
Snežana B. Knežević¹, Biljana R. Srećković¹, Jelena A. Vulović²

METASTATSKA BOLEST MALIGNOG MELANOMA HOROIDEAE*

Sažetak

Uvod. Melanom horoidee je redak oblik raka, sa 3–5% učešća u ukupnom broju obolelih od malignih bolesti. Veći rizik da obole nose osobe bele rase, svetle boje kože i dužice kao i one sa genetskom mutacijom BAP1 i GNAQ. Studije ukazuju na mikrometastatsku bolest i pre nego što je dijagnostikovao primarni proces. Nema efikasne terapije koja bi sprečila razvoj metastaza. U 90% slučajeva metastazira u jetru. Metastaze mogu da se jave bilo kada nakon dijagnostikovanja melanoma, čak i nakon 40 godina. Prognoza metastatske bolesti je loša, medijana jednogodišnjeg preživljavanja je 4 do 15 meseci.

Prikaz bolesnika. Pacijentu je enukleacijom oka primarno zbrinut maligni melanom horoidee 2007. god. Javljao se redovno za kontrolne preglede. Dobro se osećao. Nakon 9 god. počinju vrtoglavice i nestabilnost. Nakon epi napada, u julu 2016. god. ehosonografskim pregledom, kompjuterizovanom tomografijom dijagnostikovane su multiple metastaze u jetri, mozgu, kao i desnom plućnom krilu. Radio-onkološki tretman depozita u mozgu sproveden Gama nožem, a i sistemska hemoterapija dakarbazinom. Promena u plućima tretirana kao sekundarni depozit. Uprkos onkološkoj i palijativnoj nezi, pacijent letalno završio 6 meseci nakon postavljanja dijagnoze metastatske bolesti.

Zaključak. Bitno je ukazati na značaj rane i tačne dijagnoze i blagovremenog lečenja malignih bolesti. U periodu praćenja obolelog, misliti na retke lokalizacije metastaza, kao i na mogućnost njihove pojave vrlo dugo nakon otkrivanja primarnog maligniteta. Za ovaj prikaz slučaja korišćeni su podaci dobijeni iz obimne medicinske dokumentacije, kao i višegodišnjeg praćenja pacijenta u Primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Ključne reči: melanom, horoidea, genetika, palijativna nega, primarna zdravstvena zaštita.

¹ Snežana Knežević, Dom zdravlja Kraljevo, Srbija, snezana.knezevic@dzkraljevo.co.rs

² Opšta bolnica Paraćin, služba anestezije i reanimacije, Srbija

* Rad je saopšten kao poster prezentacija na VIII kongresu lekara opšte medicine Srbije sa međunarodnim učešćem, 28. 09 – 01.10. 2017, Zlatibor

METASTATIC DISEASE OF MELANOMA MALIGNUM CHOROID

Introduction. Choroidal melanoma is a rare form of cancer, with a total of 3-5% of the patients suffering from this type of disease. People who are more likely to suffer from the disease are of the white race, bright skin color and iris, as well as those with a genetic mutation BAP 1 and GNAQ. Studies indicate the micro-metastatic disease before the primary process is diagnosed. There is no effective therapy to prevent the development of metastases. In 90% of cases the metastases are in the liver. Metastases can occur any time after the diagnosis of melanoma, even after 40 years. The prognosis of metastatic disease is bad, the median of survival per year is 4 to 15 months.

Case report. The patient had enucleation of the eye, when he was primarily treated for malignant melanoma of choroid in 2007. He also appeared regularly for checkups. Felt healthy. 9 years later, dizziness and instability occurred. After a seizure, on July 2016, echotomography and computed tomography diagnosed liver, brain metastases as well as changes in the right lung. Radio-oncology treatment deposits in the brain done with Gama knife, as well as systemic chemotherapy with Dacarbazine. Changes in the lung treated as a secondary deposit. Despite oncology and palliative treatment, the patient passed away 6 months after the diagnosis of the metastatic disease.

