

# Czy miejscowe leczenie czerniaka błony naczyniowej oka wpływa na przeżycie chorych?

BERTIL DAMATO

Ocular Oncology Service,  
Royal Liverpool  
University Hospital,  
Prescot St,  
Liverpool L7 8XP,  
Wielka Brytania

Adres do korespondencji:  
Professor B. Damato,  
Ocular Oncology Service,  
Royal Liverpool  
University Hospital,  
Prescot St,  
Liverpool L7 8XP, UK;  
e-mail: Bertil@  
Damato.co.uk

*British Journal of Cancer*  
(2010) 103, 285 – 290

## Wprowadzenie

Leczenie wewnątrzgałkowego czerniaka błony naczyniowej ma na celu wydłużenie czasu przeżycia, a jeśli to możliwe, także zachowanie gałki ocznej i użytecznego widzenia. U około 50% chorych mimo radykalnego leczenia pierwotnego ogniska czerniaka w gałce ocznej dochodzi do powstania przerzutów nowotworu i zgonu. Nie wiadomo, jaki wpływ na przeżycie chorych ma zastosowane u nich leczenie miejscowe, ponieważ te same dane na temat przeżycia pochodzące z opisów serii przypadków można różnie interpretować. Dlatego postępowanie terapeutyczne opiera się na doświadczeniu i w poszczególnych ośrodkach znacząco się różni. Należałoby przeprowadzić randomizowane badania porównujące wyniki leczenia z wynikami niepodjęcia leczenia chorych na bezobjawowe czerniaki. Budziłyby one jednak kontrowersje, ponadto byłyby trudne, kosztowne i prawdopodobnie nie przyniosłyby jednoznacznych wyników. Uniknięcie nieetycznego postępowania wymaga opracowania strategii działania w sytuacjach niepewnych.

## Słowa kluczowe

leczenie chirurgiczne, badania naukowe, badania kliniczne, onkologia, czerniak błony naczyniowej

**P**owszechnie uważa się, że podstawowym celem w leczeniu chorych na czerniaka błony naczyniowej jest zapobieganie powstawaniu przerzutów nowotworu z gałki ocznej do innych części ciała. Mimo pomyślnej eradykacji guza w gałce ocznej u około 50% wszystkich chorych dochodzi do powstania przerzutów, które niemal zawsze powodują zgon [1]. Autor omawia różne koncepcje usiłujące wyjaśnić wpływ leczenia chorych na czerniaka błony naczyniowej na przeżycie. Uważa się, że doświadczenie zdobyte w postępowaniu z chorymi na ten nowotwór może okazać się przydatne w innych dziedzinach chirurgii onkologicznej.

## Czerniak błony naczyniowej

### Epidemiologia

Zachorowalność na czerniaka błony naczyniowej wśród osób rasy kaukaskiej wynosi rocznie od 2 do 8 na mi-

lion osób w populacji. Okulista pracujący w środowisku takich osób rzadko ma do czynienia z nowym zachorowaniem na ten nowotwór. Mediana wieku zgłaszających się chorych wynosi 60 lat. Nowotwór występuje równie często u kobiet i u mężczyzn. Jest częstszy u osób z jasną karnacją skóry i niebieskimi lub szarymi tęczówkami. Nie wyjaśniono dotąd znaczenia ekspozycji na promieniowanie słoneczne.

Ponad 90% czerniaków błony naczyniowej rozwija się w naczyniówce, powodując odwarstwienie znajdującej się ponad guzem siatkówki. U pozostałych chorych ogniska nowotworu ograniczają się do tęczówki i ciała rzęskowego. Przejawiają one skłonność do wywoływania zaćmy i jaskry. Większość chorych zgłasza się zatem do lekarza z powodu pogorszenia ostrości wzroku lub ubytków w polu widzenia. Zaawansowany czerniak może prowadzić do rozwoju stanów zapalnych i dolegliwości bólowych oka. W każdym stadium zaawansowania choroby może dojść do naciekania struktur zewnątrzgałkowych i oczodołu.

### Wykrywanie czerniaka błony naczyniowej

W chwili ustalenia rozpoznania u około 30% chorych Brytyjczyków nie występują żadne objawy nowotworu, który jest wykrywany w trakcie rutynowych badań kontrolnych. Natomiast około 20% chorych z objawami podaje, że nowotworu nie rozpoznano w trakcie pierwszego badania [2]. Wyniki badań pochodzących z Finlandii i Stanów Zjednoczonych są podobne [3,4]. Ponadto z powodu ograniczeń administracyjnych i błędów diagnostycznych wielu chorych zbyt późno otrzymuje skierowanie do specjalisty.

### Leczenie miejscowe czerniaka błony naczyniowej

Leczenie miejscowe chorych na czerniaka błony naczyniowej uznaje się za radykalne, jeśli polega na wyluszczeniu (tj. usunięciu) gałki ocznej, zaś za zachowawcze, gdy dąży się do zachowania użytecznego widzenia i samej gałki ocznej [5].

W większości ośrodków leczenie zachowawcze pierwszej linii polega na zastosowaniu brachyterapii. Promieniowanie jest uwalniane z aplikatorów w kształcie płytek zawierających promieniotwórczy izotop jodu 125 lub rutenu 106, które emitują odpowiednio promieniowanie gamma lub beta. Płytki te naszywa się na twardówkę nad podstawą guza i usuwa kilka dni później, gdy ognisko nowotworu otrzyma wymaganą dawkę promieniowania wynoszącą co najmniej 80 Gy. Coraz powszechniej są dostępne urządzenia do radioterapii protonowej. W niektórych ośrodkach metodę tę wykorzystuje się w leczeniu wszystkich chorych, w innych zaś zachowuje tylko dla chorych, u których nowotwór zostaje uznany za nienadający się do brachyterapii. Jeśli radioterapia protonowa jest niedostępna, coraz częściej stosuje się radioterapię stereotaktyczną.

