics of the tumours and follow-up results are reported. **Patients and Methods:** Retrospective review of patients' charts, histopathological data and statistical analysis of collected data. **Results:** From 120 patients treated by enucleation or exenteration for uveal melanoma, 22 had died by the end of the study. The medium survival after operation was 34.0 ± 25.4 months, the majority of deaths occurred within three years following surgery. Statistically significant relationship was demonstrated between extraocular extension of the tumour and death, and between epithelioid cell tumours and death. Most large tumours involved the ciliary body, the prognosis of these tumours tended to be worse than for those infiltrating only the choroid, but the difference was not statistically significant. Uveal melanoma almost exclusively gives haematogeneous metastases, liver metastases being the most frequent; rarely lung metastases are also reported. Since extraocular extension and epithelioid tumours carry a very poor prognosis, the possibility of providing adjuvant chemo-immunotherapy for patients harbouring these tumours should be entertained, even if liver metastases are not demonstrated at the time of diagnosis. *Tóth J. Retrospective study on uveal melanoma. Hungarian Oncology 49:19–25, 2005*



Bevezetés

Az uvea melanómája a szem leggyakoribb primer malignus tumora felnőttkorban. Viszonylag ritka daganat, de a második leggyakoribb primer melanoma emberben. Előfordulása évi 5–7/1 000 000 fehérbőrű populációban, ennek alapján Magyarországon évi 50–70 új uveális melanoma várható, pontos számokkal azonban sajnos nem rendelkezünk, annak ellenére, hogy 1999

óta gyűlnek a Nemzeti Rákregiszterhez eljuttatott adatok, utóbbiak azonban nem ellenőrzött, előzetes statisztikák a beküldött BNO kódok alapján. Ezek szerint 2001 és 2004 között évente átlagosan 89 intraocularis melanoma fordult elő ($n=84–100$), ami a vártak másfél-kétszerese.

Az intraocularis melanoma kiindulhat az uvea különböző részeiből – írisz, sugártest, chorioidea –, invazív természete miatt gyakran ráterjed az uvea szomszédos területeire (iridociliaris, cilio-chorioidealis tumor) vagy a környező szövetekre (sclera, retina). Gyakran a sclerát perforáló erek és idegek mentén, preformált csatornákon jut a sclera felszínére, onnan az orbita üregébe, vagy a subconjunctiva felé terjedhet, ahonnan elérheti a conjunctiva nyirokereit és kivételesen limfogén áttétet képezhet. Egyébként

Közlésre érkezett 2005. február 20.
Elfogadva: 2005. március 9.

Levelezési cím: Dr. Tóth Jeannette,
Semmelweis Egyetem ÁOK, Szemészeti Klinika,
1085 Budapest, Tömő u. 25-29. Telefon: 210-0280,
fax: 210-0309, e-mail: tj@szem1.sote.hu

szinte kizárólag hematogén úton metasztatizál, mert a szemgolyó belsejében nincsenek nyirokerek, az áttétek „célszerve” elsősorban a máj.

A hazai irodalomban ritkák az uveális melanomát tárgyaló közlések, mondhatni tehát, hogy a szem-eredetű melanoma a magyar orvosi köztudat „vakfoltjára” esik. Nincs ez másképp a tengeren túl sem, Shields szerint e ritka tumor kevéssé érdekli az embereket, kivéve, ha közeli barát vagy hozzátartozó megbetegedése miatt valaki közvetve, vagy közvetlenül érintetté válik (19). Kevés pénz jut kutatásra, pedig az uveális melanoma számos sajátosságára mindmáig nincs egyértelmű magyarázat. Idesorolható például a tumornak az a morbid érdekessége, hogy képes metasztatizálásra akár évtizedekkel a szemgolyó eltávolítása után, ami arra utal, hogy a tumor szóródása már a diagnózis előtt megtörtént. Ugyanakkor a legritkább esetben lehet klinikailag kimutatni az esetleges áttéteket az intraocularis daganat diagnózisa idején, valószínű tehát, hogy hosszú ideig „alvó” mikrometasztázisokról van szó. Jellemző az is, hogy az uveális melanoma prognózisa gyakorlatilag független az alkalmazott kezeléstől, a túlélés az utóbbi évtizedekben semmit sem javult, szemben az onkológia egyéb területein elért terápiás sikerekkel.

A jelen közlemény célja tízéves periódus alatt uveális melanoma miatt klinikánkon operált betegek követési adatainak elemzése. Az enucleatioval vagy exenteratioval kezelt betegek nem reprezentálják teljes egészében a melanoma miatt ezen időszakban klinikánkon kezelt összes beteget, mivel egy kisebb csoport (évente néhány beteg) szemgolyómegtartó konzervatív terápiában részesült. Nem szerepelnek itt azok a betegek sem, akiknek az íriszből kiinduló tumorát szektor-iridectomiával lehetett eltávolítani, ezért nem került sor enucleatio-ra. Magyarországon jelenleg a leggyakrabban alkalmazott kezelés a daganatos szemgolyó eltávolítása, kivételt képeznek a kis méretű, 5 mm-nél nem magasabb tumorok, amelyeket Ru 106 plakk-brachyterápiával tudnak kezelni a DE OEC ÁOK Szemklinikán. A

közepes vagy nagyobb méretű daganatok kezelésére I 125-brachyterápia vagy protonbesugárzás használatos, amire sajnos itthon nincs lehetőség, ezért, szemben a világban uralkodó trenddel, a közepesen nagy tumorokat is enucleatioval távolítjuk el. Finnországban például primer enucleatiót alig végeznek, minden esetben megpróbálkoznak konzervatív kezeléssel, és ennek sikertelensége esetén folyamodnak a szemgolyó eltávolításához (T. Kivelä személyes közlése).