Conclusion. It is important to point out the importance of early and accurate diagnosis and early treatment of malignant diseases. During the period of monitoring the patient, rare localizations of the metastases must be considered, as well as the possibility of their occurrence long time after the discovery of the primary malignancy. For this case report, the data obtained from extensive medical documentation was used, as well as several years of monitoring patients in Primary care.

Key words: Melanoma, choroid, genetics, palliative care, primary health care

Uvod

Melanom je maligni tumor koji nastaje iz melanocita i može se javiti na koži (91%), sluzokoži (1%) i na oku (5%) [1]. Oftalmološki melanom je najčešći na uveji (85%), orbiti (10%) i na konjunktivi (5%) [1,2]. U 85–90% slučajeva uvealni melanom potiče od horoidee [1, 3, 4]. Incidenca varira od 5 u USA, 8 u Norveškoj i Danskoj do 2 slučaja na milion stanovnika u Južnoj Evropi [5]. Prosečna starost pri postavljanju dijagnoze je 60 godina, kod dece se skoro nikada ne javlja [6]. Nepoznate etiologije, veći rizik postoji kod osoba bele rase, svetle boje dužice i kože, displastičnog nevusnog sindroma i prisustva mutacije tumorosupresornog proteina BAP-1 [7, 8, 9, 10]. Muta-

cije GNAQ su takođe uobičajene [11]. Rizik od razvoja metastaza je multifaktorijalan, uključujući veličinu tumora, njegovu lokalizaciju i genski profil [12]. Desetogodišnje preživljavanje varira u zavisnosti od hromozomskih abnormalnosti [13,14]. Prisutne hromozomske abnormalnosti su monozomija 3, gubitak 1p, 6q, 8p i postojanje 1q, 6p i 8q [13,14]. Uprkos razvoju efikasne lokalne terapije, petogodišnje preživljavanje od 80% se nije promenilo u prethodnih 30 godina i do 50% pacijenata razvije metastatsku bolest [15]. Nema efikasne adjuvantne terapije koja bi smanjila rizik od metastaza [16]. Jednogodišnje preživljavanje pacijenata sa metastazama je 15%, sa medijanom od 4 do 15 meseci [17,18,19]. Jetra je organ koji je najčešće zahvaćen metastazama. U vreme smrti, oko 90% pacijenata ima metastaze u njoj, a 50% ima metastaze isključivo na tom organu [20]. Vrlo retko metastaze možemo pronaći na mozgu.

Cilj ovog rada je da predoči mogućnost javljanja neuobičajenih lokalizacija metastatske bolesti uvealnog melanoma. Savremene terapijske opcije u najvećem broju slučajeva ne dovode do izlečenja. Tada timu zdravstvenih radnika koji se stara o pacijentu preostaje palijativna nega. Kada god je to moguće treba je sprovesti u kućnim uslovima sa povremenim kratkotrajnim hospitalizacijama kada to stanje pacijenta zahteva. Kontrola bola čini osnovu savremenog palijativnog zbrinjavanja onkoloških bolesnika i lekari u Primarnoj zdravstvenoj zaštiti moraju biti obučeni za dobru procenu stepena bola, kao i principe njegovog najoptimalnijeg lečenja.