U wielu chorych po zastosowaniu radioterapii powstają przesięki, które prowadzą do utraty widzenia wskutek obrzęku płamki lub odwarstwienia siatkówki. Jeśli odwarstwienie to jest rozległe, dochodzi do neowaskularyzacji tęczówki i rozwoju jaskry, której towarzyszą dolegliwości bólowe (tzw. zespół toksycznego guza). Powikłania te leczy się iniekcjami dożylnymi kortykosteroidów lub preparatów anty-VEGF, fototerapią (laseroterapią) napromienianego guza lub chirurgicznym usunięciem masy nowotworu.

Małe czerniaki tęczówki i ciała rzęskowego powszechnie usuwa się en bloc (tj. wykonuje irydektomię, irydo-cyklektomię, cyklektomię), natomiast niewielu chirurgów stosuje tę metodę (tj. choroidektomię, cyklochoroidekto-

mię) u chorych z dużymi guzami ciała rzęskowego i naczyniówki. Powodem są trudności techniczne zabiegu, a także konieczność przeprowadzenia go w znieczuleniu ogólnym i głębokiej hipotensji.

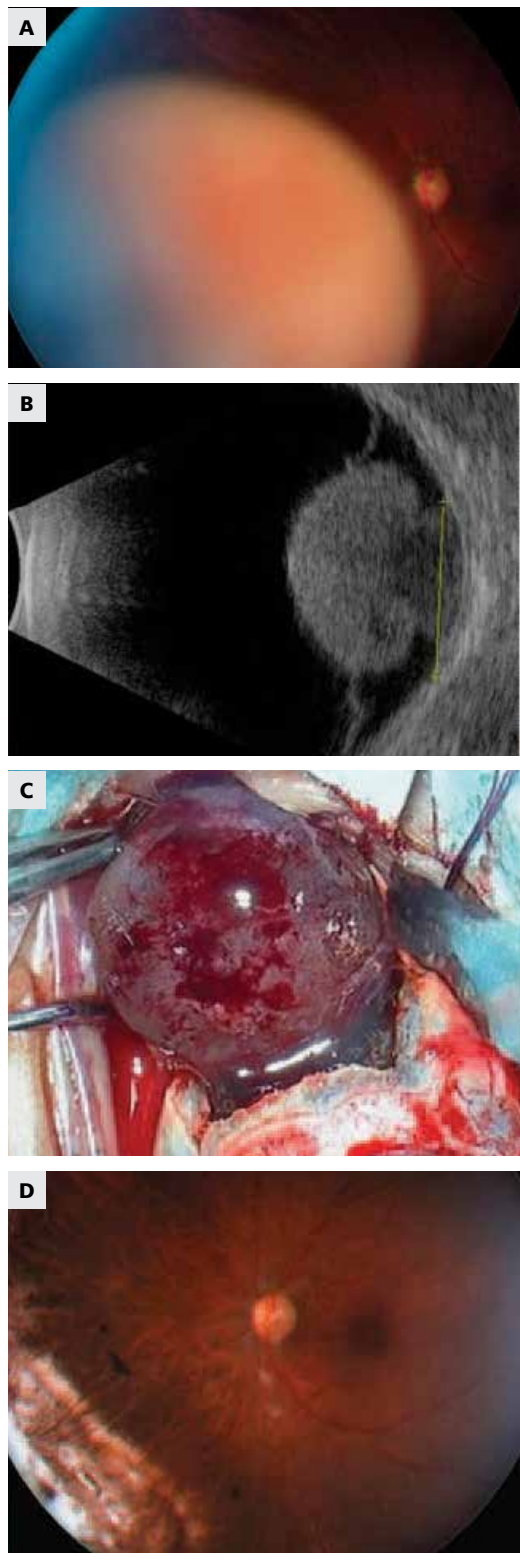
Czerniaka naczyniówki można też usunąć metodą endoresekcji. Polega ona na wycięciu ogniska nowotworu fragment po fragmencie nożem witrektomijnym, przeprowadzonym przez siatkówkę, którą następnie przytwierdza się do podłoża za pomocą koagulacji laserem. Operacja ta budzi wiele kontrowersji, jeśli jej wykonanie nie jest poprzedzone radioterapią, można się bowiem obawiać rozsiwu komórek nowotworowych w obrębie gałki ocznej oraz rozsiwu uogólnionego.

Chorych z drobnymi ogniskami ubarwionych czerniaków naczyniówki można leczyć metodą termoterapii przezrzenicznej. Polega ona na wywołaniu w tkance nowotworu hipertermii trwającej 60 s. W tym celu wykorzystuje się wiązkę lasera działającego w zakresie podczerwieni. Przydatność terapii fotodynamicznej nadal jest oceniana w badaniach, metoda wydaje się jednak skuteczna u niektórych chorych z małymi amelanotycznymi czerniakami.

Coraz częściej stosuje się leczenie skojarzone, np. resekcję nowotworu z radioterapią adiuwantową lub neoadiuwantową albo radioterapię połączoną z fototerapią (laseroterapią).

W praktyce klinicznej duże znamiona barwnikowe trudno odróżnić od małych czerniaków. U chorych ze zmianami podejrzanymi lub tzw. guzami melanocytarnymi o nieokreślonym potencjale złośliwości przyjęto pozostawienie ich do obserwacji do czasu udokumentowania ich wzrostu w kolejnych badaniach dna oka lub w badaniach ultrasonograficznych.

