

Wytyczne i rekomendacje / Guidelines and recommendations

Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki oka – zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

Piotr Rutkowski¹, Bożena Romanowska-Dixon², Anna Markiewicz², Krzysztof Zieniewicz³,
Katarzyna Kozak¹, Paweł Rogala¹, Tomasz Świtaj¹, Monika Dudzisz-Śledź¹

¹Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie –
Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

²Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Lekarski, Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej, Kraków

³Klinika Chirurgii Transplantacyjnej i Wątroby, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa

Czerniak błony naczyniowej oka jest najczęstszym złośliwym nowotworem gałki ocznej, rozwijającym się z melanocytów błony naczyniowej oka, który istotnie różni się od czerniaka spojówki, błon śluzowych i skóry. Postępowanie w tej chorobie różni się więc od postępowania w pozostałych postaciach czerniaka. Choroba najczęściej ograniczona jest do oka, a jej leczenie miejscowe obejmuje radioterapię i chirurgię. U części chorych pomimo skutecznego leczenia miejscowego dochodzi do wystąpienia przerzutów odległych, najczęściej zlokalizowanych w wątrobie. Przedstawione tutaj wytyczne obejmują zasady diagnostyki, oceny rokowania oraz leczenia zarówno choroby ograniczonej do gałki ocznej, jak i choroby w stadium z przerzutami. Omówiono również zasady postępowania w czerniaku spojówki. Zalecenia powstały w oparciu o przegląd piśmiennictwa oraz opinie ekspertów i są zaopatrzone w ocenę siły i wiarygodności.

Słowa kluczowe: czerniak gałki ocznej, czerniak spojówki

Wprowadzenie

Zdaniem autorów i redaktorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Przygotowano je z uwzględnieniem wartości dowodów naukowych i kategorii rekomendacji. Zasady postępowania powinny być zawsze interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji, które obowiązują w Polsce i jest to opisane w tekście. W przypadku wątpliwości należy ustalić obecne możliwości refundowania poszczególnych procedur. Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono według następujących kryteriów:

1. Jakość naukowych dowodów:
 - I. Dowody z co najmniej jednego dużego kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją (*randomized controlled trial* – RCT) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych RCT bez istotnej heterogeniczności.
 - II. Małe RCT lub duże RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub RCT z istotną heterogenicznością.
 - III. Prospektywne badania kohortowe.

Jak cytować / How to cite:

Rutkowski P, Romanowska-Dixon B, Markiewicz A, Zieniewicz K, Kozak K, Rogala P, Świtaj T, Dudzisz-Śledź M. *Diagnostic and therapeutic management of patients with ocular melanomas – recommendations of the Polish Society of Oncology. NOWOTWORY J Oncol* 2022; 72: 342–352.

- IV. Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne.
 - V. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.
2. Siła zaleceń:
- 1. Zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w przypadku którego zespół ekspercki osiągnął jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu.
 - 2A. Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w przypadku którego zespół ekspercki osiągnął jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu.
 - 2B. Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w przypadku którego zespół ekspercki osiągnął umiarkowany poziom konsensusu.
 - 3. Zalecenie oparte na materiale dowodowym na jakimkolwiek poziomie jakości, w przypadku którego zespół ekspercki nie osiągnął konsensusu.

Zakres i cel wytycznych

Wytyczne te zawierają zalecenia dotyczące zapobiegania, rozpoznawania i leczenia czerniaków błony naczyniowej oka i czerniaków spojówki. Adresowane są do osób odpowiedzialnych za organizację i sprawujących opiekę nad chorymi z czerniakami na wszystkich poziomach opieki zdrowotnej, w tym lekarzy, pielęgniarek i farmaceutów. Wytyczne powstały, aby – w oparciu o dostępne dowody naukowe – usystematyzować oraz ujednolicić praktykę kliniczną, a tym samym zapewnić chorym jak najlepszą opiekę.

W dokumencie przedstawiono szereg opcji diagnostyczno-terapeutycznych, które pozwalają klinicystom na wybór najodpowiedniejszej dla każdego pacjenta metody postępowania. Wytyczne przedstawiają interwencje, które mogą być preferowane ze względu na profil skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z innymi technologiami medycznymi. Ponadto wytyczne wskazują metody finansowane ze środków publicznych w polskim systemie opieki zdrowotnej oraz zawierają analizę skuteczności alternatywnych opcji leczenia (w tym nierefundowanych).

Metodologia

Aby odnaleźć istotne dowody naukowe, przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej i przeszukano bazy informacji medycznej. Wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej obejmowało zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w czerniaku błony naczyniowej oka i spojówki opublikowane w językach polskim, angielskim i niemieckim w latach 2016–2021. Do przeglądu włączono zalecenia Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (European Society of Medical Oncology – ESMO), Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (American Society of Surgical Oncology – ASCO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Academy of Dermatology (AAD), Europejskiego Towarzystwa Dermatoonkologiczne-

go (European Association of Dermato-Oncology – EADO), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Cancer Council Australia (CCA), Japońskiego Towarzystwa Dermatologicznego (Japanese Dermatological Association – JDA), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) oraz Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK).

Przeprowadzono także niesystematyczne przeszukiwanie baz informacji medycznej (PubMed) w celu uzyskania kluczowej literatury. W przeglądzie uwzględniono wszystkie badania kliniczne II i III fazy opublikowane w latach 1990–2021, które zawierały hasła: czerniak oka (*ocular melanoma*), czerniak błony naczyniowej (*uveal melanoma*) oraz czerniak spojówki (*conjunctival melanoma*).

Zalecenia zawarte w wytycznych pochodzą z krytycznej oceny dowodów, połączonej z wiedzą kliniczną i konsensem multidyscyplinarnego panelu specjalistów. Spisano je zgodnie z zasadami formułowania i przyjmowania zaleceń opisanymi w dokumencie *Konsensus w zakresie metodyki opracowywania wytycznych praktyki klinicznej w onkologii pod auspicjami Narodowego Instytutu Onkologii i Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji* [1]. Panel specjalistów pracował wspólnie nad końcowym dokumentem w formie konsensusu (nie zgłoszono zdań odrębnych) i przez cały czas dokument był dostępny dla wszystkich członków panelu. Wszyscy paneliści wypełnili deklaracje ujawnienia konfliktu interesów, przedstawiono także potencjalne konflikty interesów.

Czerniak oka

Czerniak błony naczyniowej oka

Epidemiologia i etiologia

Czerniak błony naczyniowej oka to najczęstszy złośliwy, pierwotny nowotwór wewnątrzgałkowy u osób dorosłych [2–6]. Znacząco różni się od czerniaka spojówki, błon śluzowych i skóry [7]. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z 2018 roku nowotwory oka (C69) stanowią 0,3% wszystkich nowotworów – w Polsce (523 przypadki), z czego większość to czerniak błony naczyniowej. Śmiertelność z tego powodu wynosiła 0,1% (121 zgonów) [8]. Częstość jego występowania różni się w zależności od rasy i szerokości geograficznej. Zapadalność jest największa wśród rasy kaukaskiej (98% wszystkich chorych) oraz na wyższych szerokościach geograficznych. W państwach śródziemnomorskich to 2 nowe przypadki na 1 mln mieszkańców na rok, podczas gdy w krajach skandynawskich to 8–11/1 mln mieszkańców. W Stanach Zjednoczonych pojawia się średnio 4,3 nowych przypadków na rok na 1 mln osób [4, 6, 9, 10].

Dzieci rzadko chorują na ten typ nowotworu, a dodatkowo rokowanie w ich przypadku jest znacząco lepsze (5- i 10-letnie przeżycie wynosi 97% i 92%) [11, 12].

Czerniak rozwija się z melanocytów błony naczyniowej, z różną częstością zajmując poszczególne jej części. W tęczowce spotyka się go w około 4–6%, w ciele rzęskowym: w 6–9%, najczęściej w naczyniówce: w 85–90% [2, 13, 14].