A klinikánkra intraocularis melanoma miatt utalt betegek gyakorlatilag az ország bármely részéből jöhetnek, nem a területünket és nem egy bizonyos régiót reprezentálnak.

Betegek és módszerek

1994. január 1. és 2003. december 31. között az I. Szemklinikán 120 beteget operáltunk melanoma uveae klinikai diagnózisa miatt, 117 betegnél enucleatiót (szemgolyó eltávolítása) végeztünk, háromnál exenteratiót (az orbita tartalmának eltávolítása a szemhéjak részleges megőrzésével). A műtét előtt részletes szemészeti vizsgálat mellett általános belgyógyászati vizsgálat és metasztázis-keresés (mellkas-rtg., hasi ultrahang, májfunkciók vizsgálata, csontszcintigráfia) történt valamennyi betegnél.

Betegek követése

A klinikai adatokat a betegek kórlapjából gyűjtöttük ki, a halálozási adatok a Nemzeti Rákregiszter adatbázisából származtak.

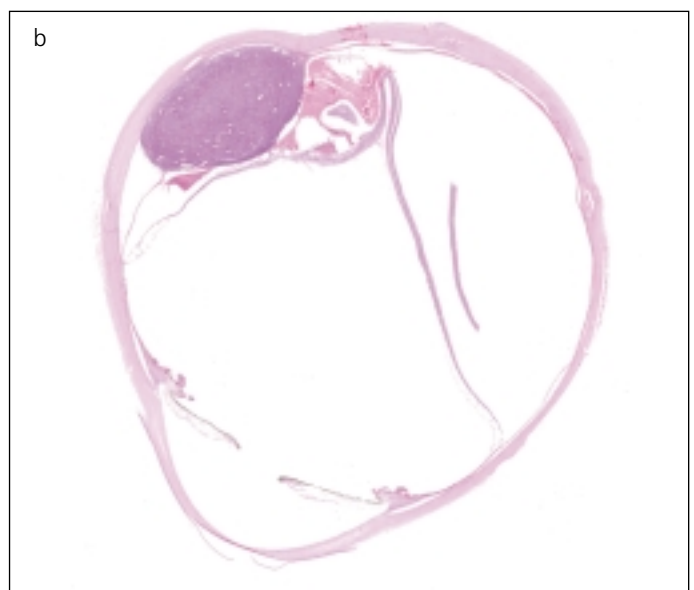
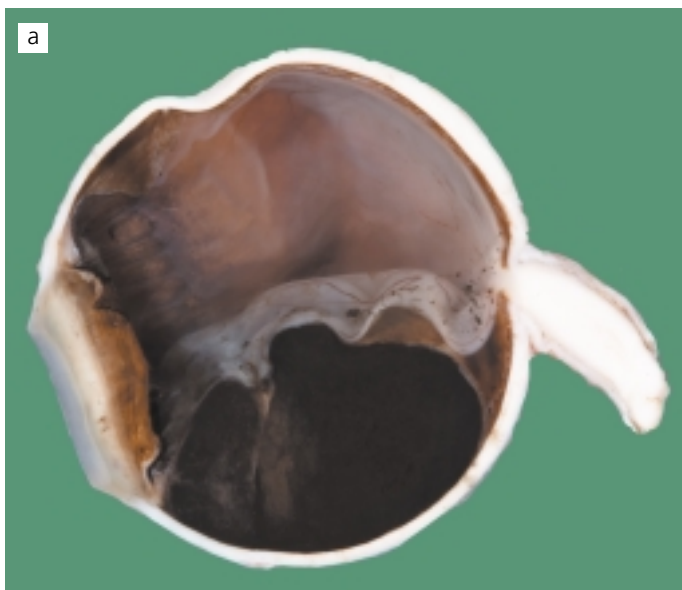
A betegeket a műtét után közvetlenül 2–4 hét múlva, ezt követően hathavonta rendeltük vissza kontrollra. A háziorvost, és/vagy a területileg illetékes onkológiai rendelőt értesítettük, kérve, hogy az aktuális kontrollvizsgálat előtt a betegnél történjék hasi ultrahang- és májfunkciós vizsgálat.

Patológiai vizsgálat

Valamennyi műtéti anyag rutin szövettani feldolgozása és vizsgálata a szemklinika szövettani la-

1. ábra.
Nagyméretű cilio-chorioideális melanoma, makroszkópos kép
a. Eltávolított bulbus, benne a pigmentált tumorral

b. Teljes szem szövettani metszetének átnézeti képe chorioideális melanomával, HE-festés



boratóriumában történt. Az enucleatioval eltávolított bulbuszt 4%-os neutrális puffertolt formalinban fixáltuk, a szemgolyót száloptikával átvilágítva a sclerán körbejelöltük a daganat körvonalát, a tumor alapjára merőleges síkban, a meridiánt megjelölve nyitottuk meg a szemet. A kapott metszési síkban megmértük a tumor átmérőjét és magasságát. A daganatok méret szerinti osztályozásához a COMS ajánlásait használtuk, eszerint nagyméretű a 10 mm-nél magasabb, vagy 16 mm-nél nagyobb átmérőjű daganat (1.a,b ábra), közepes méretű a 2,5–10 mm közötti magasságú és 15 mm, vagy annál kisebb átmérőjű. Kis tumor a maximálisan 7 mm átmérőjű és 2,5 mm magas daganat. Egyes esetekben a tumor méreteit a metszetten mértük meg. Az exenterált orbita szövettani vizsgálatok a metszet magába foglalta a szemhéjakat és peribulbáris szöveteket is.