Uzyskanie takich wyników, jak zachowanie gałki ocznej, zachowanie widzenia i miejscowe wyleczenie, zależy głównie od rozmiarów ogniska nowotworu, jego odległości od tarczy nerwu wzrokowego lub dołka, rozległości naciekania ciała rzęskowego lub kąta przesączania, występowania lub braku rozsiwu komórek nowotworowych poza gałką oczną oraz współistnienia innych chorób oczu, np. jaskry lub zaćmy (ryc. 1). W ośrodkach specjalistycznych próbę zachowania gałki ocznej podejmuje się u około 60-70% chorych i u około 90% z nich jest ona uwieczniona sukcesem [6]. Według aktualnych danych statystycznych częstość występowania miejscowych nawrotów waha się od niespełna 5% po zastosowaniu brachyterapii z użyciem płytek lub radioterapii protonowej, do 10-15% po fototerapii (laseroterapii), a zwłaszcza po choroidektomii przez twardówkową. Jeśli tylko nowotwór nie sięga zbyt blisko tarczy nerwu wzrokowego lub dołka, u większości chorych udaje się zachować pewien stopień użytecznego widzenia.



**Rycina 1.**

(A) 44-letni chory skierowany z powodu czerniaka naczyniówki umiejscowionego w kwadrancie nosowo-dolnym lewego oka, z ostrością wzroku 6/7,5 (0,8). (B) W badaniu ultrasonograficznym uwidoczniono guz w kształcie grzyba o średnicy podstawy 15,3 mm i grubości 11,2 mm. (C) W znieczuleniu ogólnym przebiegającym z ogólną hipotensją wykonano miejscową przetwardówkową resekcję czerniaka wraz z adiuwantową brachyterapią z użyciem płytki zawierającej izotop rutenu. (D) Po pół roku od operacji ostrość wzroku wyniosła 6/9,5 (0,63). Usunięty czerniak miał charakter wrzecionowatokomórkowy i w badaniach z wykorzystaniem multipleksowej amplifikacji sond zależnej od ligacji nie wykazywał monosomii chromosomu 3. Wyniki tych badań wskazują na minimalne ryzyko wystąpienia przerzutów, co sprawia, że spodziewana długość życia chorego będzie prawidłowa.

Metody leczenia miejscowego stosowane w różnych ośrodkach znacząco różnią się, nie tylko z powodu różnic w doświadczeniu i dostępności aparatury, lecz również odmiennych racjonalnych przesłanek leżących u podstaw decydowania o leczeniu, uzależnionych od przekonań o jego wpływie na przeżycie chorych. Właśnie dlatego przeprowadzono zaledwie kilka randomizowanych badań z grupą kontrolną, porównujących różne metody leczenia, a większość dowodów naukowych pochodzi z doniesień opisujących serie przypadków.

## Nowotwór z przerzutami

Rozsiew czerniaka błony naczyniowej następuje drogą krwi. U około 90% chorych z przerzutami stwierdza się zajęcie wątroby, rzadziej przerzuty pojawiają się w płucach, skórze, kościach lub mózgu. Chory umiera zwykle w ciągu roku wśród objawów uogólnionego nowotworu [7]. Leczenie polegające na podaniu chemioterapii układowo lub do tętnicy wątrobowej albo na częściowym usunięciu wątroby rzadko przyczynia się do wydłużenia czasu przeżycia [8].

Kontrowersje budzi zagadnienie, czy wykonywać badania przesiewowe w poszukiwaniu przerzutów, a jeśli tak, u których chorych i jak długo. Do przeprowadzenia takich badań wykorzystuje się różne metody. Są wśród nich badania krwi oraz badania obrazowe, takie jak ultrasonografia, rezonans magnetyczny lub pozytonowa tomografia emisyjna.

Ponieważ u wielu chorych jeszcze przed ustaleniem rozpoznania czerniaka i rozpoczęciem leczenia występują

mikroprzerzuty, badano przydatność rozmaitych metod adiuwantowego leczenia układowego u chorych obciążonych dużym ryzykiem. Nie udowodniono wydłużenia czasu przeżycia dzięki takiemu postępowaniu, choć w jednym z badań stwierdzono taką nieznamienną tendencję [9,10].

## Oszacowanie rokowania dotyczącego przeżycia

Podobnie jak w przypadku innych nowotworów, ocena prawdopodobieństwa przeżycia pozwala uspokoić chorych dobrze rokujących informacją o korzystnym spodziewanym czasie życia, natomiast u chorych obciążonych dużym ryzykiem pozwala skupić się na podjęciu określonych działań. Przewidywanie rokowania umożliwia też wykluczenie chorych obciążonych niewielkim ryzykiem powstania przerzutów z udziału w badaniach oceniających wpływ leczenia miejscowego lub układowego na przeżycie, co zwiększa szanse na wykrycie wszelkich znamienności statystycznych w wynikach badań.

Najważniejszymi czynnikami ryzyka wystąpienia przerzutów czerniaka błony naczyniowej są: 1) średnica podstawy guza, 2) zajęcie ciała rzęskowego przez guz, 3) naciek zewnątrzgałkowy, 4) wykrycie komórek nabłonkowatych w badaniach cytomorfologicznych, 5) duży indeks mitotyczny, 6) występowanie wzorów macierzy zewnątrzkomórkowej o charakterze zamkniętych pętli, 7) gęsta sieć mikronaczyń, 8) monosomia chromosomu 3, duplikacja długiego ramienia chromosomu 8q oraz brak duplikacji krótkiego ramienia chromosomu 6p, a także 9) ekspresja genów klasy 2 [11-15].

W badaniach oceniających przeżycie rokowanie szacowano na podstawie cech klinicznych, zwłaszcza wymiarach największej średnicy podstawy czerniaka. Stwierdzono jednak, że czas przeżycia chorych na nowotwory o tych samych wymiarach różni się znamienne statystycznie i zależy od cech histologicznych oraz genetycznych nowotworu [15]. Dlatego autor niniejszego artykułu opracował wraz z zespołem dostępne na stronie internetowej sieci neuronalne, służące obliczaniu krzywych przeżycia poszczególnych chorych na podstawie klinicznych, histologicznych i genetycznych czynników przepowiadających, z uwzględnieniem płci i wieku ([www.ocularmelanomaonline.com](http://www.ocularmelanomaonline.com) [16]). Przeprowadzenie takiej analizy wieloczynnikowej zwiększa wiarygodność rokowniczą, co ma znaczenie dla każdego z chorych.