Ocena stopnia zaawansowania i czynniki rokownicze

Rokowanie w czerniaku błony naczyniowej gałki ocznej zależy od wielu czynników. Jednym z nich jest wielkość guza pierwotnego (największa średnica podstawy oraz wysokość). Guzy większe dają mniejsze szanse przeżycia. Zwiększenie wysokości guza o 1 mm powoduje wzrost ryzyka powstania przerzutów o 5% w ciągu 10 lat [3, 15]. Na podstawie oceny grubości (wysokości) dokonano podziału guzów na małe (*small*; 0–3 mm), średnie (*medium*; 3,1–8,0 mm) i duże (*large*; >8 mm). Śmiertelność 5-, 10- i 20-letnia wynosiła w poszczególnych grupach odpowiednio 6%, 12% i 20%, następnie 14%, 26% i 37% oraz w ostatniej grupie 35%, 49% i 67% [3, 15]. Kolejnym czynnikiem, który wpływa negatywnie na rokowanie, jest zajęcie przez guz ciała rzęskowego. W tym przypadku u 33% pacjentów pojawiają się przerzuty – w ciągu 10 lat obserwacji. Gdy nowotwór obejmuje tęczęwkę, przerzuty pojawiają się u 7% chorych, a gdy obejmuje naczyniówkę – u 25%.

Innymi czynnikami pogarszającymi rokowanie i związanymi z większą skłonnością do powstawania przerzutów są następujące cechy histopatologiczne:

- typ nabłonkatokomórkowy czerniaka,
- głębokie naciekanie ściany gałki ocznej (twardówki),
- obecność nacieków zewnątrzgałkowych,
- wysoki indeks mitotyczny,
- naciek nerwu wzrokowego,
- unaczynienie własne guza z tendencją do tworzenia łuków, odgałęzień, zamkniętych pętli i sieci naczyniowych,
- naciek zapalny w masie guza (szczególnie limfocytów T i makrofagów) [2, 16, 17].

Z wysokim ryzykiem powstania przerzutów związane są zaburzenia genetyczne, takie jak monosomia chromosomu 3, liczne kopie 1q, 6p i 8q, utrata 1p, 6q i 8p oraz mutacje genów *BAP1*, *GNAQ* i *GNA11* [2, 18]. Z kolei mutacja w genie *EIF1AX* wiąże się z dobrym rokowaniem [2, 18]. Badania genetyczne nie są rekomendowane do rutynowego zastosowania, choć mogą mieć wpływ na schemat badań kontrolnych po leczeniu miejscowym [IV, 2B].

Miejscowa kontrola po leczeniu czerniaka naczyniówki oka jest bardzo wysoka (86–98%) i uzyskiwana w wyniku zastosowania różnych zachowawczych metod leczenia, takich jak: brachyterapia, terapia protonowa, przezżreniczną termoterapia (*transpupillary thermotherapy* – TTT), endo- lub egzoresekcja guza oraz ich różna kombinacja [II, 2A] [2, 19]. W bardzo dużych guzach, czyli takich, których średnica podstawy jest większa od 20 mm, lub wysokość przekracza 12 mm, oraz jeśli nowotwór w znacznym stopniu zajmuje tarczę nerwu wzrokowego, najlepszym sposobem leczenia nadal pozostaje zabieg usunięcia gałki ocznej [20] [III, 2A]. Duży problem w tym schorzeniu stanowi ciągle około 50% śmiertelność z powodu uogólnionego rozsiewu, w przypadku którego metody leczenia są bardzo ograniczone [2, 21]. W ponad 90% przypadków przerzuty lokalizują się w wątrobie, mimo dobrych efektów leczenia miejscowego [2, 21]. Jest to

spowodowane skłonnością czerniaka błony naczyniowej do tworzenia mikroprzerzutów we wczesnych stadiach rozwoju oraz obecnością komórek nowotworowych w łożysku naczyniowym przed podjęciem leczenia [2, 21].

W ocenie stopnia zaawansowania i w rokowaniu czerniaka błony naczyniowej oka stosuje się klasyfikację AJCC TNM opracowaną przez American Joint Committee on Cancer, która uwzględnia wielkość największej podstawy guza, jego grubość (wysokość), zajęcie ciała rzęskowego, obecność i wielkość nacieku zewnątrzgałkowego oraz występowanie przerzutów [22]. Zajęcie regionalnych węzłów chłonnych w przypadku czerniaka błony naczyniowej występuje niezmiernie rzadko [23] (tab. I). Aby ocenić ryzyko wystąpienia przerzutów, należy rozważyć także wykonanie wymienionych analiz genetycznych, z uwzględnieniem w pierwszej kolejności monosomii chromosomu 3 i mutacji *BAP1* [2] (III, 2B).

Objawy

Okolo 1/3 pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej oka nie zgłasza żadnych objawów, a jeśli jakieś wystąpią, to są one niecharakterystyczne [24]. Do najczęstszych należą: pogorszenie ostrości wzroku i zaburzenia pola widzenia. Może również wystąpić ból z powodu podwyższonej wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego, a także pojawić się „zasłona” przed okiem lub zniekształcenie obrazu [24].

Badania diagnostyczne

1. Badanie okulistyczne przedniego odcinka gałki ocznej w lampie szczelinowej (III, 2A).
2. Badanie dna oka po poszerzeniu źrenicy (preferowana oftalmoskopia pośrednia) (III, 2A).
3. Badanie ultrasonograficzne (III, 2A):
 - a) ultrabiomikroskopia – badanie ultrasonograficzne przedniego odcinka gałki ocznej, ciała rzęskowego oraz przedniej części naczyniówki,
 - b) ultrasonografia tylnego odcinka gałki ocznej (stwierdzenie kształtu grzybiastego guza jest typową cechą czerniaka błony naczyniowej).
4. Optyczna koherentna tomografia (*optical coherence tomography* – OCT) (III, 2A).
5. Wykonanie fotografii obserwowanej zmiany w celu stwierdzenia ewentualnej progresji (III, 2A).
6. Gonioskopia – gdy zachodzi podejrzenie, że zmiana zajmuje lub dochodzi do kąta przesączania (III, 2A).
7. Diafanoskopia, czyli transiluminacja (uwidacznia podstawę guza) (III, 2A).
8. Badania dodatkowe (wykonywane w razie wątpliwości diagnostycznych) (III, 2B):
 - a) angiografia fluoresceinowa,
 - b) angiografia indocyjaninowa,
 - c) tomografia komputerowa oczodołów,
 - d) rezonans magnetyczny oczodołów,
 - e) autofluorescencja [19].

