

14. Okulære melanomer

Steffen Heegaard, Inge Marie Svane

Ansvarlig: Steffen Heegaard. Opdateret: 18-03-2012

Der findes overordnet 2 forskellige former for melanomer i øjenregionen: de intraokulære og de ekstraokulære. Af disse er de uveale melanomer de hyppigste med en incidens på 5-7 per million per år.[1] 90 % af de uveale melanomer opstår i chorioidea, 7 % i corpus ciliare og 3 % i iris.[2]

I Danmark diagnosticeres ca. 75 tilfælde om året.[1] Den højeste incidens af intraokulære melanomer er hos 55-årige. 1 % debuterer hos patienter under 20 år.[1] Conjunctivale melanomer er mindre hyppige med en incidens på kun 0,3 per million.[3] Orbitale melanomer er endnu sjældnere. Sekundære metastaserende melanomer til øjenregionen er ligeledes meget sjældne.

14.1. Uveale melanomer

Symptomer på et melanom afhænger primært af lokaliseringen i øjet. Hvis tumor sidder i iris har patienten typisk selv bemærket en ændring i irisvævet, når patienten kigger sig i spejlet. Melanomer lokaliseret til chorioidea/corpus ciliare kan medføre synstab eller synsfeltsdefekt eller kan være en tilfældig opdagelse ved øjenundersøgelse.

Kliniske fund: Ved melanom lokaliseret til iris ses en let eleveret, pigmenteret, ofte velafgrænset tumor i 90 % af tilfældene og hos de resterende 10 % voksende diffust eller langs irisroden. Ved melanom i chorioidea/corpus ciliare ses en pigmenteret, nodulær tumordannelse typisk med en kraveknapskonfiguration. Rundt om tumor forekommer nethindeløsning.

14.1.1. Behandling af iris melanomer

Behandling iværksættes generelt før tumor vokser ind i corpus ciliare.[4] I disse tilfælde vil primærbehandling bestå af en kirurgisk resektion eventuelt suppleret med ruthenium plaque terapi. Kun i særlige tilfælde f.eks. ved hurtig vækst eller store tumorer vil man foretage enuklering af øjet. Iris melanomer metastaser aldrig.[4]

14.1.2. Behandling af chorioidale - og corpus ciliare melanomer

Tumor biopsi kan foretages, dels for at stille diagnosen i tvivlstilfælde, dels for at undersøge den cytogenetiske profil (kromosom 1, 3, 6, 8), som er en vigtig prognostisk indikator.[5]

Behandlingen har ændret sig siden 1980'erne, hvor enuklering var den foretrukne behandling.

Nu foretages øjenbevarende behandling med ruthenium-plaque strålebehandling. Denne kan suppleres med transpupillær termoterapi eller lokal tumor resektion.[6, 7]

Valg af behandling afhænger af tumorstørrelse, lokalisering, vækst, synsstyrke, øjentryk, patient alder samt øjenstatus på det andet øje.[2, 3, 7]

14.1.3. Prognosen for behandlede uveale melanomer

De prognostiske faktorer for eventuel metastasering er tumorstørrelse, corpus ciliare involvering, celletype, histopatologiske tumor karakteristika, HLA klasse, kromosom status samt tumor recidiv.[3, 5, 7]

Metastaser fra uveale melanomer findes helt overvejende i leveren og levermetastaser er dødsårsagen i 50 % af tilfældene efter 5 år.[2]

For iris melanomer udelukkende lokaliseret til iris er overlevelsen 100 %.[8]

For de chorioideale melanomer kan man i dag opnå lokal tumorkontrol i 90 % samt generelt bevare noget syn.[2] Ruthenium plaquebehandling af medium-størrelse tumorer har samme overlevelse som enuklering.[2, 6, 7] Tilsvarende for store tumorer, er der ved enuklering samme overlevelse som ved de øjenbevarende terapiformer.[2, 3, 6] Overlevelsen har således desværre ikke ændret sig de sidste 25 år, hvilket formentlig skyldes, at man ikke kan forebygge eller behandle metastaserne.

14.2. Conjunctivale melanomer

Conjunctivale melanomer ses hyppigst hos midaldrende til ældre, lyshårede personer. Melanomer ses oftest på den bulbære conjunctiva og er enten diffuse eller nodulære.[9, 10] Sjældent foretages sentinel node biopsi af den regionale lymfeknude. Biopsi af tumor må ikke foretages, da det øger recidiv raten.[10]

Behandlingen er generelt øjenbevarende og er primær kirurgisk, benyttende 5 mm resektionsrande (hvis muligt) suppleret med kryoterapi og eventuelt suppleret med mucosa transplantation.[11] Ved eksplosiv tumorvækst og manglende tumorkontrol kan man blive nødt til at fjerne øjet.

14.2.1. Prognosen for behandlede conjunctivale melanomer

Prognostiske faktorer er tumorlokalisering, udbredning, celletype, histologisk karakteristika samt tumor recidiv. Conjunctival resektion, hvor man anvender vide resektionsrande, alkohol på cornea samt kryoterapi, har en recidiv rate på 50 % efter 10 år.[11, 12]

5 års overlevelsen er bedre end for de uveale melanomer og ligger på omkring 85 % efter radikal behandling.

14.3. Melanomer lokaliseret til orbita

Orbitale melanomer findes som primære og sekundære melanomer. De primære melanomer er meget sjældne og ses sammen med melanosis oculi. De sekundære melanomer ses oftere og hyppigst efter

gennemvækst at et uvealt melanom til øjenhulen. Prognosen er meget dårlig og behandlingen består af orbital exenteration for at få kontrol med tumor.