Postęp dokonany w chirurgii, metodach laboratoryjnych i statystycznych rozszerzył zakres prognozowania. Coraz więcej jest ośrodków, w których są prowadzone badania

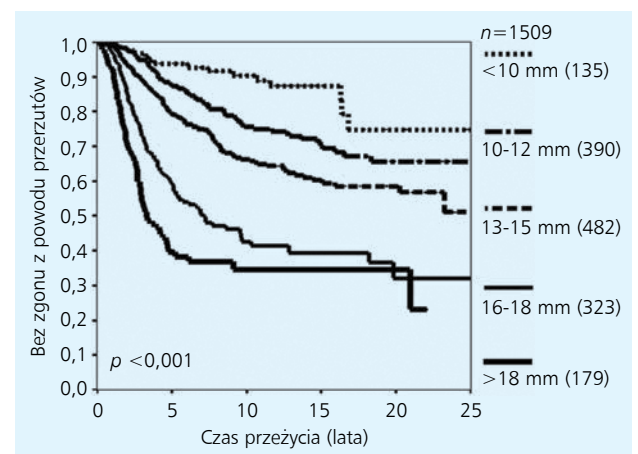
genetyczne chorych na czerniaka, nie tylko poddawanych wyłuszczeniu gałki ocznej lub wycięciu miejscowemu, lecz również po przebytej radioterapii lub fototerapii (laseroterapii). U takich chorych bezpośrednio przed lub po leczeniu można pobrać wycinki nowotworu drogą biopsji wykonanej przez twardówkę lub siatkówkę.

Ponieważ nie opracowano dotąd skutecznych metod leczenia chorych z przerzutami, opinie dotyczące zakresu przekazywanych choremu informacji o rokowaniu są różne. Pojawia się też pytanie o zasadność wykonywania biopsji w celu określenia rokowania.

## Wpływ leczenia miejscowego na przeżycie

### Hipoteza 1: wczesne wyłuszczenie gałki ocznej zapobiega zgonom z powodu przerzutów

Przez ponad sto lat chorych na czerniaka błony naczyniowej leczono radykalnie, wyłuszczać gałkę oczną w trybie pilnym, by zwiększyć ich szansę na przeżycie. Powszechnie przyjęto, że takie postępowanie skutecznie zapobiega powstawaniu przerzutów u wielu chorych, zwłaszcza jeśli operację wykonano wcześnie, a ognisko nowotworu było niewielkie. Słuszność tego poglądu potwierdzała silna korelacja między wielkością guza a umieralnością z powodu przerzutów nowotworowych (ryc. 2).



**Rycina 2.** Krzywe przeżycia Kaplana–Meiera ukazujące wskaźniki zgonów z powodu przerzutów czerniaka naczyniówki w zależności od średnicy jego podstawy.

W badaniu uczestniczyli jedynie ci chorzy zamieszkujący główną wyspę Wielkiej Brytanii, u których określono histologiczny typ nowotworu (z: Damato i Coupland, 2009).

### **Hipoteza 2: zachowawcze metody leczenia miejscowego są niebezpieczne**

Manschot, słynny holenderski patomorfolog, uznał radioterapię za niebezpieczną i zdecydowanie opowiadał się za wyluszczeniem gałki ocznej u wszystkich chorych. Swą opinię opierał na spostrzeżeniu, że w większości napromienianych czerniaków znajdowano żywotne komórki nowotworowe. W kilku nierandomizowanych badaniach nie wykazano jednak znamiennej statystycznie różnicy między wynikami leczenia zachowawczego a rezultatami operacji radykalnej. Przyjmuje się, że wybór leczenia zachowawczego jest etycznie uzasadniony, jeśli chory chce uniknąć okaleczających operacji lub upośledzenia wzroku i jest przygotowany na podjęcie ryzyka.

### **Hipoteza 3: leczenie miejscowe przyspiesza zgon z powodu przerzutów czerniaka**

W 1978 r. wybitny patomorfolog amerykański, Zimmerman, opublikował niezwykle wpływowy artykuł, w którym zasugerował, że wyluszczenie gałki ocznej (a w związku z tym także inne metody leczenia) przyspiesza zgon z powodu przerzutów czerniaka, przyczyniając się do rozszewienia komórek nowotworowych do układu krążenia [18]. Hipoteza ta opierała się głównie na spostrzeżeniu, że najczęściej zgonów następuje w drugim roku po operacji. Obawy o jatrogeny rozszew komórek nowotworowych doprowadziły do podjęcia wielu działań zapobiegawczych, takich jak napromienianie ogniska nowotworu przed wyluszczeniem gałki ocznej. Niektórzy w ogóle rezygnowali z leczenia do czasu, aż oko stawało się przyczyną dolegliwości bólowych.

### **Hipoteza 4: brachyterapia i wyluszczenie gałki ocznej są równie skuteczne**

W celu wyjaśnienia kontrowersji zgromadzonych wokół hipotez Zimmermana i Manschota rozpoczęto duże randomizowane wieloośrodkowe badanie COMS (Collaborative Ocular Melanoma Study), w którym udział wzięło czterdzieści ośrodków z Ameryki Północnej. W jednym z ramion tego badania oceniano wpływ poprzedzającego wyluszczenie gałki ocznej napromieniania nowotworu wiązkami zewnętrznymi na przeżycie 1003 chorych z dużymi czerniakami błony naczyniowej [19]. Na podstawie uzyskanych wyników nie stwierdzono korzystnego wpływu takiego napromieniania na przeżycie. Uznano zatem hipotezę Zimmermana za błędną i przyjęto, że rozszew komórek nowotworowych podczas operacji wyluszczenia gałki ocznej nie przyspiesza zgonu chorego. Najbardziej przekonującym wyjaśnieniem maksymalnego zwiększenia liczby zgonów, obserwowanego w drugim roku po ope-

racji, była tendencja chorych do zgłaszania się do okulisty w chwili, gdy nowotwór osiąga średnicę 13 mm.