Paraffinba ágyazás, metszés és a melanin pigment kioldásával és anélkül végzett hematoxilín-eozin festés és magfestés nélküli PAS reakció készült rutinszerűen. Csak kiterjedten vagy teljesen nekrotikus, illetve ritka lokalizációjú (pl. csarnokzughból kiinduló) tumor esetén volt szükség a melanocytá-eredet immunhisztokémiai megerősítésére, erre a II. Pathológiai Intézetben került sor.

Valamennyi bulbuszból legalább 10 db HE-festett metszetet vizsgáltunk át. A tumor hisztopatológiai osztályozása a McLean által módosított Callender (AFIP) klasszifikáció alapján történt, amely az uveális melanocytás daganatokat orsósejtes naevus, orsósejtes melanoma (2.a ábra), egyes sejtes melanoma és epithelioid sejtes melanoma (2.b ábra) kategóriákra osztja. A leletben jeleztük a tumor által érintett uveaterületeket, hogy a tumor infiltrálja-e a sclerát, ha igen, milyen vastagságig, eléri-e a sclera külső felszínét, van-e extraocularis terjedés. A sejttípusra vonatkozóan kiemeltük, hogy a kétféle – orsó- és epithelioid – sejtek milyen arányban, vagy tisztán fordulnak-e elő a daganatban, a mitózisok számát 40x objektívvel vizsgált 10 látótérben adtuk meg. Az utóbbi hat évben jeleztük továbbá, hogy észlelhetők-e a tumorban zárt fibrovaszkuláris kacsok illetve hálózatok a PAS-sal festett, nem kontrasztosított metszetek zöld szűrővel történt vizsgálata alapján. Ennek értékelését azonban, mivel nem terjedt ki a teljes vizsgálati anyagra, kihagytuk a statisztikai számításokból.

Statisztikai módszerek

Az adatok statisztikai elemzéséhez χ^2 -próbát és Fischer exact tesztet végeztünk. A Kaplan-Meier függvények szignifikanciáját Mantel-Cox próbával vizsgáltuk. Minden esetben a $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

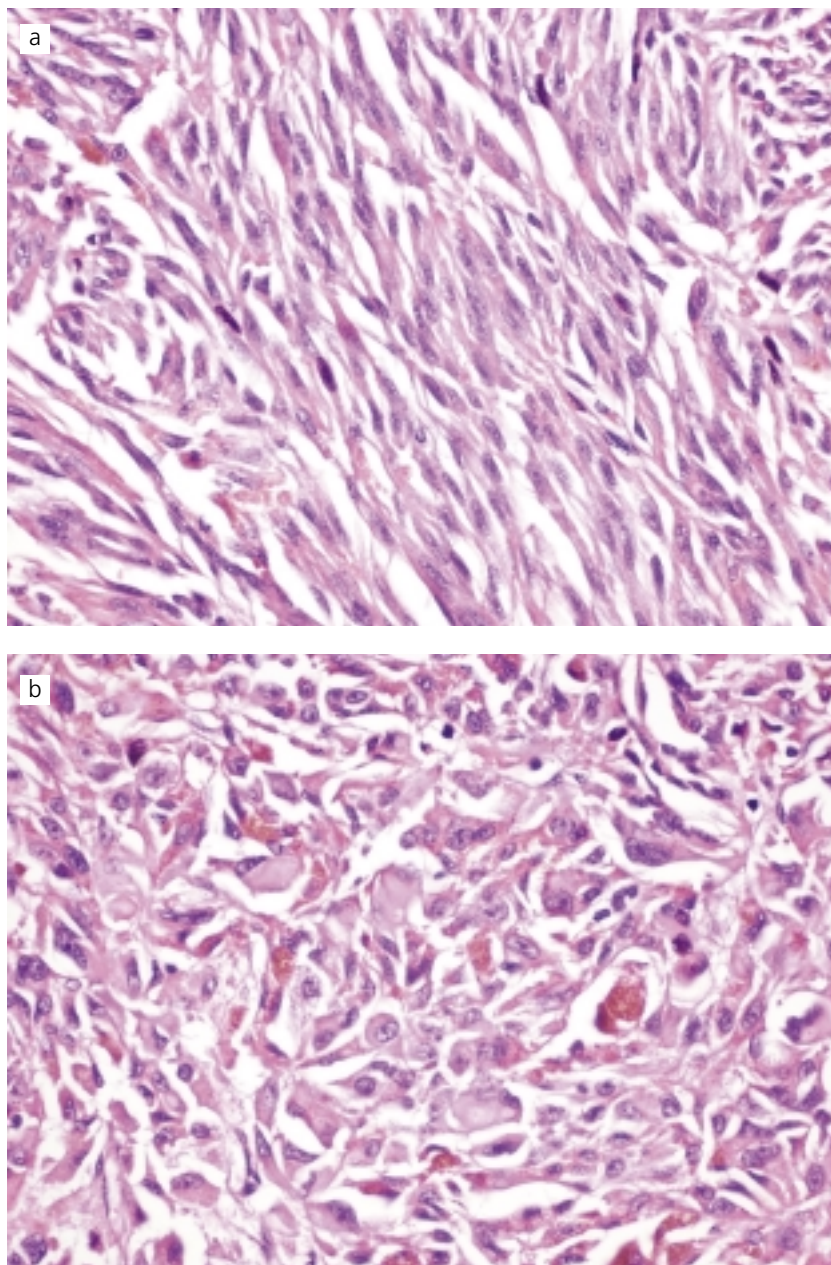
A 120 műtétből 117 enucleatio, három exenteratio volt, az utóbbiak közül kettő a szemgolyót és orbitát kiterjedten infiltráló tumor, egy pedig 9 évvel korábban enucleatioval eltávolított melanoma orbitális recidívája miatt történt. A 120 me-

lanomás beteg közül 53 férfi (44%) és 67 nő volt (56%). A betegek átlagéletkora 59,8 év (középérték 62 év), férfiaknál 60,2 (3–91) év, nőknél 59,6 (20–82) év volt. Huszonöt beteg ötvenévesnél fiatalabb volt a tumor diagnózisakor, külön említést érdemel a három nagyon fiatal beteg, egy hároméves fiú, egy 20 és egy 21 éves nőbeteg.