Prikaz bolesnika

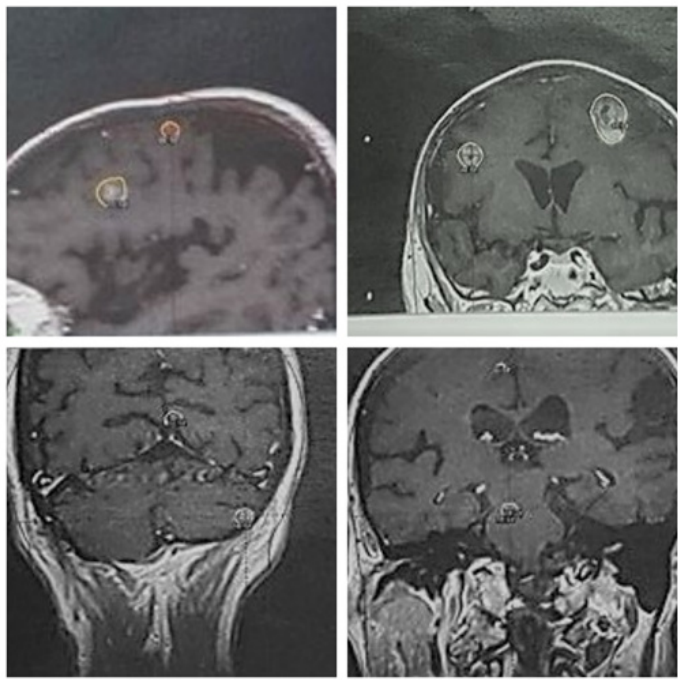
Prikazani pacijent je imao 59 godina kada se 2007 god, zbog tegoba sa vidom, pojave tamnih mrlja u vidnom polju i slabijeg vida na levom oku javio svom izabranom lekaru koji ga je uputio na oftalmološki pregled. Binokularnom oftalmoskopijom uočen je početak rasta tamnopigmentovanog tumora na sudovnjači levog oka. Tumor je bio u vidu sivo-braonkastog izraštaja, lociran lateralno od optičkog nerva. Pacijentu su određivani centralna oštrina širine vida, vrednosti intraokularnog pritiska, koji je bio u opsegu normalnih vrednosti, ehosonografski pregled oka i postavljena je sumnja na primarni okularni tumor. Ehosonografske dimenzije promene su bile: lezija baze 9,30 mm a prominijencija 2,75 mm. Nije bilo znakova hemoragije, ablacije retine i zahvaćenosti ostalih struktura oka. Fluoresceinska angiografija pokazala je mrljastu fluorescenciju u arterijskoj fazi i dvostruku vaskularnu mrežu. Klinički, laboratorijski i radiološki tada nisu postojali znaci diseminacije bolesti. Posebna pažnja se obratila na ispitivanje jetre, te je sprovedena laboratorijska analiza (transaminaze, gama glutamil transpeptidaza, alkalna fosfataza, laktat dehidrogenaza i tumor marker CEA), kao i ehosonografski pregled. Nalaz na plućima je evaluiran radiografski, dok je zbog eventualnog postojanja metastaza na kostima sprovedena scintigrafija kostiju. Prikazan je Konzilijumu za intrabulbarne tumore. Budući da je postojao trajni pad vida na levom oku, u dogovoru sa pacijentom učinjena je enukleacija oka. Ne postoje podaci

na otpusnoj listi o makroskopskoj veličini tumora. Histopatološki nalaz je glasio: Melanoma malignum choroideae, sa ćelijama vretenastog tipa A i B, bez prodora u skleru. Estetski defekt je nadoknađen okularnom protezom.

Godinama nakon operacije je dolazio na dogovorene kontrolne oftalmološke i sistematske preglede. Dobro se osećao i oftalmološke, laboratorijske, ultrazvučne pretrage abdomena, male karlice i regionalnih limfnih basena i radiografije pluća, glave i kostiju bili su u granicama normale. Posebna pažnja se obraćala pri kontrolnim oftalmološkim pregledima na drugo (zdravo) oko.