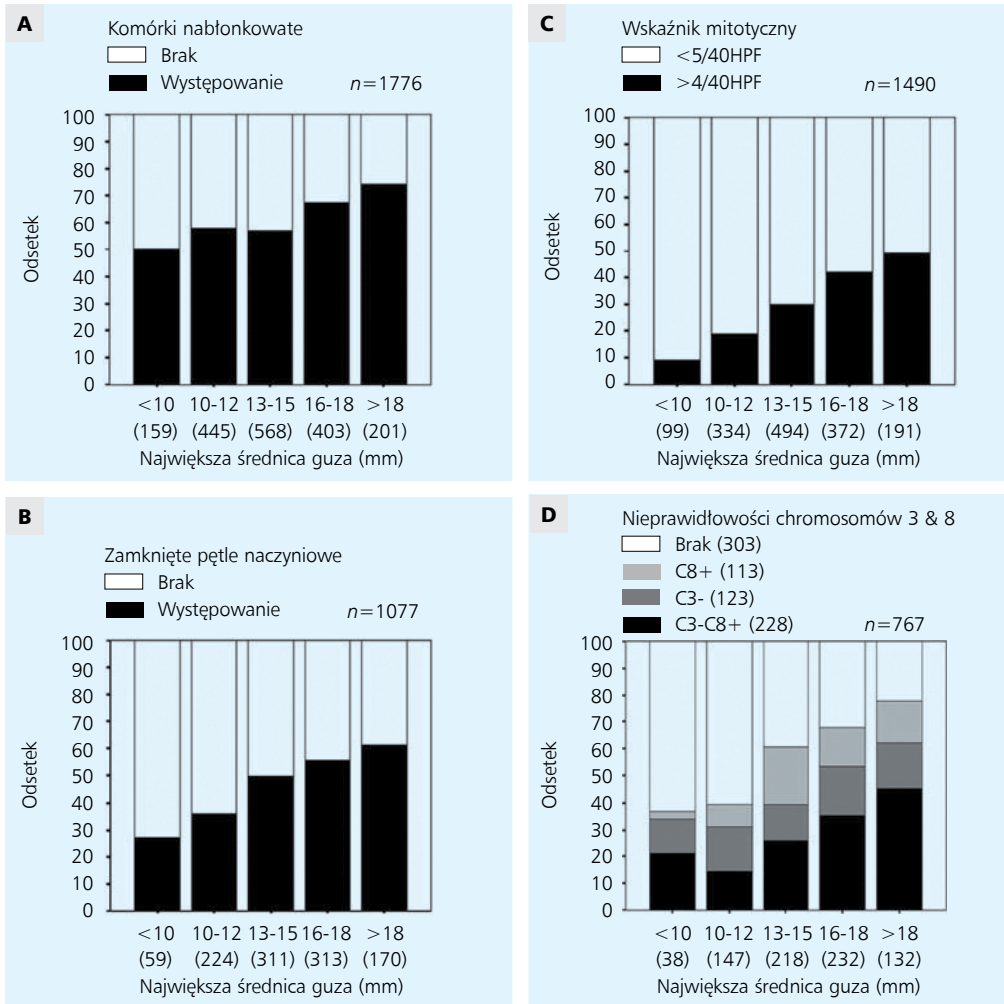
W innym ramieniu badania COMS, do którego włączono 1317 chorych na czerniaka średniej wielkości, porównywano przeżycie po brachyterapii z użyciem aplikatorów zawierających izotop jodu radioaktywnego z przeżyciem po wyluszczeniu gałki ocznej [20]. Nabór uczestników badania trwał dłużej niż oczekiwano, ponieważ wielu chorych nie zgadzało się na utratę gałki ocznej, jeśli była dostępna mniej okaleczająca metoda leczenia. Ostatecznie nie stwierdzono różnic w przeżyciu między chorymi poddawanymi radioterapii a chorymi operowanymi. Powszechnie przyjęto, że brachyterapia z użyciem aplikatorów, a także inne metody leczenia zachowawczego, są równie skuteczne jak wyluszczenie gałki ocznej.

### **Hipoteza 5: opóźnienie leczenia i niepowodzenie leczenia miejscowego zwiększają umieralność**

Straatsma i wsp. [21] porównali wyniki uzyskane u 43 nieleczonych chorych z wynikami uzyskanymi w historycznej grupie kontrolnej i dostrzegli tendencję w kierunku zwiększenia umieralności wśród chorych, u których nie podjęto leczenia natychmiast po ustaleniu rozpoznania. Taki rezultat mógł być jednak następstwem stronniczości doboru, ponieważ chorzy, u których leczenie odroczone, byli na ogół starsi. Gargoudas i wsp. [22] wykazali, że pojawieniu się miejscowej wznowy czerniaka po leczeniu zachowawczym towarzyszyła większa umieralność, co świadczy, że nawroty skracają czas przeżycia chorych. Inni autorzy zaprzeczali tej opinii, ponieważ ich zdaniem samo wystąpienie wznowy świadczy jedynie o większej złośliwości nowotworu.