Intraocularis melanomára predisponáló faktorként két betegnél ocularis melanocytosist észleltünk, egy 42 éves férfibeteg esetén familiáris előfordulást (az anyának is intraocularis daganata volt).

Enucleatio előtt 5 beteg részesült konzervatív (szemmegtartó) kezelésben (teleterápia: két beteg, transzpupilláris termoterápia: három beteg), a kezelés sikertelensége miatt azonban később mégis műtétet végeztünk. Három betegnél előzetes biopszia történt, két esetben igen fiatal betegről volt szó (3, illetve 20 éves), a cél a klinikai diagnózis – iridociliaris melanoma – megerősítése volt, egy nőbetegnél chorioidealis tumor endo-

2. ábra.
Uveális melanoma
altípusai. HE-festés
a. Orsósejtes melanoma
b. Epithelioid sejtes
melanoma



reszekciója után közvetlenül került sor az enucleatiora a műtét során észlelt extraocularis terjedés miatt.

Összesen két férfibetegnél lehetett májmetasztázist kimutatni a műtét előtt, mindketten többéves (4 illetve 7) látásromlásról számoltak be, de orvoshoz csak akkor fordultak, amikor az orbita tumoros infiltrációja miatt proptosis és fájdalom lépett fel, mindkét betegnél exenteratiót kellett végezni. Egy férfibeteg intraocularis tumora 1986 óta ismert volt, de csak 1996-ban egyezett bele a vak, fájdalmas szem eltávolításába, 2001-ben tüdőmetasztázis igazolódott. A követés során egy betegnél colontumor miatt, egy további betegnél bőrmelanoma miatt egyéb műtéti beavatkozásokra is sor került.

Az enucleatio utáni követési idő átlagosan $20,2 \pm 23,5$ hónap volt (0–112 hónap). A vizsgálat lezárásáig 22 beteg halt meg (10 férfi, 12 nő), az enucleatio és halál között átlagban $34,0 \pm 25,4$ hónap telt el, a legtöbb haláleset a műtétet követő három évben következett be.

A melanomák többsége a chorioideából indult ki (77 eset), a chorioideát és corpus ciliarét egyi-

dejűleg infiltráló tumort 20 esetben találtunk, kizárólag a corpus ciliarét involválta 8 tumor, irido-ciliaris lokalizációjú volt 10 tumor.

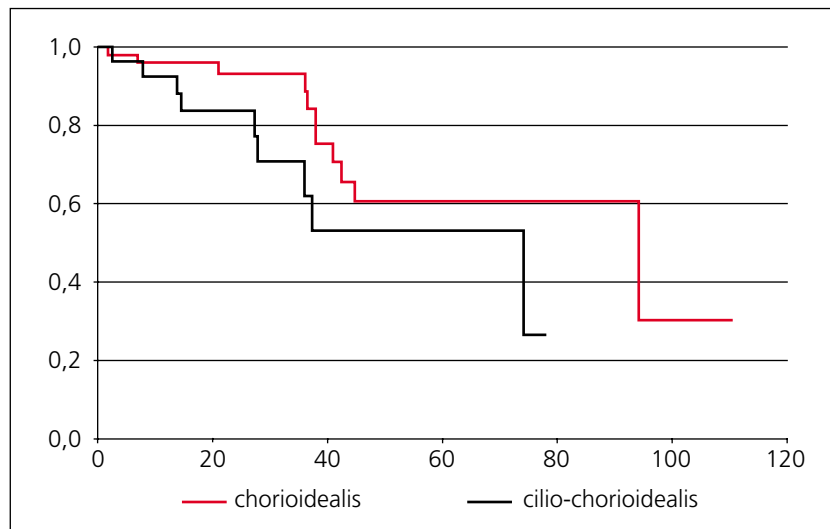
A daganatok leghosszabb átmérője 5–28 mm közötti (középtérték: 13 mm) volt, magassága 2–20 mm (középtérték: 9 mm). A tumorok méret szerinti megoszlása azt mutatja, hogy nagyjából fele-fele arányban fordultak elő közepes és nagy méretű daganatok (közepes $n=57$, nagy $n=53$). A tumor lokalizációja és mérete között összefüggés volt kimutatható, a cilio-chorioidealis tumorok mérete meghaladta az egyéb lokalizációjú tumorokét, a különbség statisztikailag szignifikáns volt ($p=0,0004$). A túlélést illetően a sugártesttel összefüggő tumorok prognózisa kedvezőtlenebb volt a chorioideát egyedül infiltráló tumorokénál, a különbség azonban nem volt szignifikáns ($p=0,082$, 3. ábra). Három esetben a daganat teljesen kitöltötte a szemgolyót, kiindulási helyét lehetetlen volt megállapítani, egy betegnek csarnokzugi tumora volt, míg egy további betegnél 9 évvel az enucleatio után orbitális recidívát észleltünk, a tumor szemén belüli pontos kiindulási helye ismeretlen volt.