Tabela I. Guz pierwotny – cecha T

T (guz pierwotny)	Zaawansowanie choroby
wszystkie czerniaki błony naczyniowej gałki ocznej	
TX	nie można ocenić guza pierwotnego
T0	nie stwierdza się guza pierwotnego
tęczówka	
T1	guz ograniczony do tęczówki
T1a	guz ograniczony do tęczówki, obejmujący nie więcej niż 3 godziny zegarowe
T1b	guz ograniczony do tęczówki, obejmujący więcej niż 3 godziny zegarowe
T1c	guz ograniczony do tęczówki z jaskrą wtórną
T2	guz tęczówki obejmujący ciało rzęskowe i/lub naczyniówkę
T2a	guz tęczówki obejmujący ciało rzęskowe, bez jaskry wtórnej
T2b	guz tęczówki obejmujący naczyniówkę, bez jaskry wtórnej
T2c	guz tęczówki obejmujący ciało rzęskowe i/lub naczyniówkę, z jaskrą wtórną
T3	guz tęczówki obejmujący ciało rzęskowe i/lub naczyniówkę z naciekiem twardówki
T3a	guz tęczówki obejmujący ciało rzęskowe i/lub naczyniówkę z naciekiem twardówki i jaskrą wtórną
T4	czerniak z naciekiem zewnątrzgałkowym (poza twardówkę)
T4a	naciek zewnątrzgałkowy czerniaka tęczówki o największej średnicy ≤ 5 mm
T4b	naciek zewnątrzgałkowy czerniaka tęczówki o największej średnicy > 5 mm
ciało rzęskowe i naczyniówka	
T1	guz pierwszej kategorii wielkości
T1a	guz pierwszej kategorii wielkości bez zajęcia ciała rzęskowego i nacieku pozagałkowego
T1b	guz pierwszej kategorii wielkości z zajęciem ciała rzęskowego
T1c	guz pierwszej kategorii wielkości bez zajęcia ciała rzęskowego, i z naciekiem pozagałkowym o największej średnicy ≤ 5 mm
T1d	guz pierwszej kategorii wielkości z zajęciem ciała rzęskowego i z naciekiem pozagałkowym o największej średnicy ≤ 5 mm
T2	guz drugiej kategorii wielkości
T2a	guz drugiej kategorii wielkości bez zajęcia ciała rzęskowego i nacieku pozagałkowego
T2b	guz drugiej kategorii wielkości z zajęciem ciała rzęskowego
T2c	guz drugiej kategorii wielkości bez zajęcia ciała rzęskowego, ale z naciekiem pozagałkowym o największej średnicy ≤ 5 mm
T2d	guz drugiej kategorii wielkości z zajęciem ciała rzęskowego i z naciekiem pozagałkowym o największej średnicy ≤ 5 mm
T3	guz trzeciej kategorii wielkości
T3a	guz trzeciej kategorii wielkości bez zajęcia ciała rzęskowego i nacieku pozagałkowego
T3b	guz trzeciej kategorii wielkości z zajęciem ciała rzęskowego
T3c	guz trzeciej kategorii wielkości bez zajęcia ciała rzęskowego, ale z naciekiem pozagałkowym o największej średnicy ≤ 5 mm
T3d	guz trzeciej kategorii wielkości z zajęciem ciała rzęskowego i z naciekiem pozagałkowym o największej średnicy ≤ 5 mm
T4	guz czwartej kategorii wielkości
T4a	guz czwartej kategorii wielkości bez zajęcia ciała rzęskowego i nacieku pozagałkowego
T4b	guz czwartej kategorii wielkości z zajęciem ciała rzęskowego
T4c	guz czwartej kategorii wielkości bez zajęcia ciała rzęskowego, ale z naciekiem pozagałkowym o największej średnicy ≤ 5 mm
T4d	guz czwartej kategorii wielkości z zajęciem ciała rzęskowego i z naciekiem pozagałkowym o największej średnicy ≤ 5 mm
T4e	guz dowolnej kategorii z naciekiem pozagałkowym o największej średnicy > 5 mm

Do określenia cechy T w przypadku czerniaka ciała rzęskowego i naczyniówki konieczne jest wcześniejsze zakwalifikowanie guza do odpowiedniej kategorii wielkości na podstawie wysokości oraz największej średnicy podstawy guza (ryc. 1)

9. Biopsja guza, nadal jest kontrowersyjna ze względu na zwiększenie ryzyka uogólnionego rozsiewu oraz wysoki odsetek fałszywie negatywnych wyników [25] (III, 2A) [26] (NCCN Guidelines. Uveal Melanoma. Version 3.2020).

Diagnostyka różnicowa

Czerniak błony naczyniowej gałki ocznej wymaga różnicowania z przerzutami nowotworów o innej lokalizacji oraz ze znamionami barwnikowymi [19, 27]. Bardzo ważne jest odróżnienie atypowego znamienia barwnikowego od małego czerniaka (reguła TFSOM opracowana przez Shields i wsp.) [28] (III, A). Rzadziej w diagnostyce różnicowej bierze się pod uwagę:

- naczyniaka naczyniówki (ograniczonego lub rozlanego),
- chłoniaka wewnątrzgałkowego,
- naczyniaki siatkówki,
- kostniaka,
- kalcyfikacje siatkówkowo-naczyniówkowe,
- gwiaździaka (*astrocytoma*),
- zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (*age-related macular degeneration* – AMD), zwłaszcza postać wysiękową [19, 27].

Klasyfikacja stopni zaawansowania TNM wg AJCC rewizja VIII została przedstawiona w tabelach I–IV. W tabeli V przedstawiono ocenę budowy histologicznej [22].

Cechy guza takie jak największa średnica i grubość (wysokość) są stosowane w celu określenia kategorii wielkości (tab. I, ryc. 1 – cecha T). Określenie pT jest wymagane w przypadku czerniaków z ciała rzęskowego i naczyniówki, ale jest możliwe do wykonania tylko w wtedy, gdy pierwotnym leczeniem było wyłuszczenie gałki ocznej (enukleacja). W tych sytuacjach właściwa technika jest niezbędna, aby uwidocznić największą

średnicę podstawy i grubość (wysokość) guza w usuniętych gałkach ocznych. Aby to osiągnąć gałka oczna powinna być prześwietlona silnym źródłem światła, żeby odwzorować cień guza na twardówce i określić jego położenie w stosunku do nerwu wzrokowego. Gałkę należy przeciąć tak, aby płaszczyna przekroju zawierała największą średnicę podstawy guza, opierała się na cieniu oraz przechodziła przez środek tarczy, a także nerwu wzrokowego.

Dawniej w ocenie klinicznej wymiarów guza największą średnicę podstawy wyrażano w wielokrotności średnicy tarczy nerwu wzrokowego (DD) (średnio 1 DD = 1,5 mm), a grubość (wysokość) guza w dioptriach (średnio 3 dioptrie = 1 mm). Obecnie standardem jest określenie wielkości parametrów guza wewnątrzgałkowego w milimetrach na podstawie pomiarów wykonanych w badaniu ultrasonograficznym (określenie cechy T) [22]. Przy czym większość pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej oka jest leczona zachowawczo, więc jedyną metodą pozwalającą ocenić wielkość guza pozostaje ultrasonografia.

Leczenie

Leczenie miejscowe czerniaka błony naczyniowej można podzielić na dwa zasadnicze typy.

1. Leczenie zachowawcze, które pozwala zachować gałkę oczną, a nawet w pewnych przypadkach użyteczną ostrość wzroku.

Radioterapia (II, 2A):

- Brachyterapia (stosowana najczęściej) z użyciem różnych pierwiastków promieniotwórczych, która pozwala na bardzo dobrą miejscową kontrolę guza na poziomie 95–98% [29, 30]. Powszechnie stosowane są izotopy rutenu-106

Tabela II. Regionalne węzły chłonne – cecha N

N (regionalne węzły chłonne)	Zaawansowanie choroby
Nx	nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych*
N0	nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	stwierdza się przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych lub oddzielne nacieki nowotworowe w oczodole
N1a	przerzuty w jednym lub więcej regionalnych węzłach chłonnych
N1b	oddzielne nacieki nowotworowe w oczodole bez ciągłości z gałką oczną, bez przerzutów do węzłów chłonnych regionalnych

*Regionalne węzły chłonne obejmują węzły chłonne przeduszne, podżuchwowe i szyjne

Tabela III. Przerzuty odległe – cecha M

M (przerzuty odległe)	Zaawansowanie choroby
M0	nie stwierdza się cech obecności przerzutów odległych
M1	stwierdza się przerzuty odległe
M1a	średnica największego przerzutu odległego ≤3 cm
M1b	średnica największego przerzutu zawiera się między 3,1–8,0 cm
M1c	średnica największego przerzutu >8 cm

Tabela IV. Stopień zaawansowania nowotworu

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
I	T1a	N0	M0
IIA	T1b–d	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIIA	T2c–d	N0	M0
	T3b–c	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIIB	T3d	N0	M0
	T4b–c	N0	M0
IIIC	T4d–e	N0	M0
IV	dowolne T	N1	M0
	dowolne T	dowolne N	M1 a–c

Tabela V. Ocena budowy histologicznej (*grading*) – cecha G

G (stopień złośliwości histologicznej)	Budowa histologiczna guza
GX	nie można ocenić rodzaju histologicznego
G1	czerniak wrzecionowatokomórkowy (>90% komórek wrzecionowatych)
G2	czerniak z komórek mieszanych (>10% komórek nabłonkowatych i <90% komórek wrzecionowatych)
G3	czerniak nabłonkowatokomórkowy (>90% komórek nabłonkowatych)

Grubość guza pierwotnego	Wielkość (mm)						
	≤3,0	3,1–6,0	6,1–9,0	9,1–12	12,1–15,0	15,1–18,0	>18,0
>15	4	4	4	4	4	4	4
12,1–15,0	3	3	3	3	3	4	4
9,1–12	3	3	3	3	3	3	4
6,1–9,0	2	2	2	2	3	3	4
3,1–6,0	1	1	1	2	2	3	4
≤3,0	1	1	1	1	2	2	4
	≤3,0	3,1–6,0	6,1–9,0	9,1–12	12,1–15,0	15,1–18,0	>18,0
Największy wymiar podstawy guza (mm)							

Rycina 1. Klasyfikacja czerniaka ciała rzęskowego i błony naczyniowej oka na podstawie grubości i wielkości guza pierwotnego

(Ru-106) oraz jodu-125 (I-125). Znacznie rzadziej używa się palladu (Pd-103) i irydu (Ir-192) ze względu na krótki czas połowicznego rozpadu i związane z tym bardzo wysokie koszty terapii. Ru-106 jest skuteczny w leczeniu guzów do 5 mm wysokości, lub do 6 mm, ale w połączeniu z przezręczniczną termoterapią (TTT). I-125 jest stosowany w leczeniu guzów, których grubość wynosi od 5 mm, ale nie przekracza 10–12 mm. Ważnym czynnikiem determinującym użycie aplikatorów jest także podstawa guza, która nie powinna

przekraczać średnicy aplikatora i może wynosić najwyżej 18 mm, co pozwala zachować bezpieczny margines [31]. Dawka na szczyt guza nie powinna być mniejsza niż 70 Gy, a dla I-125 najlepiej, gdy wynosi około 82,5 Gy [31–35].