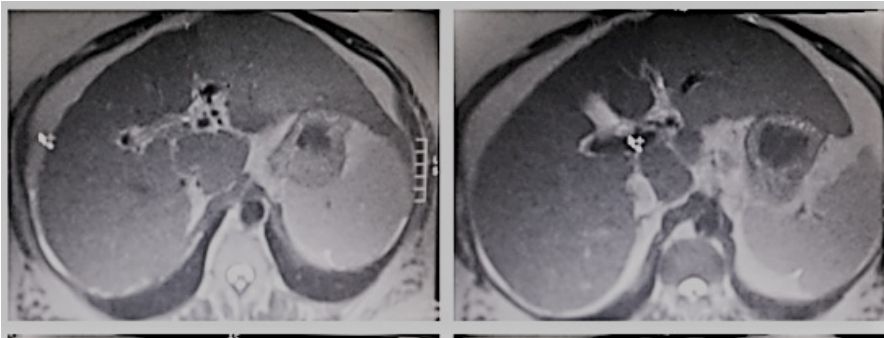
Zbog pojave povremenih glavobolja, vrtoglavica i zanošenja pri hodu upućen je neurologu u novembru 2015. godine, kada je kompjuterizovana tomografija (CT) ukazala na posteriorno supraventrikularno prisutne znakove hipoplazije parijetalnih režnjeva, sa posledičnim proširenjem ekstracerebralnih prostora, što odgovara fokalnim atrofijama. U parenhimu nije bilo patološki izmenjenih denziteta. Tada je neurološki i oftalmološki objektivni nalaz bio neupadljiv. Kriza svesti u julu 2016, koja se manifestovala epileptičnim napadom dovela je do hitne hospitalizacije. Tada je već izgubio u telesnoj težini, bio malaksao i subikteričan. Magnetna rezonanca glave tada ukazuje na dve ekspanzivne promene bifrontalno i treću malu, parijetalno desno, arahnoidalne ciste obostrano parijetalno i desno frontalno interhemisferično. (Slika 1)

Slika 1. Magnetna rezonanca glave



Eho abdomena vizualizuje lobuliranu jetru, heterogenu i steatoznu. U desnom režnju hipohogene promene prečnika do 12 mm. Duž hepatoduodenalnog ligamenta par slivenih hipohogenih limfonodusa ukupne veličine 26x16 mm. Oftalmološki nalaz na drugom oku uredan. Laboratorijske pretrage ukazuju na porast jetrenih enzima, alanin aminotransferaza (ALT) 133 IU/L, aspartat transaminaza (AST) 96 IU/L, alkalna fosfataza 181 U/L i ukupni bilirubin 46 $\mu\text{mol/l}$. Kompjuterizovana tomografija (CT) abdomena pokazala uvećanu, lobuliranu, nehomogenu jetru, gde se nakon aplikacije kontrasta izdvaja nehomogena, heterodenzna promena neoštih kontura, dimenzija 88 x 80 x 70 mm i još jedna promera 10x18 mm. Uvećani peripankreatični, hepatični, inferiorni dijafragmatični limfonodusi, najvećeg promera 24 mm. CT toraksa prikazuje u donjem posteriornom segmentu desnog plućnog krila hipodenznu promenu stelatnog oblika.

Slika 2. Kompjuterizovana tomografija abdomena



Onkološki konzilijum za melanom donosi odluku o sistemske hemoterapiji dakarabazinom (DTIC). Primio je četiri ciklusa hemoterapije. Sprovedena je takođe radiološka terapija Gama nožem, sa 22 Gy multiplim fokusiranim zračenjima, što je dobro podneo. U međuvremenu dolazi do pogoršanja njegovog zdravstvenog stanja. Palijativna nega je sprovedena u kućnim uslovima i podrazumevala je terapiju bola nesteroidnim antireumeticima i opioidnim analgeticima, oralno i transdermalno, hronične mučnine metoklopramidom, opstipacije laktulozom, dispneja već uključenim opioidnim preparatima i bronhodilatatorima, kao i psihološka podrška pacijentu i njegovoj porodici. Kako se stanje pogoršavalo i nije više mogao da se javlja svom izabranom lekaru, potrebni pregledi i sprovođenje terapije obavljali su se preko Službe kućne nege. Pacijent letalno završava u januaru 2017. god.

Diskusija

Malignitet je genetska bolest okarakterisana genomskom nestabilnošću i progresivnom akumulacijom genskih abnormalnosti i mutacija. Brojna su istraživanja

na genskom i molekularnom nivou, brojna su i saznanja, ali se još uvek ne može delovati preventivno i terapijski na melanom [1]. Autozomno dominantni nasledni sindrom karcinoma kod nekih pacijenata je opisan mutacijom tumorsupresorskog BAP1 proteina [1, 21]. Oni imaju višu incidencu uvealnih melanoma, melanoma kože, mezotelioma, meningeoma, adenokarcinoma pluća i mnogih drugih tipova tumora [21]. Kodon K209 je najčešći mutirani kodon za GNAK i GNA11, i ova dva gena pronađena su mutirana u približno 80–90% uvealnih melanoma [22].