A klinikailag melanomának diagnosztizált valamennyi tumor szövettanilag is melanomának bizonyult. Az egyetlen beteg, akinek a klinikai diagnózisa nem intraocularis tumor volt, hanem glaucoma miatt megvakult, fájdalmas szemét enucleáltuk, elülső csarnokzugi ring melanomában szenvedett, ami az uveális melanoma egy igen ritka variánsa.

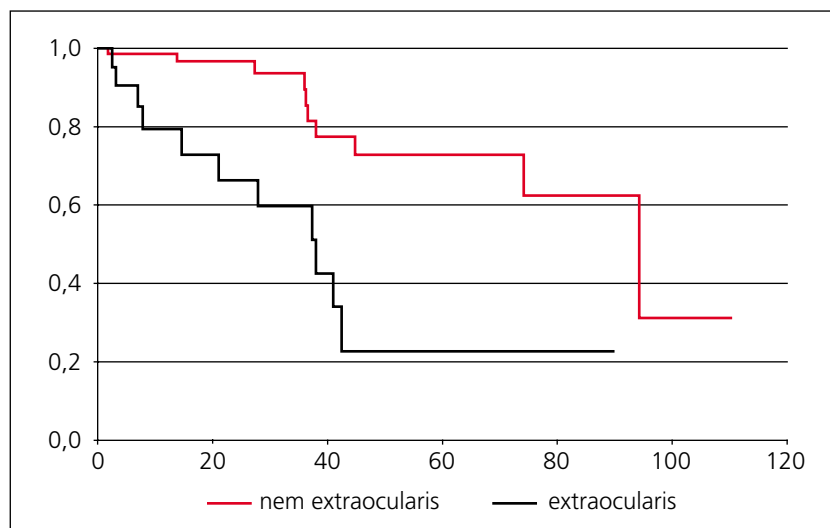
Igen jellegzetes volt a daganatok infiltratív hajlama: a 120 tumor közül 78 (65%) közvetlen úton ráterjedt a szomszédos struktúrákra (sclera, retina, szomszédos uvearész), 24 esetben (20%) pedig extraocularis extenzió is megfigyelhető volt. Ez az arány meglehetősen magas, különösen annak tükrében, hogy az extraocularis terjedés és halálozás között statisztikailag szignifikáns összefüggés volt ($p=0,0001$, 4. ábra). Az extraocularis terjedés a cilio-chorioidealis tumorokra volt jellemző ($p=0,0055$), az aequator előtti és a sugártestből kiinduló tumorok igen hosszú ideig képesek tünetmentesen növekedni és tekintélyes méretet érhetnek el, mire felismerésre kerülnek.

A Callender-McLean-beosztás alapján a tumorok többsége, 72 daganat (63%) vegyes sejtes volt, 36 orsósejtes (32%) és 6 tisztán epithelioid sejtes (5%), a három teljesen nekrotikus és a csarnokzugi tumornál a sejttípust nem lehetett megállapítani. A két, korábban besugárzott tumor közül az egyikben semmiféle, sugárkárosodásra utaló jel nem látszott, a másikban csak elenyészően kis területen volt a kezeléssel összefüggésbe hozható nekrozis. Ezzel szemben mindhárom termoterápiával kezelt tumorban látszott sávyszerű, felszínes, mindössze 0,15–0,4 mm mélységig terjedő daganatsejt-károsodás/sejtpusztulás, amely élesen elhatárolódott az ép tumorszövetől. Előzetesen nem kezelt daganatokban is előfordultak kisebb-nagyobb nekrotikus területek, teljesen nekrotizált tumort azonban csak három esetben észleltünk.

3. ábra. Kaplan-Meier túlélési görbe a tumor uveán belüli kiindulási helye szerint. A corpus ciliarét involváló tumoroknál a túlélési tendencia rosszabb, a különbség azonban nem szignifikáns ($p=0,082$).



4. ábra. Kaplan-Meier túlélési görbe a szemgolyó határain túl infiltráló illetve extraocularis terjedést nem mutató uveális melanomák esetén ($p=0,0001$)



Prognosztikailag a legkedvezőtlenebb az epithelioid sejtes tumor volt ($p=0,0072$, 5. ábra). Mind a vegyes sejtes, mind az orsósejtes tumorok egyformán viselkedtek az infiltráció szempontjából, az infiltráció nem befolyásolta a végső kimenetelt. Az extraocularis terjedés és halálozás között statisztikailag szignifikáns összefüggés volt ($p=0,0001$). A nemek és korcsoportok között (60 év alatti és 60 év fölötti betegek) nem volt statisztikailag igazolható különbség a halálozásban.

Megbeszélés

A tanulmány az ország legnagyobb szemklinikáján az utóbbi tíz évben uveális melanoma miatt enucleatióval vagy exenteratióval kezelt betegek klinikai és patológiai adatainak retrospektív elemzését ismerteti. Az adott időszakban 120, intraocularis melanoma miatt enucleatio vagy exenteratio történt. A betegek több mint fele nő volt, ami összhangban van az észak-európai adatokkal (13), eltér viszont az észak-amerikai előfordulástól (15), ahol valamivel nagyobb volt a férfiak aránya. Ötvenéves kor alatt a tumor mindkét nemből egyforma gyakorisággal fordult elő, a 25 betegből 12 nő, 13 férfi volt. Legfiatalabb fiúbetegünk mindössze hároméves volt, két nőbetegnél is feltűnően fiatal korban (20 és 21 éves) alakult ki a tumor, ami nagyobb szemészeti onkológiai centrumokban is ritkaságnak számít (21). Mindössze három betegnél (2,5%) derült ki intraocularis melanomára predisponáló faktor (27), két betegnél melanocytosis, egy betegnek az édesanyja is enucleatió után uveális melanoma miatt, ami familiáris uveális melanomára utal. Rendkívül ritka kórképről van szó, amely legtöbbször egy családon belül két elsőfokú rokont érint, leírták olyan családokban, ahol emlőrák halmozottan fordul elő, összefüggést a BCRA2 gén germinális mutációjával (23).