- Radioterapia protonowa – pozytywny wynik miejscowy uzyskuje się w 95–98% przypadków. W terapii używa się skolimowanej wiązki protonów lub jąder helu. Napromienianie wykonuje się przez 4 kolejne dni z sumaryczną dawką na szczyt guza 60 Gy (4 × 15 Gy) [36].

- Radioterapia stereotaktyczna]. Radioterapia protonowa – pozytywny wynik miejscowy uzyskuje się w 95–98% przypadków. W terapii używa się skolimowanej wiązki protonów lub jąder helu. Napromienianie wykonuje się przez 4 kolejne dni z sumaryczną dawką na szczyt guza 60 Gy (4 × 15 Gy) [36]. Radioterapia stereotaktyczna.

Miejscowe, oszczędzające leczenie chirurgiczne (II, 2A):

- Egzoresekcja – stosuje się ją w leczeniu zmian zlokalizowanych w tęczęwce, ciele rzęskowym lub przedniej naczyniówce [2]. Guz usuwa się pod płakiem twardówki, w skojarzeniu z brachyterapią [2].
- Endoresekcja – można wykonać ją po wcześniejszej radioterapii. Guza usuwa się w trakcie zabiegu *pars plana* witrektomii [37–39].

Leczenie laserowe:

- Przezręczna termoterapia (TTT) przeznaczona jest do leczenia małych czerniaków. Najczęściej stosowana z brachyterapią, szczególnie w lokalizacji przytarczowej guza, tzw. metoda kanapki (*sandwich therapy*) (III, 2B).
- Terapia fotodynamiczna – eksperymentalna i kontrowersyjna terapia, z użyciem światłoczułego barwnika (werteporfiny), do leczenia amelanotycznych, małych czerniaków [40, 41] (IV, C) – ten rodzaj terapii nie jest obecnie refundowany w Polsce.

2. Leczenie chirurgiczne radykalne

Enukleacja, czyli usunięcie (wyłuszczenie) gałki ocznej. Rekomendowane, gdy guz ma powyżej 12 mm grubości oraz powyżej 20 mm podstawy, a także gdy nowotwór nacieka nerw wzrokowy lub występuje jaskra wtórna [20] (III, 2A). Zaleca się jednocześnie, po usunięciu gałki ocznej, wszczepienie implantu oczodołowego – pod warunkiem braku obecności cech nacieku zewnątrzgałkowego, oraz oprotezowanie oczodołu do 14 dni od zabiegu.

Egzenteracja, czyli wypatroszenie oczodołu, jest wskazana, gdy występuje masywny naciek zewnątrzgałkowy.

Zarówno diagnostyka i kwalifikacja do leczenia, jak i leczenie czerniaka błony naczyniowej powinno być przeprowadzane w ośrodkach onkologii okulistyki przez doświadczonych w tym temacie specjalistów.

Leczenie w stadium uogólnienia

Leczenie uogólnionego czerniaka błony naczyniowej gałki ocznej pozwala przedłużyć przeżycie, o kilka do kilkunastu miesięcy, zwłaszcza jeżeli możliwe jest zastosowanie metod leczenia miejscowego przerzutów w wątrobie.

Kluczowym elementem decydującym o długości przeżycia chorych z czerniakiem błony naczyniowej oka jest obecność przerzutów w wątrobie. Wątroba jest najczęstszym miejscem przerzutów – 70–90% przypadków, przy czym jedynym miejscem przerzutów – w ok. 50%. Przerzuty czerniaka naczyniówki oka rozsiewają się drogą krwionośną. Przeżycie po stwierdzeniu zmian przerzutowych w wątrobie jest zazwyczaj krótkie, z me-

dianą 2–3 miesięcy. Przerzuty tego nowotworu do wątroby klasyfikuje się jako:

- stadium 1: ≤50 µm średnicy,
- stadium 2: 51–500 µm,
- stadium 3: >500 µm,

W tym ostatnim stadium dochodzi do dwóch typów wzrostu przerzutu:

- infiltracji i zastępowania zrazików wątrobowych z około-zrazikowymi przegrodami włóknistymi,
- powstawania dużych wysp komórek nowotworowych przylegających do małych żyłek wrotnych.

W trakcie progresji guz staje się unaczyniony i aktywnie mitotycznie [42, 43].

Jak dotychczas nie ma ustalonych, uzgodnionych metod postępowania u takich chorych. W piśmiennictwie opisywane są różne metody zabiegowego leczenia, w tym:

- resekcja wątroby,
- izolowana perfuzja wątroby,
- chemoinfuzja dotętnicza,
- chemoembolizacja przez tętnicę,
- immunoembolizacja,
- selektywna radioterapia,
- metody termoablacyjne (*radiofrequency ablation* – RFA, *microwave ablation* – MWA).

W literaturze istnieje kilkanaście publikacji, w większości retrospektywnych, które analizują wyniki leczenia chorych poddanych resekcji wątroby. Znacząca liczba publikacji nie zawiera grupy porównawczej albo porównuje z historyczną grupą pacjentów operowanych, bądź z pacjentami leczonymi zachowawczo. Przegląd systematyczny opublikowany w 2020 roku obejmuje grupę blisko 800 operowanych chorych z całkowitym przeżyciem od 10 do 35 miesięcy w porównaniu z przeżyciem od 9 do 15 miesięcy w grupie leczonych systemową chemioterapią [44]. W najbardziej licznej grupie w analizie retrospektywnej – 255 chorych poddanych resekcji – mediana przeżycia wyniosła 14 miesięcy, w porównaniu do grupy leczonej zachowawczo – 8 miesięcy.

Leczenie chirurgiczne polegało najczęściej na klasycznej resekcji mięszu wątroby wraz ze zmianą ogniskową. Niekiedy resekcję uzupełniała chemioterapia dotętnicza, chemoembolizacja bądź termoablacja.

Istnieją doniesienia o możliwości skutecznego wykorzystania technik laparoskopowych do resekcji i/lub uzupełniającej termoablacji. Jest to metoda relatywnie bezpieczna, bez śmiertelności okołoperacyjnej, a z chorobowością rzędu 19%. Mediana przeżycia w tej grupie wynosi 35 miesięcy [44]. Zazwyczaj chorzy z przerzutami czerniaka są poddawani małym resekcjom – nie więcej niż 1–2 segmenty wątroby.

Wspomniane wyniki leczenia chirurgicznego mogą być obciążone błędem selekcji chorych, gdyż do zabiegu resekcji kwalifikowani są pacjenci z korzystną biologią nowotworu, a także z mniej zaawansowanymi liczbowo i objętościowo ogniskami przerzutowymi w wątrobie.

Zatem, wobec niskiej jakości dowodów, trudno rekomendować leczenie chirurgiczne w tej grupie chorych. Jednak resekcja przerzutów w wątrobie powinna być rozważana w starannie wyselekcjonowanej grupie chorych, u których:

- przewiduje się długi okres przeżycia,
- nie stwierdzono zmian pozawątrobowych,
- występują technicznie radykalne resekcyjne (R0) zmiany ogniskowe.