Prognoza melanoma horoidee zavisi od ćelijskog tipa tumorskih ćelija. Epiteloidne ćelije daju lošiju prognozu u odnosu na vretenaste ćelije tipa A ili B. Na lošiju prognozu ukazuje i visok mitotski indeks, postojanje vaskularnih petlji, lokalizacija na prednjoj uvei ili uz papilu vidnog živca i prisustvo transskleralnog prodora [1]. Iako je prognoza i malog melanoma neizvesna, pokazano je da učestalost pojave metastaza statistički značajno raste s porastom dimenzija tumora u vreme primarnog lečenja tumora [23]. Procenjena učestalost metastaza na petogodišnjem nivou je 13% za tumore prečnika baze do 16 mm i debljine do 8 mm, a čak 43% za tumore prečnika baze preko 16 mm [23]. Kako je suštinski jedini prognostički parameter na koji za sada možemo donekle uticati veličina tumora od ogromne je važnosti da se melanoma horoidee što ranije prepozna i sprovede odgovarajuće lečenje. Smrtnost je najveća u prvih 5 godina od dijagnostikovanja bolesti, u tom periodu umre čak 62% svih koji umru od melanoma uvee [15].

Premda se pristup terapiji promenio od enukleacije oka ka više konzervirajućim terapijskim opcijama tokom poslednjih 20 godina, petogodišnje preživljavanje je na istom nivou. Melanom uvee ima visoku tendenciju ka metastaziranju dajući visoku stopu smrtnosti [24]. Razvoj metastaza, koji se obično prati duže od 5 godina nakon tretmana malignog tumora, ide do 50%. Oko 80% obolelih pacijenata podlegne bolesti unutar jedne godine [18]. Za one pacijente koji su razvili metastatsku bolest, još uvek ne postoji odobren standard za njihovo lečenje [25]. Studije ukazuju na to da je uvealni melanom, koji je predodređen da razvije metastaze, to već i učinio kroz udaljenje neočigledne mikrometastaze pre nego što je pacijent dobio prve simptome i javio se oftalmologu [26]. Stoga oftalmološki onkolog verovatno postiže samo lokalnu kontrolu u većini slučajeva, dok na razvoj sistemske bolesti ne može da utiče. U nekim slučajevima se jave kasne metastaze. Letalitet melanoma srednje očne ovojnice je 10% do 40% nakon 5 godina i 40% do 60% nakon 15 godina. Dve do tri godine nakon dijagnoze i terapije metastaze dostižu svoj maksimum, ali se mogu pojaviti i 40 godina nakon enukleacije. Melanom horoidee tipično metastazira u jetru, koja je zahvaćena u 90% slučajeva [26]. Retko nađemo metastaze na plućima, kostima, koži, mozgu, supkutano ili bilo kom drugom organu. Najveći broj metastaza se ispolji u prve 2 do 4 godine od postavljanja dijagnoze, međutim, za melanom horoidee je karakteristično da se metastaze mogu ispoljiti i mnogo godina kasnije.

U našem opisanom slučaju metastaze su se javile na jetri, mozgu i plućima, i to deset godina nakon pojave primarnog tumora. Smrtnost obolelih sa metastazama je 80% godinu dana i 92 % dve godine po registrovanju metastaza [23]. Obolele od melanoma horoidee treba redovno kontrolisati, kako lokalno tako i sistemski, a nema vremenskog perioda posle koga se pacijent može smatrati izlečenim. Sistemske kontrole koje treba da obuhvate ultrazvučni pregled abdomena i hepatogram treba sprovesti na šest meseci tokom prvih pet godina, a kasnije jedanput godišnje. Ukoliko se registruje pojava metastaza pacijenta treba uputiti na Konzilijum za melanom koji će odlučiti o daljem tretmanu.