14.4. Metastatisk okulært melanom

Op mod halvdelen af okulære melanomer vil metastasere indenfor 10 år, oftest i form af levermetastaser.[2] Adskillige behandlingsregimer har været forsøgt, specielt med kemoterapi og immunterapi, men der foreligger ingen evidens for forbedring af overlevelsen. Til patienter med dissemineret okulært melanom i god almen tilstand kan pallierende kemoterapi med temozolomid overvejes som 1. linie behandling og ipilimumab som 2. liniebehandling. Braf-mutation er kun ganske sjældent forekommende ved okulært melanom (<1 %) og derfor ikke behandlingsrelevant.[13]

Tabel 14.1a Evidens for chorioidale melanomer	Evidensniveau	Referencer
De fleste chorioidale pigmenterede læsioner er benigne og kræver ikke specifik behandling med mindre, der er dokumenteret vækst	III	5
Ruthenium plaquebehandling af medium-størrelse tumorer har samme overlevelse som enuklering med lokal tumor kontrol i 95 %	II	2,6,7,
Enuklering af øjet har samme overlevelse som øjenbevarende terapiformer, når det gælder store tumorer	II	2,3,6,

Tabel 14.1b Anbefaling for behandling af chorioidale melanomer	Anbefalingsgrad
Periodisk observation af benigne chorioidale nævi eller små pigmenterede læsioner med lav eller "indeterminate" risiko for udvikling af malignitet	B
Ruthenium plaque behandling, som primær behandling af de fleste små eller medium-størrelse chorioidale - og corpus ciliare melanomer	B
Enuklering anbefales ved store tumorer samt tumorer, der invaderer nervus opticus	B

Tabel 14.2a Evidens for conjunctivale melanomer	Evidensniveau	Referencer
Conjunctival resektion benyttende vide resektionsrande og corneal epitheliectomi med alkohol giver lokal tumor kontrol, med en 50 % recidiv rate efter 10 år	IV	12
Peroperativ kryoterapi appliceret på resektionsrandene reducerer recidivraten	IV	11
Orbital exenteration giver ikke bedring i prognose, metastase hyppighed eller tumor relateret død i forhold til lokal resektion af tumor	IV	12
Lokal strålebehandling giver dårligere tumorkontrol end kirurgi af conjunctivale melanomer. Plaque brachyterapi kan benyttes som adjuverende terapi og ved recidiver	IV	14

Tabel 14.2b Anbefaling for behandling af conjunctivale melanomer	Anbefalingsgrad
Conjunctival resektion er den primære behandling af conjunktivale melanomer	C
Kryoterapi af resektionsrande lige efter tumor resektion	C
Orbital resektion benyttes kun som palliation ved smertefulde, kosmetisk skæmmende tumorer. Øjenlågene bevares så vidt muligt.	C
Lokal strålebehandling benyttes kun, hvis lokal resektion er kontraindiceret og ved visse recidiver.	C

Reference List

1. Isager P, Osterlind A, Engholm G, Heegaard S, Lindegaard J, Overgaard J *et al.* Uveal and conjunctival malignant melanoma in Denmark, 1943-97: incidence and validation study. *Ophthalmic Epidemiol* 2005; **12**(4): 223-232.
2. Damato B. Treatment of primary intraocular melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; **6**(4): 493-506.
3. Char DH. Ocular melanoma. *Surg Clin North Am* 2003; **83**(2): 253-74, vii.
4. Jensen OA. Malignant melanoma of the iris. A 25-year analysis of Danish cases. *Eur J Ophthalmol* 1993; **3**(4): 181-188.
5. Damato B, Duke C, Coupland SE, Hiscott P, Smith PA, Campbell I *et al.* Cytogenetics of uveal melanoma: a 7-year clinical experience. *Ophthalmology* 2007; **114**(10): 1925-1931.
6. Shields CL, Shields JA. Recent developments in the management of choroidal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2004; **15**(3): 244-251.
7. Bell DJ, Wilson MW. Choroidal melanoma: natural history and management options. *Cancer Control* 2004; **11**(5): 296-303.
8. Conway RM, Chua WC, Qureshi C, Billson FA. Primary iris melanoma: diagnostic features and outcome of conservative surgical treatment. *Br J Ophthalmol* 2001; **85**(7): 848-854.
9. Brownstein S. Malignant melanoma of the conjunctiva. *Cancer Control* 2004; **11**(5): 310-316.
10. Seregard S. Conjunctival melanoma. *Surv Ophthalmol* 1998; **42**(4): 321-350.
11. Jakobiec FA, Brownstein S, Wilkinson RD, Katzin HM. Adjuvant cryotherapy for focal nodular melanoma of the conjunctiva. *Arch Ophthalmol* 1982; **100**(1): 115-118.
12. Paridaens AD, McCartney AC, Minassian DC, Hungerford JL. Orbital exenteration in 95 cases of primary conjunctival malignant melanoma. *Br J Ophthalmol* 1994; **78**(7): 520-528.
13. Malaponte G, Libra M, Gangemi P, Bevelacqua V, Mangano K, D'Amico F *et al.* Detection of BRAF gene mutation in primary choroidal melanoma tissue. *Cancer Biol Ther* 2006; **5**(2): 225-227.

14. Layton C, Glasson W. Clinical aspects of conjunctival melanoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002; **30**(2): 72-79.