W wielu badaniach mediana całkowitego przeżycia tych pacjentów wyniosła ponad 20 miesięcy po resekcji przerzutów, a częstość resekcji R0 wahała się od 27% do 88%.

Niewątpliwie potrzebne i konieczne są dalsze badania z randomizacją i prospektywne, uwzględniające podobne kryteria kwalifikacji chorych do resekcji, protokoły leczenia oraz punkty końcowe. Ich celem powinno być porównanie wyników i ustalenie rekomendacji dotyczących resekcji wątroby [21]. Aktualnie stosowanymi metodami leczenia chorych na czerniaka gałki ocznej z przerzutami do wątroby są chirurgiczne wycięcie (pod warunkiem obecności pojedynczych ognisk, co zdarza się rzadko), chemoembolizacja/radioembolizacja lub termoablacja przerzutów w wątrobie oraz leczenie systemowe [2, 45] (III, A).

W badaniach klinicznych podejmowane są próby z zastosowaniem terapii, których celem jest wpływ na szlak przemian *PKC–MAPK*, modyfikujących mechanizmy epigenetyczne (np. Vorinostat) lub inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego (niewielkie efekty były obserwowane w badaniach II fazy głównie przy zastosowaniu skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem) [46, 47]. Jak dotąd badania te nie przyniosły pozytywnych wyników [2, 48]. Wyjątek stanowi zastosowanie tebentafuspu (IMCgp100) – nowej cząsteczki bispecyficznej ukierunkowanej na limfocyty T przy obecności HLA-002, która pozwala na uzyskanie korzyści w zakresie czasu przeżycia całkowitego (OS) zarówno w porównaniu do danych historycznych (badanie II fazy [49] – mediana OS 16,8 miesiąca), jak i aktywnego komparatora (badanie III fazy – odsetek OS rocznych 73% vs. 58%, HR (0,51) [50] (I, 2A). Lek ten został zarejestrowany w Unii Europejskiej w marcu 2022 roku, ale nie jest refundowany w Polsce.

Pewną trudnością pozostaje ustalenie czasu trwania leczenia tebentafuspem, ponieważ poprawa przeżyć całkowitych obserwowana jest również w grupie leczonej po progresji choroby. Należy rozważyć kontynuację terapii po progresji przy dobrej tolerancji leczenia. Po podaniu trzech pierwszych dawek leku konieczna jest obserwacja chorego w warunkach szpitalnych z regularną kontrolą parametrów życiowych przez dobę pod kątem potencjalnych powikłań, w tym zespołu uwalniania cytokin. Leczenie powinno być prowadzone w ośrodkach, które mają doświadczenie w stosowaniu immunoterapii oraz dostęp do oddziału intensywnej terapii. Chorzy powinni być poinformowani o objawach i postępowaniu w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin.

Dane dotyczące skuteczności chemioterapii są ograniczone, jednak w wybranych sytuacjach można rozważyć jej zastosowanie.

Obserwacja i leczenie powikłań miejscowych

Po leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka pacjent powinien być badany okulistycznie w ciągu pierwszych 2 lat co 3–6 miesięcy, a w kolejnych latach co 6–12 miesięcy. Badanie powinno być ukierunkowane na wykrycie potencjalnej wznowy miejscowej lub powikłań po terapii. Po leczeniu zachowawczym powinno obejmować ono co najmniej:

- ocenę ostrości wzroku,
- pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego,
- badanie przedniego odcinka w lampie szczelinowej oraz dna oka po poszerzeniu źrenicy,
- badanie ultrasonograficzne,
- wykonanie fotografii i OCT.

Z kolei po zabiegu enukleacji powinno się zbadać oczodół (po usunięciu epiprotezy należy oczodół obejrzeć i zbadać palpacyjnie) oraz zlecić raz na 6–12 miesięcy kontrolne badanie MR oczodołów [51, 52] (III, A). W przypadkach podejrzenia obecności nacieku zewnątrzgałkowego wskazane jest również badanie palpacyjne regionalnych węzłów chłonnych.

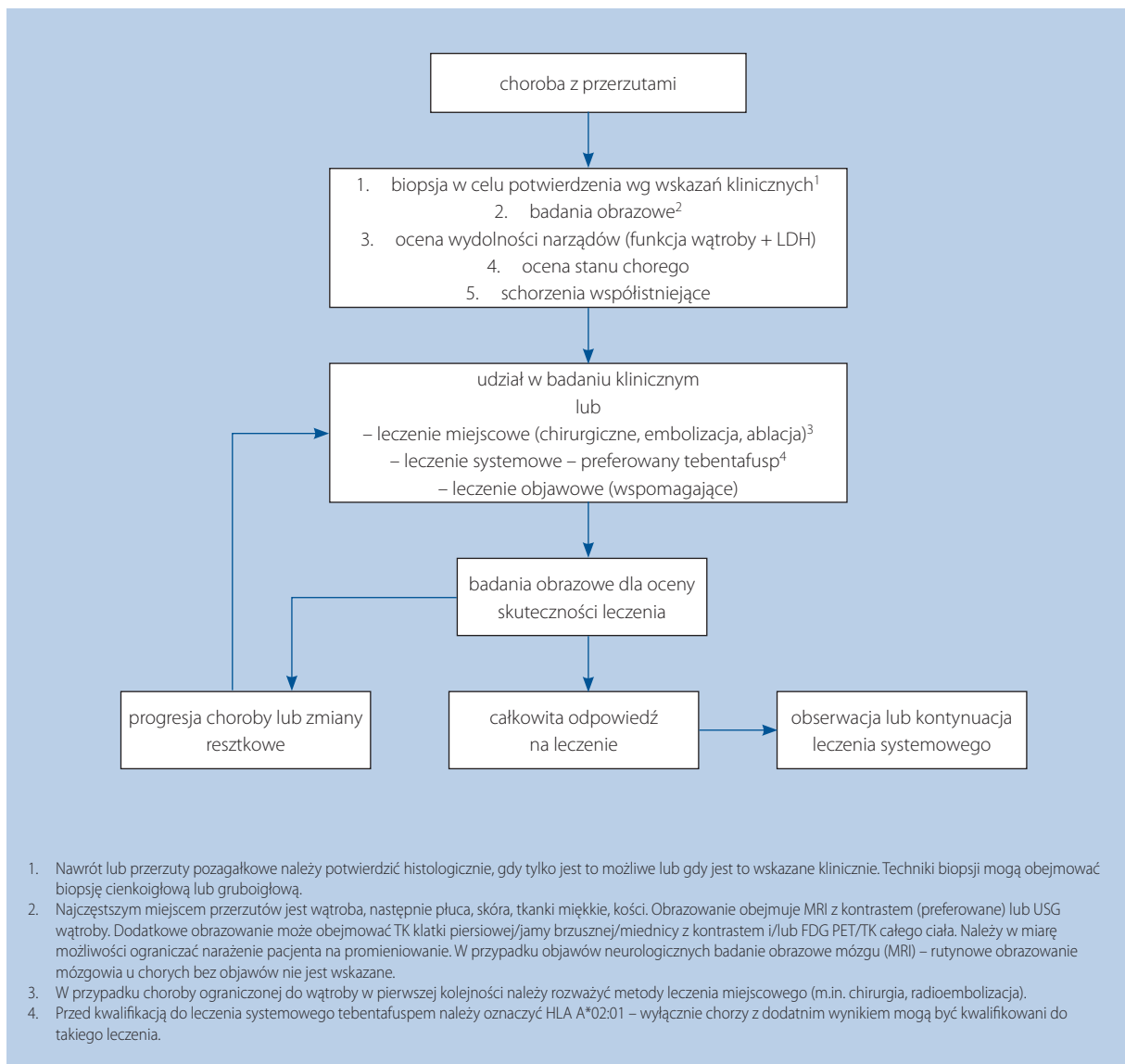
W wyniku zastosowanego leczenia zachowawczego zachodzi ryzyko pojawienia się powikłań pod postacią zaćmy, jaskry wtórnej, neowaskularyzacji tęczówki, retinopatii (z makulopatią) i neuropatii. Wszystkie te powikłania należy leczyć, ale przede wszystkim należy im zapobiegać. Najlepszą metodą leczenia retinopatii, makulopatii i neuropatii popromiennej, a także neowaskularyzacji tęczówki są iniekcje doszkliskowe lub do komory przedniej oka preparatów anti-VEGF lub steroidów. W przypadku preparatów anti-VEGF zaleca się początkowo podanie 3 iniekcji w odstępie 1–2 miesięcy (w zależności od rodzaju leku), a następnie w zależności od obrazu klinicznego [53, 54] (III, A).