A betegek többsége ($n=109$) esetében primeren enucleatiót hajtottunk végre, ami elfogadott standard kezelés nagy méretű tumorok esetén (betegeink fele), ahol nincs remény használható látási funkció megőrzésére, vagy a tumor elhelyezkedése miatt az éleslátás helye vagy a látóideg visszafordíthatatlanul károsodna, illetve a tumoros szem másodlagos szemnyomás-emelkedés miatt fájdalmassá vált. A közepes méretű tumorok enucleatiója jelenleg kényszermegoldás.

A betegek átlagos követési ideje $20,2 \pm 23,5$ hónap, a legrövidebb 10 nap, a leghosszabb 112 hónap volt. A követés során nehézségbe ütköztünk már az adatok gyűjtésekor, a 120 beteg közül 32-en a műtét után egy, legfeljebb két alkalommal jelentek meg kontroll vizsgálaton, egy hónapon belül. Az első fél éves kontroll alkalmával tehát már a betegek negyedét elvesztettük szem elől. Két-három évvel a műtét után 16-an, több mint három évvel a műtét után 22-en jelentek meg. Természetesen minél közelebb esik a műtét időpontja a vizsgálat lezárásának időpontjához, annál kevesebb a közép- vagy hosszútávra is követett beteg, lényegesen azonban ez nem befolyásolja a követés elején kieső betegek számát.

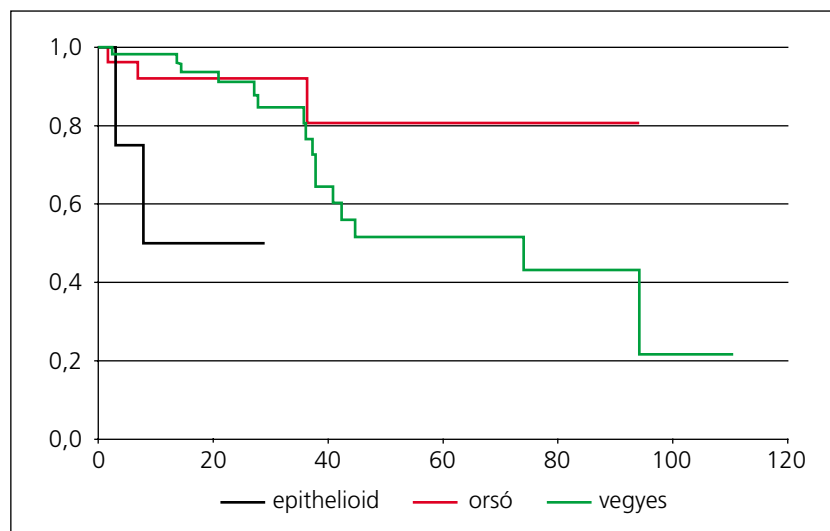
A rákregiszter adatai alapján a 120 közül 22 beteg halt meg (18%), közülük 10 férfi és 12 nő. Míg a nemek és korcsoportok között nem volt különbség a túlélést illetően, szignifikáns összefüggést találtunk az extraocularis terjedés és a halálos kimenetel között, valamint az epithelioid sejtes tumorok és halálos kimenetel között. Extraocularis terjedést a betegek 20%-ában észleltünk, ami kétszerese a más, külföldi intézményekben tapasztalt előfordulásnak (13).

A halál időpontja és az enucleatio között átlagosan $34,0 \pm 25,4$ hónap telt el. Az irodalmi adatok alapján is az enucleatio utáni második-harmadik évre esik a halálozás csúcsa (4, 5). E megfigyelés alapján Zimmerman és szerzőtársai azt feltételezték, hogy maga a műtét segíti elő a daganatsejtek szóródását és így módon a metasztatizisképződést (29). Ezt a kissé mechanikus elképzelést több közlemény is cáfolta (8, 22), mindazonáltal a felvetett hipotézis kézzelfogható haszna volt, hogy az ocularis melanoma alternatív (konzervatív) kezelése új lendületet kapott.

Az uveális melanoma elsősorban májmetasztázist ad, amelyek azonban az enucleatio idején csak rendkívül ritkán mutathatók ki. Figyelembe véve a metasztatizisok kétszeresére növekedési idejét, valószínűsíthető, hogy mikrometasztatizisok a primer terápia előtt akár öt évvel is kialakulhatnak (8).

Az uveális melanoma nem csak rövidtávon lehet halálos kimenetelű, enucleatio utáni hosszú idejű (35 éves) követéses vizsgálat (13) alapján megállapították, hogy a szemgolyó eltávolítása után 15–35 évvel is melanoma a halál oka az esetek 20–33%-ában! Várható, hogy a saját vizsgálatunkban tapasztalt 18%-os halálozás a követési idő hosszabbodásával növekedni fog. Ebből a szempontból érdekes, de nem egyedülálló (7) annak a betegünknek az esete, akinek chorioidealis melanomáját 1986-ban diagnosztizáltuk, de a beteg csak 1996-ban, tíz évvel a tumor felfedezése után egyezett bele az enucleatióba, majd további öt év telt el a tüdőmetasztázisok kimutatásáig, annak ellenére, hogy a műteti preparátumban extraocularis terjedés igazolódott, végül összesen 17 évvel a tumor felfedezése után halt meg.