### **Hipoteza 6: przeżycie jest zdeterminowane przez cechy genetyczne czerniaka, a nie przez wybraną metodę leczenia**

W latach 90. XX w. odkryto w obrębie czerniaka błony naczyniowej tendencję do rozwoju kilku nieprzypadkowych aberracji chromosomalnych, a zwłaszcza do utraty jednej kopii chromosomu 3 (monosomia 3) oraz duplikacji krótkiego ramienia chromosomu 6p i długiego ramienia chromosomu 8q. W 1996 r. Prescher i wsp. [11] stwierdzili, że z powodu przerzutów umierają wyłącznie chorzy na czerniaki błony naczyniowej z monosomią chromosomu 3. W późniejszych badaniach odkryto, że utrata jednej kopii chromosomu 3 i duplikacja krótkiego ramienia chromosomu 6p wzajemnie się wykluczają [23]. Pojawiła się koncepcja zakładająca występowanie dwóch różnych typów czerniaka błony naczyniowej: powodujących zgon



**Rycina 3. Częstość występowania czerniaka naczyniówki cechującego się: (A) komórkami nabłonkowatymi, (B) zamkniętymi pętlami naczyniowymi, (C) wysokim indeksem mitotycznym i (D) monosomią chromosomu 3.**

(Z: Damato i Coupland, 2009).

HPF – duże pole widzenia.

czerniaków z monosomią chromosomu 3 oraz niepowodujących zgonu czerniaków z disomią chromosomu 3, w których ponadto stwierdza się duplikację krótkiego ramienia chromosomu 6p [24]. Szacunkowa ocena czasu potrzebnego do podwojenia liczby komórek przerzutów czerniaka błony naczyniowej potwierdziła słuszność hipotezy, zgodnie z którą powodujące zgon czerniaki tworzą przerzuty już wówczas, gdy ich ognisko pierwotne jest bardzo niewielkie, na kilka lat przed rozpoznaniem nowotworu w gałce ocznej i rozpoczęciem leczenia [25]. Takie wnioski wzbudziły poważne wątpliwości co do skuteczności leczenia miejscowego i możliwości wydłużenia życia chorego. Zależność między wielkością nowotworu a większą śmiertelnością (ryc. 3) przypisano raczej częstszemu występowaniu monosomii chromosomu 3 w guzach o większych rozmiarach niż jakimkolwiek korzyst-

nemu efektowi działań terapeutycznych [15,26]. Czerniaki błony naczyniowej powiększają się zatem wówczas, gdy w ich komórkach dochodzi do utraty jednej kopii chromosomu 3 (monosomii 3), a nie odwrotnie, dlatego korelacja między wielkością guza a umieralnością z jego powodu odzwierciedla tempo wzrostu nowotworu.

Zwolennicy tej hipotezy argumentowali, że niezależnie od poprawności lub braku poprawności wniosków wysnutych z badania COMS nie dostarczyło ono informacji znamiennej statystycznie, ponieważ w badaniu uczestniczyło wielu chorych na czerniaki niepowodujące zgonu, przez co nie osiągnęło ono wymaganej mocy statystycznej. Zgodnie z takim rozumowaniem, w niektórych badaniach oceniających układowe leczenie adiuwantowe można byłoby wykazać statystycznie znamiennej korzyść wynikającą z zastosowanego leczenia, gdyby w celu wykluczenia uczestników

czyniowej trudno włączyć do badania wystarczająco wielu uczestników, zwłaszcza z nowotworami przebiegającymi bezobjawowo. Po trzeciej, pojawienie się objawów ocznych (takich jak powiększanie się guza lub dolegliwości) będzie wskazaniem do podjęcia leczenia, a to spowoduje utratę wielu danych. Po czwartej, nawet po wykonaniu biopsji sekwencyjnej trudno będzie określić, czy uzyskanie niejednoznacznych wyników będzie następstwem progresji nowotworu, czy jego wewnętrznej niejednorodności.

Dlatego jeszcze przez wiele lat przeprowadzenie badań randomizowanych będzie niemożliwe. Wydaje się natomiast, że zamiast całkowicie zrezygnować z badań klinicznych, należałoby preferować przeprowadzenie prospektywnych wieloosrodkowych badań kohortowych z udziałem odpowiednio dobranych chorych leczonych i nieleczonych. Sekwencyjne powtarzanie biopsji ognisk nowotworu, a następnie badania histopatologiczne i genetyczne uzyskanego materiału, mogłyby pozwolić na ustalenie, które z nieleczonych nowotworów powiększają się, a które nie. Prospektywne badania kohortowe powinny także określić, u ilu nieleczonych chorych ostatecznie trzeba podjąć jakąś formę działania i z jakiego powodu. Co ważne, badania te powinny wykazać, czy zwłoka w rozpoczynaniu leczenia powoduje jakiegokolwiek niekorzystne następstwa związane z umieralnością, utratą widzenia, możliwością zachowania gałki ocznej, stanem psychicznym chorych oraz kosztami leczenia.

### Rutynowa praktyka kliniczna

Tradycyjnie, lekarz musi uzyskać pisemną świadomą zgodę chorego na leczenie operacyjne, natomiast powstrzymanie się od leczenia nie wymaga takiej zgody. Z uwagi jednak na kontrowersje, jakie budzi niepodjęcie leczenia, rozsądne byłoby uzyskanie zgody chorego na odroczenie działań. Powinno to zapobiec oskarżeniom, gdyby nastąpił zgon chorego z powodu przerzutów lub inne niekorzystne zdarzenia.

Intuicyjnie chorzy żywią jednak przekonanie, że chirurgiczna resekcja nowotworu zwiększa szansę na przeżycie. Jeśli jednak nie uzyskano wystarczająco mocnych dowodów naukowych potwierdzających słuszność takiego poglądu, należy wyjaśnić to chorym, inaczej zgodę na leczenie trudno uznać za świadomą. Warto udokumentować taką rozmowę, zwłaszcza gdy możliwe jest uszkodzenie gałki ocznej podczas leczenia.