Chory po leczeniu okulistycznym powinien pozostawać pod kontrolą, aby można było wykryć i leczyć ewentualne przerzuty (ryc. 2). Zaleca się wykonywanie badań obrazowych. W przypadku podejrzenia zmian przerzutowych w wątrobie zalecane jest wykonanie MRI wątroby z kontrastem. Należy zwrócić uwagę, że nawet badanie MRI w niektórych przypadkach nie pozwala określić faktycznego zaawansowania choroby [52, 55] (III, A). Zasady obserwacji po leczeniu powinny być ustalone na podstawie oceny ryzyka wystąpienia przerzutów, co podsumowano w tabeli VI.

Czerniak spojówki

Czerniak spojówki stanowi 0,25% wszystkich czerniaków oraz 5% czerniaków zlokalizowanych w obrębie oka. W ostatnich latach obserwuje się znaczący wzrost zapadalności na ten rodzaj nowotworu [56, 57]. Molekularne aspekty rozwoju czerniaka spojówki obejmują mutacje genów *BRAF* i *NRAS*, czyli zupełnie inne niż te opisywane w czerniaku błony naczyniowej oka [1] (III, 2A).

Przeważająca większość, czyli 74% czerniaków, rozwija się na podłożu pierwotnie nabytej melanozy (*primary acquired melanosis* – PAM) z atypią, 7% powstaje ze znamienia barwnikowego, a 19% *de novo* [56, 58] (III, 2A).



Rycina 2. Algorytm leczenia chorych na czerniaka gałki ocznej z przerzutami

Tabela VI. Zasady obserwacji po leczeniu czerniaka gałki ocznej pod kątem przerzutów odległych

Grupa ryzyka	Cechy danej grupy ryzyka	Zalecane postępowanie
chorzy na czerniaka gałki ocznej o małym ryzyku wystąpienia przerzutów odległych	cecha T1 oraz w przypadku znanych zaburzeń molekularnych (disomia chromosomu 3, liczne kopie 6p, mutacja <i>EIF1AX</i>)	badania obrazowe w razie wskazań
chorzy na czerniaka gałki ocznej o pośrednim ryzyku wystąpienia przerzutów odległych	cecha T2 lub T3 lub ze znanymi zaburzeniami molekularnymi (mutacja <i>SF3B1</i>)	badania obrazowe co 6–12 miesięcy oraz w przypadku wskazań klinicznych
chorzy na czerniaka gałki ocznej o dużym ryzyku wystąpienia przerzutów odległych	cecha T4 lub z znanymi zaburzeniami molekularnymi (monosomia chromosomu 3, liczne kopie 8q, mutacja <i>BAP1</i> , ekspresja <i>PRAME</i>)	badania obrazowe kontrolne co 3–6 miesięcy przez 5 lat, potem co 6–12 miesięcy do 10 lat, potem w razie wskazań klinicznych (objawów przedmiotowych lub podmiotowych)

Wznowa miejscowa pojawia się w 30–50% przypadków w ciągu 5 lat [59]. Przerzuty występują u około 20–30% pacjentów w 10-letnim okresie obserwacji [56]. Czynniki związanymi z gorszym rokowaniem są:

- lokalizacja guza poza spojówką gałkową,
- wieloguzkowy typ wzrostu,
- szybki wzrost zmiany,
- grubość guza >2 mm,

- pojawienie się wznowy,
- niekompletne wycięcie,
- niezastosowanie po wycięciu terapii adjuwantowej [56, 60] (III, 2A).

Podstawą leczenia pozostaje chirurgiczne usunięcie guza po wcześniejszym zamknięciu naczyń odżywczych, z makroskopowo zachowanym marginesem zdrowych tkanek, którego wielkość pozostaje nieokreślona [56, 60] (III, 2A). Niektórzy rekomendują użycie krioblacji miejsc po wycięciu oraz zastosowanie przymoczków z alkoholu absolutnego [56, 61] (III 1B). W bardzo zaawansowanych przypadkach rozważa się wykonanie zabiegu enukleacji oraz egzenteracji [56, 62, 63] (III, 2A).

Leczenie uzupełniające

1. Miejscowa chemioterapia:
 - mitomycyną C, której podawanie do worka spojówkowego rozpoczyna się po 2 tygodniach od zabiegu operacyjnego [56, 64–69] – zalecenie nier refundowane o bardzo ograniczonych danych klinicznych (IV, 2B),
 - interferonem alfa-2b [56, 70, 71] (IV, 2B) – również nier refundowane o ograniczonych danych klinicznych.
2. Radioterapia:
 - radioterapia z pól zewnętrznych,
 - lokalna brachyterapia.

Należy rozważyć biopsję węzłów wartowniczych. Jednak trzeba pamiętać, że w 50% przypadków występują przerzuty odległe, bez obecności komórek nowotworowych w regionalnych węzłach chłonnych [56, 72, 73] (III, 2B).

W leczeniu przerzutów czerniaka spojówki stosuje się takie terapie jak w zaawansowanym czerniaku skóry [56] (III, 2A). Konieczne jest badanie molekularne, aby oznaczyć status mutacji w obrębie genu *BRAF*.

Pacjent po leczeniu czerniaka spojówki powinien pozostać pod stałą kontrolą onkologiczną oraz okulistyczną (istotna jest każdorazowa fotograficzna dokumentacja stanu miejscowego; należy pamiętać o kontroli spojówki po odwróceniu powiek).

Konflikty interesów:

P. Rutkowski otrzymał grant od firmy Pfizer, honoraria za wykłady od firmy Novartis, Pierre Fabre, Eli Lilly, Merck, Sanofi, MSD, i BMS, oraz za udział w spotkaniach doradczych MSD, Pierre Fabre, Sanofi, Merck, Novartis, and BMS. Medison Pharma. M. Dudzisz-Śledź otrzymała honoraria za wykłady od Pierre Fabre, Merck KGaA, MSD, Sanofi Aventis, Novartis, Medison Pharma i BMS – za udział w spotkaniach doradczych od Merck KGaA i Novartis, oraz finansowanie udziału w konferencjach od Novartis. T. Świtaj otrzymał honoraria za wykłady od Pierre Fabre, Roche, MSD, Novartis i BMS. K. Kozak otrzymała honoraria za wykłady od BMS, MSD, Novartis, Pierre Fabre i Sanofi Aventis – za udział w spotkaniach doradczych od MSD, oraz finansowanie udziału w konferencjach od MSD i Novartis. P. Rogala otrzymał honoraria za wykłady od Pierre Fabre, Novartis, BMS i MSD, Medison Pharma, Blueprint Medicines. K. Zieniewicz nie

zgłosił konfliktu interesów. B. Romanowska-Dixon, P. Rutkowski, K. Kozak, T. Świtaj. M. Dudzisz-Śledź uczestniczyli w badaniach klinicznych dotyczących czerniaka oka jako badacze. Żadna z tych aktywności nie miała wpływu na treść wytycznych.