5. ábra. Kaplan-Meier túlélési görbe az uveális melanoma sejttypusa szerint (szignifikáns az epithelioid sejtes tumorok kis száma ellenére, $p=0,0072$).



Hosszú évtizedek óta születnek az uveális melanoma prognózisát vizsgáló tanulmányok, számos, a kimenetelt kedvezőtlenül befolyásoló faktort ismerünk: a tumor legnagyobb átmérője, alapterülete (28), extraocularis terjedés, az aequator előtt elhelyezkedő daganat, epithelioid sejtes tumor, mitózis szám, a legnagyobb nucleolusok átlaga (18). E tényezők valószínűleg egymástól nem teljesen függetlenek, mert bebizonyosodott, hogy a nagy tumorvolumen szoros kapcsolatot mutat a magas epithelioid sejt-aránnyal. (6) Az extrascleralis terjedés is nagymértékben az epithelioid sejtes melanomák sajátossága, és ugyancsak a metasztázisok kialakulásának magasabb rizikójával jár. Az utóbbi években a korábbiak mellett számos új prognosztikai tényező vált ismertté. Ilyen például a tumorok CD34 immunhisztokémiával vizsgált mikrovaszkuláris rajzolata (10, 14), zárt fibrovaszkuláris kacsok és hálózatok kimutatása (9, 16), proliferációs markerek alkalmazása (1, 18), vagy például a 3-as kromoszóma monoszómiájának kimutatása (25). Egyes szerzők a tumor csökkent endothelinreceptor B-expresszióját észlelték metasztatikus uveális melanomában a 3-as kromoszóma monoszómiája mellett (24). Az eredmények ugyanakkor nem mentesek bizonyos ellentmondásoktól (26), és különböző kutatócsoportok által végzett hasonló vizsgálatok egymással szöges ellentétben álló eredménnyel zárultak (10, 14).

Paradox helyzetet teremt az a tény is, hogy a prognosztikai faktorok nagy része morfológiai vizsgálatokon alapul, miközben a világban egyre kevesebb enucleatio történik, és ebből kifolyólag egyre kevesebb uveális melanoma szövettani vizsgálata, pedig fontos volna megállapítani, mely betegnek lehet szüksége a konzervatív kezelés mellé szisztémás adjuváns terápiára (16).

A prognosztizálásra való törekvés magával hozhatja olyan non-invazív módszerek továbbfejlesztését, amelyekkel a klinikai paraméterek megfeleltethetők a morfológiailag már megismert prognosztikai faktorokkal. Indocianin-zöld angiográfiával (17), color-Doppler képalkotással, ultrahangos spektrumanalízissel (2) kapcsolatos eredmények már megjelentek, azonban még finomításra és megerősítésre várnak.

Elvileg szóba jönne még olyan kis szövetminta nyérése, amiből megbízható prognosztikai adatok nyerhetők, valamint annak vizsgálata is, hogy előzetes biopszia vagy mintavétel nem befolyásolja-e kedvezőtlenül a betegség lefolyását.

Saját betegeink között is volt erre példa, két esetben az enucleatiót megelőzően biopsziát végeztünk a melanoma diagnózisának megerősítésére, mivel fiatal betegekről volt szó, és a szülők, vagy maga a beteg ragaszkodott az előzetes szövettani vizsgálathoz. Három- illetve négyéves követés alapján úgy tűnik, hogy az előzetes sebészi beavatkozás nem befolyásolta kedvezőtlenül a betegek prognózisát. A tumor-endoreszekción átesett beteg az egyhónapos kontrollon túl nem jelent meg, a rákregiszter adatai alapján azonban a tumor extraocularis extenziója ellenére két évvel a műtét után életben van.

A sikertelen konzervatív kezelés az irodalom alapján nincs befolyással a betegek további sorsára (11, 20). Sugárkezelésben illetve transzpupilláris termoterápiában (12) és később enucleatióban részesült öt beteg közül négy életben van, egy besugárzott beteg 45 hónappal a műtét után meghalt.

Eddig a kutatások fókuszában főleg maga az intraocularis melanoma állt, ugyanakkor mind prospektív, mind retrospektív vizsgálatok bizonyították, hogy a metasztázisok kialakulása gyakorlatilag független az alkalmazott kezeléstől (3–5), a betegek egy része mégis véglegesen meggyógyul, tehát a tumor és a gazdaszervezet egymásra hatása a jövő kutatásaiban nem hagyható figyelmen kívül.

Saját vizsgálatainkból a kis esetszám és rövid követés miatt nem lehet messzemenő következtetéseket levonni, annyi azonban mindenképp kiviláglik, hogy azok a betegek, akiknek tumora áttörte a szegmolyót, fokozottan veszélyeztetettek metasztázis kialakulása szempontjából, ezért preventív immun-kemoterápiás kezelésük indokolt lehet akkor is, ha aktuálisan májmetasztázisok nem mutathatók ki.

Köszönetnyilvánítás

Szeretném hálás köszönetemet kifejezni Gaudi Istvánnak a statisztikai számítások elvégzéséért.