Co do samego postępowania, niewiele jest wytycznych ułatwiających decydowanie o leczeniu, gdy brakuje dowodów naukowych uzasadniających takie postępowanie. W praktyce klinicznej prawdopodobny jest wybór jednej z wielu możliwości. Autor stara się pomóc chorym wybrać takie postępowanie, które najlepiej spełnia ich życzenie

i odpowiada nastawieniu do podejmowania ryzyka. Może być to szczególnie trudne, nie rozstrzygnięto bowiem, czy obserwować zmianę, czy rozpocząć fototerapię (laseroterapię), radioterapię, endoresekcję guza czy wyluszczenie gałki ocznej, jak w przypadku małych, przytarczowych guzów melanocytarnych o nieokreślonym potencjale złośliwości. Chorzy otrzymują płytę z nagraniem rozmowy, by łatwiej było ją zapamiętać. Niektórzy są rozczarowani, ponieważ odbyli długą podróż w poszukiwaniu porady eksperta, a w zamian słyszą, że sami muszą rozstrzygnąć, jak postąpić z ich nowotworem.

### Podsumowanie

Ogromne problemy natury logistycznej i etycznej uniemożliwiają podjęcie randomizowanych badań klinicznych, mających na celu ocenę przeżycia w zależności od zastosowania lub niezastosowania leczenia chorych na czerniaka błony naczyniowej. Konieczne stało się zatem poleganie na wynikach uzyskiwanych w badaniach serii przypadków, co doprowadziło do konsternującej różnorodności hipotez. Z braku dowodów naukowych praktykujący lekarze oraz chorzy muszą polegać na własnej intuicji. Na przykład niektórzy uważają, że endoresekcja czerniaka naczyniówki jest niebezpieczna, jeśli nie zostanie poprzedzona napromienianiem tkanki nowotworu [30]. Być może wynika to z przekonania, że rozsiew komórek nowotworu ma charakter mechaniczny, a uraz spowodowany interwencją chirurgiczną przyczynia się do jego wystąpienia. Prawdopodobnie taki alegoryczny sposób myślenia stał się podstawą okaleczającej radykalnej mastektomii Halsteda. Raka piersi porównywano z chwastem o długich korzeniach, który należy usunąć doszczętnie, by osiągnąć jakąkolwiek skuteczność.

Niepewność dotycząca wpływu miejscowego leczenia na przeżycie ma implikacje etyczne, zwłaszcza dotyczące sposobu uzyskiwania świadomej zgody chorego na podjęcie leczenia.

Nadal trzeba się wiele nauczyć, jak najlepiej poradzić sobie z niepewnością dotyczącą wyników leczenia.

© 2010 Cancer Research UK. All rights reserved 0007-0920/10. Reprinted from British Journal of Cancer 2010;103:285-290 with permission of Cancer Research UK.

### Piśmiennictwo

- 1 Kujala E, Makitie T, Kivela T (2003) Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44:4651-4659.
- 2 Damato B (2001) Detection of uveal melanoma by optometrists in the United Kingdom. *Ophthalmic Physiol Opt* 21:268-271.

- 3 Eskelin S, Kivelä T (2002) Mode of presentation and time to treatment of uveal melanoma in Finland. *Br J Ophthalmol* 86:333–338.
- 4 Bove R, Char DH (2004) Nondiagnosed uveal melanomas. *Ophthalmology* 111:554–557.
- 5 Damato B (2006) Treatment of primary intraocular melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 6:493–506.
- 6 Damato B, Lecuona K (2004) Conservation of eyes with choroidal melanoma by a multimodality approach to treatment: an audit of 1632 patients. *Ophthalmology* 111:977–983.
- 7 Eskelin S, Pyrhönen S, Hahka-Kemppinen M, Tuomaala S, Kivelä T (2003) A prognostic model and staging for metastatic uveal melanoma. *Cancer* 97:465–475.
- 8 Augsburger JJ, Correa ZM, Shaikh AH (2009) Effectiveness of treatments for metastatic uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 148:119–127.
- 9 Desjardins L, Dorval T, Lévy C, Cojean I, Schlienger P, Salmon RJ, Validire P, Asselain B (1998) Randomised study on adjuvant therapy by DTIC in choroidal melanoma. *Ophthalmologie* 12:168–173.
- 10 Voelter V, Schalenbourg A, Pampallona S, Peters S, Halkic N, Denys A, Goitein G, Zografos L, Leyvraz S (2008) Adjuvant intra-arterial hepatic fotemustine for high-risk uveal melanoma patients. *Melanoma Res* 18:220–224.
- 11 Prescher G, Bornfeld N, Hirche H, Horsthemke B, Jöckel KH, Becher R (1996) Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet* 347:1222–1225.
- 12 White VA, Chambers JD, Courtright PD, Chang WY, Horsman DE (1998) Correlation of cytogenetic abnormalities with the outcome of patients with uveal melanoma. *Cancer* 83:354–359.
- 13 Onken MD, Worley LA, Ehlers JP, Harbour JW (2004) Gene expression profiling in uveal melanoma reveals two molecular classes and predicts metastatic death. *Cancer Res* 64:7205–7209.
- 14 Damato B, Duke C, Coupland SE, Hiscott P, Smith PA, Campbell I, Douglas A, Howard P (2007) Cytogenetics of uveal melanoma: a 7-year clinical experience. *Ophthalmology* 114:1925–1931.
- 15 Damato B, Coupland SE (2009) A reappraisal of the significance of largest basal diameter of posterior uveal melanoma. *Eye* 23:2152–2160.
- 16 Damato B, Eleuteri A, Fisher AC, Coupland SE, Taktak AF (2008) Artificial neural networks estimating survival probability after treatment of choroidal melanoma. *Ophthalmology* 115:1598–1607.
- 17 Manschot WA, van Strik R (1987) Is irradiation a justifiable treatment of choroidal melanoma? Analysis of published results. *Br J Ophthalmol* 71:348–352.
- 18 Zimmerman LE, McLean IW, Foster WD (1978) Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells. *Br J Ophthalmol* 62:420–425.
- 19 Hawkins BS (2004) The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten-year mortality findings and prognostic factors. COMS report number 24. *Am J Ophthalmol* 138:936–951.
- 20 Collaborative Ocular Melanoma Study Group (2006) 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* 124:1684–1693.
- 21 Straatsma BR, Diener-West M, Caldwell R, Engstrom RE (2003) Mortality after deferral of treatment or no treatment for choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 136:47–54.
- 22 Gragoudas ES, Lane AM, Munzenrider J, Egan KM, Li W (2002) Long-term risk of local failure after proton therapy for choroidal/ciliary body melanoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 100:43–48; discussion 48–9.
- 23 Parrella P, Sidransky D, Merbs SL (1999) Allelotype of posterior uveal melanoma: implications for a bifurcated tumor progression pathway. *Cancer Res* 59:3032–3037.
- 24 Tschentscher F, Hüsing J, Hölter T, Kruse E, Dresen IG, Jöckel KH, Anastassiou G, Schilling H, Bornfeld N, Horsthemke B, Lohmann DR, Zeschmig M (2003) 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.
- 25 Eskelin S, Pyrhönen S, Summanen P, Hahka-Kemppinen M, Kivelä T (2000) Tumor doubling times in metastatic malignant melanoma of the uvea: tumor progression before and after treatment. *Ophthalmology* 107:1443–1449.
- 26 Augsburger JJ, Correa ZM, Trichopoulos N (2007) An alternative hypothesis for observed mortality rates due to metastasis after treatment of choroidal melanomas of different sizes. *Trans Am Ophthalmol Soc* 105:54–59; discussion 59–60.
- 27 Ehlers JP, Worley L, Onken MD, Harbour JW (2008) Integrative genomic analysis of aneuploidy in uveal melanoma. *Clin Cancer Res* 14:115–122.
- 28 Damato B, Dopierala J, Klaasen A, van Dijk MC, Sibbring JS, Coupland SE (2009) Multiplex ligation-dependent probe amplification of uveal melanoma: correlation with metastatic death. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50(7):3048–3055.
- 29 Dopierala J, Damato BE, Lake SL, Taktak AF, Coupland SE (2010) Genetic heterogeneity in uveal melanoma assessed by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, e-pub ahead of print 19 May 2010; doi:10.1167/10rs.09-5004.
- 30 Bechrakis NE, Höcht S, Martus P, Kreusel KM, Heese J, Foerster MH (2004) Endoresection following proton beam irradiation of large uveal melanomas. *Ophthalmologie* 101:370–376.