Zaključak

Bolesnik sa melanomom horoidee se najčešće javlja oftalmologu kad primeti prve smetnje sa oštrinom vida, što je dosta kasno za primenu manje radikalne vrste lečenja bolesti, te se često mora izvršiti enukleacija oka. Dugoročna prognoza obolelih je loša sa smrtnim ishodom u više od 50% slučajeva i određena je kliničkim, histopatološkim i citogenetskim markerima. Poboljšana prognoza rizičnih pacijenata za metastatsku bolest omogućila bi blagovremenu adjuvantnu terapiju. Trenutno, najefikasniji pristup izbegavanju loše prognoze je otkrivanje tumora u početnim fazama. Kada se već razvije metastatska bolest, palijativno lečenje uključuje terapiju bola, tretman mučnine, opstipacije, dispneje, probleme sa pokretljivošću, snom i anksioznošću, kao i socijalnu, psihološku i emotivno-duhovnu podršku obolelom i porodici.

Literatura

1. Radna grupa za nacionalni vodič za melanom Ministarstva zdravlja: Melanom, prevencija, dijagnostika i lečenje, Beograd. 2014.
2. Shields CL, Kels JG, Shields JA. Melanoma of the eye: revealing hidden secrets, one at a time. *Clin Dermatol* 2015;33(2):183–96.
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: 1363–72.
4. Damato EM, Damato BE. Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2,384 patients. *Ophthalmology* 2012; 119: 1582–89.
5. Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye (Lond)*. 2017; 31(2): 241–257.
6. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology* 2011; 118: 1881–85.
7. Shields CL, Kaliki S, Livesey M, et al. Association of ocular and oculodermal melanocytosis with the rate of uveal melanoma metastasis: analysis of 7872 consecutive eyes. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131: 993–1003.

8. Weis E, Shah CP, Lajous M, et al. The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta-analysis. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 54–60.
9. Abdel-Rahman MH, Pilarski R, Cebulla CM, et al. Germline BAP1 mutation predisposes to uveal melanoma, lung adenocarcinoma, meningioma, and other cancers. *J Med Genet* 2011; 48: 856–59.
10. Harbour JW, Onken MD, Roberson ED, et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science* 2010; 330: 1410–13.
11. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 2191–99.
12. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 989–98.
13. Damato B, Dopierala JA, Coupland SE. Genotypic profiling of 452 choroidal melanomas with multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 6083–92.
14. Höglund M, Gisselsson D, Hansen GB, et al. Dissecting karyotypic patterns in malignant melanomas: temporal clustering of losses and gains in melanoma karyotypic evolution. *Int J Cancer* 2004; 108: 57–65.
15. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 4651–59.
16. Triozzi PL, Singh AD. Adjuvant therapy of uveal melanoma: current status. *Ocul Oncol Pathol* 2015; 1: 54–62.
17. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1684–93.
18. Augsburger JJ, Corrêa ZM, Shaikh AH. Effectiveness of treatments for metastatic uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 119–27.
19. Postow MA, Kuk D, Bogatch K, et al. Assessment of overall survival from time of metastases in mucosal, uveal, and cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl): Abstract 9074.
20. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report no. 15. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 670–76.
21. Martorano LM, Winkelmann RR, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH, Campbell SM. Ocular melanoma and the BAP1 hereditary cancer syndrome: implications for the dermatologist. *Int J Dermatol* 2014; 53: 657–63.
22. Staby KM, Gravdal KG, Mørk SJ, Heegaard S, Vintermyr OK, Krohn J. Prognostic impact of chromosomal aberrations and GNAQ, GNA11 and BAP1 mutations in uveal melanoma. *Acta Ophthalmologica*. 2018; 96(1): 31–38.
23. COMS report no 26: Development of Metastatic disease after enrollement in the COMs trails for treatment of choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 1639-43.
24. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: Trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology* 2011; 118: 1881–85.

25. Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T, et al. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol* 2017; 101: 38–44.
26. Grossniklaus HE, Zhang Q, You S, McCarthy C, Heegaard S, Coupland SE. Metastatic Ocular Melanoma to the Liver Exhibits Infiltrative and Nodular Growth Patterns. *Hum Pathol*. 2016; 57: 165–75.