Monika Dudzisz-Śledź

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków
ul. Roentgena 5
02-781 Warszawa
e-mail: monika.dudzisz-sledz@pib-nio.pl

Otrzymano i zaakceptowano: 11 sierpnia 2022

Piśmiennictwo

1. Walewski J, Dziurda D, Bidziński M, et al. Consensus on methods of development of clinical practice guidelines in oncology under the auspices of Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology and the Agency for Health Technology Assessment and Tariff System. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2022; 72(1): 44–50, doi: 10.5603/njo.2022.0005.
2. Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6(1): 24, doi: 10.1038/s41572-020-0158-0, indexed in Pubmed: 32273508.
3. Berus T, Halon A, Markiewicz A, et al. Clinical, Histopathological and Cytogenetic Prognosticators in Uveal Melanoma - A Comprehensive Review. *Anticancer Res*. 2017; 37(12): 6541–6549, doi: 10.21873/anticancerres.12110, indexed in Pubmed: 29187428.
4. Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye (Lond)*. 2017; 31(2): 241–257, doi: 10.1038/eye.2016.275, indexed in Pubmed: 27911450.
5. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011; 118(9): 1881–1885, doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040, indexed in Pubmed: 21704381.
6. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, et al. EURO-CARE Working Group, EURO-CARE Working Group. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007; 114(12): 2309–2315, doi: 10.1016/j.ophtha.2007.01.032, indexed in Pubmed: 17498805.
7. Rodrigues M, Koning Lde, Coupland SE, et al. UM Cure 2020 Consortium. So Close, yet so Far: Discrepancies between Uveal and Other Melanomas. A Position Paper from UM Cure 2020. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(7), doi: 10.3390/cancers11071032, indexed in Pubmed: 31336679.
8. Wojciechowska U, Didkowska J, Irmina M, et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. <http://onkologia.org.pl/publikacje/>.
9. Kivelä T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93(9): 1129–1131, doi: 10.1136/bjo.2008.150292, indexed in Pubmed: 19704035.
10. Shields CL, Kaliki S, Cohen MN, et al. Prognosis of uveal melanoma based on race in 8100 patients: The 2015 Doane Lecture. *Eye (Lond)*. 2015; 29(8): 1027–1035, doi: 10.1038/eye.2015.51, indexed in Pubmed: 26248525.
11. Al-Jamal RT, Cassoux N, Desjardins L, et al. The Pediatric Choroidal and Ciliary Body Melanoma Study: A Survey by the European Ophthalmic Oncology Group. *Ophthalmology*. 2016; 123(4): 898–907, doi: 10.1016/j.ophtha.2015.12.024, indexed in Pubmed: 26854035.
12. Kivelä T. Prevalence and epidemiology of ocular melanoma. In: Murray T, Boldt HC, ed. *Ocular Melanoma: Advances in Diagnostic and Therapeutic Strategies*. Future Science, London 2014: 21–38.
13. Żygulska-Mach H. Epidemiologia czerniaka oka. *Współczesna Onkologia*. 1998; 8: 226–227.
14. Cabanis EEA, Bourgeois H, Iba-Zizen MT. *Imagerie en ophtalmologie*. Masson, Paris 1996: 486–502.
15. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127(8): 989–998, doi: 10.1001/archophthalmol.2009.208, indexed in Pubmed: 19667335.
16. Folberg R, Rummelt V, Parys-Van Ginderdeuren R, et al. The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma.

- Ophthalmology. 1993; 100(9): 1389–1398, doi: 10.1016/s0161-6420(93)31470-3, indexed in Pubmed: 8371929.
17. Bronkhorst IHG, Jager MJ. Inflammation in uveal melanoma. *Eye (Lond)*. 2013; 27(2): 217–223, doi: 10.1038/eye.2012.253, indexed in Pubmed: 23238448.
 18. Harbour JW, Onken MD, Roberson EDO, et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science*. 2010; 330(6009): 1410–1413, doi: 10.1126/science.1194472, indexed in Pubmed: 21051595.
 19. Romanowska-Dixon B, Jakubowska B, Karska-Basta I, et al. Uveal Tumors. Differential diagnosis of intraocular tumors. In: Romanowska-Dixon B, Jager MJ, Coupland S. ed. *Ocular Oncology*. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2020: 105–369.
 20. Shields JA, Shields CL. Management of posterior uveal melanoma: past, present, and future: the 2014 Charles L. Schepens lecture. *Ophthalmology*. 2015; 122(2): 414–428, doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.046, indexed in Pubmed: 25439609.
 21. Rantala ES, Hernberg M, Kivelä TT. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res*. 2019; 29(6): 561–568, doi: 10.1097/CMR.0000000000000575, indexed in Pubmed: 30664106.
 22. Amin MB, Greene F. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Springer International Publishing, Cham 2017.
 23. Dithmar S, Diaz CE, Grossniklaus HE. Intraocular melanoma spread to regional lymph nodes: report of two cases. *Retina*. 2000; 20(1): 76–79, doi: 10.1097/00006982-200001000-00014, indexed in Pubmed: 10696752.
 24. 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(8): 1582–1589, doi: 10.1016/j.ophtha.2012.01.048, indexed in Pubmed: 22503229.
 25. Shields JA, Shields CL, Ehya H, et al. Fine-needle aspiration biopsy of suspected intraocular tumors. The 1992 Urwick Lecture. *Ophthalmology*. 1993; 100(11): 1677–1684, doi: 10.1016/s0161-6420(93)31418-1, indexed in Pubmed: 8233394.
 26. NCCN Guidelines. Uveal Melanoma. Version 3.2020.
 27. Shields JA, Mashayekhi A, Ra S, et al. Pseudomelanomas of the posterior uveal tract: the 2006 Taylor R. Smith Lecture. *Retina*. 2005; 25(6): 767–771, doi: 10.1097/00006982-200509000-00013, indexed in Pubmed: 16141866.
 28. Shields CL, Dalvin LA, Ancona-Lezama D, et al. CHOROIDAL NEVUS IMAGING FEATURES IN 3,806 CASES AND RISK FACTORS FOR TRANSFORMATION INTO MELANOMA IN 2,355 CASES: The 2020 Taylor R. Smith and Victor T. Curtin Lecture. *Retina*. 2019; 39(10): 1840–1851, doi: 10.1097/IAE.0000000000002440, indexed in Pubmed: 30608349.
 29. Shields CL, Shields JA, Cater J, et al. Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long-term visual outcome in 1106 consecutive patients. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118(9): 1219–1228, doi: 10.1001/archoph.118.9.1219, indexed in Pubmed: 10980767.
 30. Melia BM, Abramson DH, Albert DM, et al. 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 COMS report no. 16. *Ophthalmology*. 2001; 108(2): 348–366, doi: 10.1016/s0161-6420(00)00526-1, indexed in Pubmed: 11158813.
 31. 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(12): 1684–1693, doi: 10.1001/archoph.124.12.1684, indexed in Pubmed: 17159027.
 32. Simpson E, Gallie B, Laperriere N, et al. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy*. 2014; 13(1): 1–14, doi: 10.1016/j.brachy.2013.11.008.
 33. Straatsma BR. Golden Jubilee Lecture. Randomised clinical trials of choroidal melanoma treatment. *Indian J Ophthalmol*. 2003; 51(1): 17–23, indexed in Pubmed: 12701858.
 34. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, et al. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma. III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119(7): 969–982, doi: 10.1001/archoph.119.7.969, indexed in Pubmed: 11448319.
 35. Mortality in patients with small choroidal melanoma. COMS report no. 4. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1997; 115(7): 886–893, indexed in Pubmed: 9230829.
 36. Gragoudas ES, Lane AM, Munzenrider J. Long-term risk of local failure after proton therapy for choroidal/ciliary body melanoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2002; 100: 43–48; discussion 48–49, indexed in Pubmed: 12545676.
 37. Damato B. The role of eyewall resection in uveal melanoma management. *Int Ophthalmol Clin*. 2006; 46(1): 81–93, doi: 10.1097/01.iio.0000195862.71558.c8, indexed in Pubmed: 16365557.
 38. Konstantinidis L, Groenewald C, Coupland SE, et al. Long-term outcome of primary endoresection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2014; 98(1): 82–85, doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304022, indexed in Pubmed: 24169650.
 39. Kubicka-Trząska A, Morawski K, Markiewicz A, et al. Prevention and treatment of the toxic tumour syndrome following primary proton beam therapy of choroidal melanomas. *Archives of Medical Science - Civilization Diseases*. 2020; 5(1): 22–28, doi: 10.5114/amscd.2020.94102.
 40. Turkoglu EB, Pointdujour-Lim R, Mashayekhi A, et al. PHOTODYNAMIC THERAPY AS PRIMARY TREATMENT FOR SMALL CHOROIDAL MELANOMA. *Retina*. 2019; 39(7): 1319–1325, doi: 10.1097/IAE.0000000000002169, indexed in Pubmed: 29659412.
 41. Rundle P. Treatment of posterior uveal melanoma with multi-dose photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol*. 2014; 98(4): 494–497, doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304432, indexed in Pubmed: 24463441.
 42. Grossniklaus HE. Progression of ocular melanoma metastasis to the liver: the 2012 Zimmerman lecture. *JAMA Ophthalmol*. 2013; 131(4): 462–469, doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2547, indexed in Pubmed: 23392528.
 43. Grossniklaus HE. Understanding Uveal Melanoma Metastasis to the Liver: The Zimmerman Effect and the Zimmerman Hypothesis. *Ophthalmology*. 2019; 126(4): 483–487, doi: 10.1016/j.ophtha.2018.09.031, indexed in Pubmed: 30910033.
 44. Rowcroft A, Loveday BPT, Thomson BNJ, et al. Systematic review of liver directed therapy for uveal melanoma hepatic metastases. *HPB (Oxford)*. 2020; 22(4): 497–505, doi: 10.1016/j.hpb.2019.11.002, indexed in Pubmed: 31791894.
 45. Fiorentini G, Aliberti C, Del Conte A, et al. Intra-arterial hepatic chemoembolization (TACE) of liver metastases from ocular melanoma with slow-release irinotecan-eluting beads. Early results of a phase II clinical study. *In Vivo*. 2009; 23(1): 131–137, indexed in Pubmed: 19368137.
 46. Pelster MS, Gruschus SK, Bassett R, et al. Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2021; 39(6): 599–607, doi: 10.1200/JCO.20.00605, indexed in Pubmed: 33125309.
 47. Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naïve Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *J Clin Oncol*. 2021; 39(6): 586–598, doi: 10.1200/JCO.20.00550, indexed in Pubmed: 33417511.
 48. Rodriguez-Vidal C, Fernandez-Diaz D, Fernandez-Marta B, et al. Treatment of Metastatic Uveal Melanoma: Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(9), doi: 10.3390/cancers12092557, indexed in Pubmed: 32911759.
 49. Sacco JJ, Carvajal R, Butler MO, et al. 64MO A phase (ph) II, multi-center study of the safety and efficacy of tebentafusp (tebe) (IMCgp100) in patients (pts) with metastatic uveal melanoma (mUM). *Ann Oncol*. 2020; 31: S1442–S1443, doi: 10.1016/j.annonc.2020.10.552.
 50. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. IMCgp100-202 Investigators. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*. 2021; 385(13): 1196–1206, doi: 10.1056/NEJMoa2103485, indexed in Pubmed: 34551229.
 51. Shields JA, Shields CL. *Intraocular Tumors: An Atlas and Textbook* 3rd ed. Wolters Kluwer 2015.
 52. Barker CA, Salama AK. New NCCN Guidelines for Uveal Melanoma and Treatment of Recurrent or Progressive Distant Metastatic Melanoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018; 16(5S): 646–650, doi: 10.6004/jccn.2018.0042, indexed in Pubmed: 29784747.
 53. D'Amato B. Vasculopathy After Treatment of Choroidal Melanoma. In: Jousseaume AM, Gardner TW, Kirchhof B, Ryan S. ed. *Retinal Vascular Disease*. Springer 2007: 582–591.
 54. Finger PT, Chin KJ, Semenova EA, et al. Anti-vascular endothelial growth factor bevacizumab (avastin) for radiation retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2007; 125(6): 751–756, doi: 10.1001/archoph.125.6.751, indexed in Pubmed: 17562985.
 55. Nathan P, Cohen V, Coupland S, et al. United Kingdom Uveal Melanoma Guideline Development Working Group. Uveal Melanoma UK National Guidelines. *Eur J Cancer*. 2015; 51(16): 2404–2412, doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.013, indexed in Pubmed: 26278648.