## KOMENTARZ



Dr n. med.  
**Iwona Rospond-Kubiak**  
 Katedra i Klinika Okulistyki UM  
 w Poznaniu

PATOFIZJOLOGIA CZERNIAKÓW BŁONY NACZYNIOWEJ gałki ocznej pozostaje jednym z najbardziej fascynujących zagadnień w onkologii. Mimo ogromnego postępu w naukach podstawowych, pozwalającego zrozumieć agresywny przebieg niektórych z tych nowotworów (identyfikacja monosomii 3, a ostatnio mutacji białka BAP-1), przez ostatnich 30 lat nie udało się zrozumieć tego procesu, a co za tym idzie, opracować terapii umożliwiającej skuteczne leczenie chorych z przerzutami do narządów odległych i zmniejszyć śmiertelność z powodu tego nowotworu. Czerniak naczyńówki występuje stosunkowo rzadko (u około 7 na milion osób rasy kaukaskiej), co stwarza dodatkową trudność w przeprowadzeniu randomizowanych badań klinicznych porównujących skuteczność konkretnych metod leczenia oraz ewentualnych terapii neoadiuwantowych. Aby sformować odpowiednio dużą grupę uczestników badania klinicznego, tworzy się obecnie specjalne modele statystyczne.

Żyjemy jednak w dekadzie burzliwego rozwoju onkologii oraz medycyny spersonalizowanej. Do leczenia chorych na czerniaka skóry wprowadzono ostatnio lek pozwalający wydłużyć przeżycie w fazie rozsiewu nowotworu (ipilimumab, Yervoy), który modyfikuje działanie limfocytów T. Trwają badania III fazy oceniające leki hamujące działanie kinazy BRAF, której mutacja występuje

je w większości komórek czerniaka skóry (w większości komórek czerniaka naczyńówki występują mutacje genu *GNAQ*). Po dekadzie zwątpienia obserwuje się też obecnie powrót do immunoterapii.

W omawianym artykule podsumowano różne hipotezy próbujące tłumaczyć tak bardzo odmienne zachowanie komórek czerniaka błony naczyńowej u niektórych chorych oraz zasadność wyboru konkretnych metod terapii. Podkreślono, że wśród przeprowadzonych dotąd badań jedynym naprawdę randomizowanym było COMS, którego wartość też może być jednak ograniczona, ponieważ nie randomizowano guzów pod względem monosomii 3. Obecnie dysponujemy różnymi metodami terapii miejscowej, pozwalającymi zachować gałkę oczną nawet u chorych z bardzo dużymi ogniskami nowotworu. Natomiast wobec ryzyka powstawania przerzutów odległych medycyna nadal jest bezsilna.

Która z hipotez jest prawdziwa? Co jest korzystniejsze dla chorego: poznanie charakteru nawet bardzo małej zmiany za wszelką cenę, natychmiastowe wdrożenie agresywnego leczenia? Czy leczenie miejscowe stwarza jakąkolwiek szansę na zmniejszenie śmiertelności? Czy słuszne jest założenie, że każdy czerniak naczyńówki może przejść w formę bardziej agresywną (tzw. crescendo malignancy), a także czy rzeczywiście istnieją formy czerniaków na tyle łagodne, że nigdy nie utworzą przerzutów?

W artykule podkreślono, że przedstawione hipotezy nie muszą się wzajemnie wykluczać, a prawda leży pewnie gdzieś na ich styku. Dopóki jednak nie zostanie jednoznacznie ustalone, jaki jest mechanizm rozsiewu komórek czerniaka błony naczyńowej i którzy chorzy tworzą grupę zwiększonego ryzyka, wybór metody leczenia będzie zależał od doświadczenia lekarza prowadzącego i świadomej zgody chorego na leczenie.