Irodalom

- Chiquet C, Grange JD, Ayzac L, et al. Effects of proton beam irradiation on uveal melanomas: a comparative study of Ki-67 expression in irradiated versus non-irradiated melanomas. *Br J Ophthalmol* 84:98-102, 2000
- Coleman DJ, Rondeau MJ, Silverman RH, et al. Correlation of microcirculation architecture with ultrasound backscatter parameters of uveal melanoma. *Eur J Ophthalmol* 5:96-106, 1995
- Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of I-125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. I. Visual acuity after 3 years. *Ophthalmology* 108:348-366, 2001
- Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma II: Initial mortality findings. *Am J Ophthalmol* 125:779-796, 1998
- Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma III: Local complications and observations following enucleation. *Am J Ophthalmol* 126:362-372, 1998
- Davidorf FH, Lang JR. The natural history of melanoma of the choroid: small versus large tumors. *Ophthalmology* 79:310-320, 1975
- Duh EJ, Schachat AP, Albert DM, et al. Long-term survival in a patient with uveal melanoma and liver metastasis. *Arch Ophthalmol* 122:285-287, 2004
- Eskelin S, Pyrhönen S, Summanen P, et al. Tumor doubling times in metastatic malignant melanoma of the uvea. *Ophthalmology* 107:1443-1449, 2000
- Folberg R, Hendrix MCJ, Maniotis AJ. Vasculogenic mimicry and tumor angiogenesis. *Am J Pathol* 156:361-381, 2000
- Foss AJ, Alexander RA, Jeffries LW, et al. Microvessel count predicts survival in uveal melanoma. *Cancer Res* 56: 2900-2903, 1996

11. Gragoudas E, Wenjun L, Goitein M, et al. Evidence-based estimates of outcome in patients irradiated for intraocular melanoma. Arch Ophthalmol 210: 1665-1671, 2002
12. Journée-de Korver JG, Oosterhuis JA, de Wolff-Rouendaal D, et al. Histopathological findings in human choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy. Br J Ophthalmol 81:234-239, 1997
13. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 44: 4651-4659, 2003
14. Lane AM, Egan KM, Yang J, et al. An evaluation of tumor vascularity as a prognostic indicator in uveal melanoma. Melanoma Res 3:237-242, 1997
15. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, et al. Incidence of non-cutaneous melanomas in the U.S. Cancer 103:1000-1007, 2005
16. Mäkitie T, Summanen P, Tarkkanen A, et al. Microvascular loops and networks as prognostic indicators in choroidal and ciliary body melanomas. J Natl Cancer Inst 91: 359-367, 1999
17. Mueller AJ, Freeman W, Schaller UC, et al. Complex microcirculation patterns detected by confocal indocyanine green angiography predict time to growth of small choroidal melanocytic tumors. Ophthalmology 109:2207-2214, 2002
18. Seregard S, Spånberg B, Juul C, et al. Prognostic accuracy of the mean of the largest nucleoli, vascular patterns, and PC 10 in posterior uveal melanoma. Ophthalmology 105:485-491, 1998
19. Shields JA. Management of posterior uveal melanomas: past, present, future. Retina 22:139-142, 2002
20. Shields CL, Shields JA, Perez N, et al. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations. Ophthalmology 109:225-234, 2002
21. Singh AD, Shields CL, Shields JA, et al. Uveal melanoma in young patients. Arch Ophthalmol 118:918-923, 2000
22. Singh AD, Rennie IG, Kivelä T, et al. The Zimmerman-McLean-Foster hypothesis: 25 years later. Br J Ophthalmol 88:962-967, 2004
23. Sinilnikova OM, Egan KM, Quinn JL, et al. Germline brca2 sequence variants in patients with ocular melanoma. Int J Cancer 82:325-328, 1999
24. Smith SL, Damato BE, Scholes AGM, et al. Decreased endothelin receptor B expression in large primary uveal melanomas is associated with early clinical metastasis and short survival. Br J Cancer 87:1308-1313, 2002
25. Tschentscher F, Hüsing J, Hölter T, et al. Tumor classification based on gene expression profiling shows that uveal melanomas with and without monosomy 3 represent two distinct entities. Cancer Res 63:2578-2584, 2003
26. Timár J, Tóth J. Tumor sinuses – Vascular channels. Pathol Oncol Res 6:83-86, 2000
27. Tóth J, Süveges I, Kerényi Á. Melanoma malignum chorioideae-val és uveális naevusszal szövődött ocularis és oculodermalis melanocytosis (Ota naevus) esetek. Szemészet 132:203-207, 1995
28. Wenjun L, Gragoudas E, Egan KM. Tumor basal area and metastatic death after proton beam irradiation for choroidal melanoma. Arch Ophthalmol 121:68-73, 2003
29. Zimmerman LE, McLean IW, Foster WD. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells. Br J Ophthalmol 62:741-760, 1978

HIRDETMÉNY

A MAGYAR PATHOLOGUSOK TÁRSASÁGA ÉS
A MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA

„Terápia-célpontú daganatdiagnosztika”

címmel meghirdetett

KROMPECHER ÖDÖN

pályázat nyertesei:

I.helyezett: „**DIAGONÁL**” jeligével
II.helyezett: „**EFRA**” jeligével
III.helyezett: „**TRANSMITTEL**” jeligével
IV.helyezett: „**JAROD**” jeligével
V.helyezett: „**B05B030**” jeligével
VI.helyezett: „**SPINAREK**” jeligével

Szenci Anna Katalin, SE ÁOK V. évf. hallgató
Friedländer Elza, DEOEC ÁOK VI. évf. hallgató
Virág József, SE ÁOK IV. évf. hallgató
Egervári Kristóf, DEOEC ÁOK IV. évf. hallgató
Riskó Ferenc, DEOEC ÁOK IV. évf. hallgató
Varjas Sándor E., SzE ÁOK IV. évf. hallgató

Budapest, 2004. április

MAGYAR PATHOLOGUSOK TÁRSASÁGA és
MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA VEZETŐSÉGE