56. Blum ES, Yang J, Komatsubara KM, et al. Clinical Management of Uveal and Conjunctival Melanoma. *Oncology (Williston Park)*. 2016; 30(1): 29–32, 34, indexed in Pubmed: 26791842.
57. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 2005; 103(5): 1000–1007, doi: 10.1002/cncr.20866, indexed in Pubmed: 15651058.
58. Shields CL, Markowitz JS, Belinsky I, et al. Conjunctival melanoma: outcomes based on tumor origin in 382 consecutive cases. *Ophthalmology*. 2011; 118(2): 389–95.e1–2, doi: 10.1016/j.ophtha.2010.06.021, indexed in Pubmed: 20723990.
59. Missotten GS, Keijser S, De Keizer RJW, et al. Conjunctival melanoma in the Netherlands: a nationwide study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46(1): 75–82, doi: 10.1167/iovs.04-0344, indexed in Pubmed: 15623757.
60. Shields CL, Shields JA, Gündüz K, et al. Conjunctival melanoma: risk factors for recurrence, exenteration, metastasis, and death in 150 consecutive patients. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118(11): 1497–1507, doi: 10.1001/archophth.118.11.1497, indexed in Pubmed: 11074806.
61. Wong JR, Nanji AA, Galor A, et al. Management of conjunctival malignant melanoma: a review and update. *Expert Rev Ophthalmol*. 2014; 9(3): 185–204, doi: 10.1586/17469899.2014.921119, indexed in Pubmed: 25580155.
62. Paridaens AD, McCartney AC, Minassian DC, et al. Orbital exenteration in 95 cases of primary conjunctival malignant melanoma. *Br J Ophthalmol*. 1994; 78(7): 520–528, doi: 10.1136/bjo.78.7.520, indexed in Pubmed: 7522545.
63. Norregaard JC, Gerner N, Jensen OA, et al. Malignant melanoma of the conjunctiva: occurrence and survival following surgery and radiotherapy in a Danish population. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1996; 234(9): 569–572, doi: 10.1007/BF00448801, indexed in Pubmed: 8880155.
64. Finger PT, Czechowska G, Liarikos S. Topical mitomycin C chemotherapy for conjunctival melanoma and PAM with atypia. *Br J Ophthalmol*. 1998; 82(5): 476–479, doi: 10.1136/bjo.82.5.476, indexed in Pubmed: 9713051.
65. Kurli M, Finger PT. Topical mitomycin chemotherapy for conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia: 12 years' experience. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005; 243(11): 1108–1114, doi: 10.1007/s00417-004-1080-y, indexed in Pubmed: 15940485.
66. Demirci H, McCormick SA, Finger PT. Topical mitomycin chemotherapy for conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia: clinical experience with histopathologic observations. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118(7): 885–891, indexed in Pubmed: 10900099.
67. Ditta LC, Shildkrot Y, Wilson MW. Outcomes in 15 patients with conjunctival melanoma treated with adjuvant topical mitomycin C: complications and recurrences. *Ophthalmology*. 2011; 118(9): 1754–1759, doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.060, indexed in Pubmed: 21652078.
68. Russell HC, Chadha V, Lockington D, et al. Topical mitomycin C chemotherapy in the management of ocular surface neoplasia: a 10-year review of treatment outcomes and complications. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94(10): 1316–1321, doi: 10.1136/bjo.2009.176099, indexed in Pubmed: 20530655.
69. Khong JJ, Muecke J. Complications of mitomycin C therapy in 100 eyes with ocular surface neoplasia. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90(7): 819–822, doi: 10.1136/bjo.2005.086850, indexed in Pubmed: 16672325.
70. Finger PT, Sedek RW, Chin KJ. Topical interferon alfa in the treatment of conjunctival melanoma and primary acquired melanosis complex. *Am J Ophthalmol*. 2008; 145(1): 124–129, doi: 10.1016/j.ajo.2007.08.027, indexed in Pubmed: 17981257.
71. Herold TR, Hintschich C. Interferon alpha for the treatment of melanocytic conjunctival lesions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010; 248(1): 111–115, doi: 10.1007/s00417-009-1189-0, indexed in Pubmed: 19756691.
72. Esmali B. Patterns of regional and distant metastasis in patients with conjunctival melanoma Experience at a cancer center over four decades. *Ophthalmology*. 2001; 108(11): 2101–2105, doi: 10.1016/s0161-6420(01)00782-5.
73. Tuomaala S, Kivelä T. Metastatic pattern and survival in disseminated conjunctival melanoma: implications for sentinel lymph node biopsy. *Ophthalmology*. 2004; 111(4): 816–821, doi: 10.1016/j.ophtha.2003.11.001, indexed in Pubmed: 15051218.