

Uvealni melanom: priporočila zdravljenja

Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of patients with uveal melanoma

Perić Barbara^{2,3}, Hawlina Gregor¹, Debelič Vladimir¹, Ocvirk Janja^{2,3}, Reberšek Martina^{2,3}, Kokalj Marko², Plavc Gaber^{2,3}, Zadnik Vesna^{2,3}, Lavrič Groznik Alenka¹

¹Univerzitetni klinični center Ljubljana, Očesna klinika, Grablovičeva ulica 46, 1000 Ljubljana

²Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

³Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: doc. dr. Barbara Perić, dr. med., spec. spl. krg.

E-mail: BPeric@onko-i.si

Poslano / Received: 11. 4. 2025

Sprejeto / Accepted: 19. 4. 2025

doi:10.25670/oi2025-007on

IZVLEČEK

Uvealni melanom je najpogostejši primarni maligni znotraj očesni tumor pri odraslih. Med uvealne melanome uvrščamo melanom žilnice (90 %), ciliarnika (6 %) in šarenice (4 %). Med leti 2017 in 2021 je za uvealnim melanomom v Sloveniji letno zbolelo povprečno 23 oseb, kar predstavlja 3,7 % vseh melanomov.

Prva slovenska celostna in multidisciplinarna priporočila zdravljenja vključujejo melanome žilnice in ciliarnika in so povzeta po ameriških smernicah NCCN. Priporočila celostno predstavijo tako dejavnike tveganja, kot klinično sliko in možnosti lokalnega zdravljenja tega raka, kot tudi sodobne načine multidisciplinarnega zdravljenja oddaljenih zasevkov vključno z možnostjo genotipizacije polne krvi na prisotnost človeškega levkocitnega antigena (HLA)-A*02:01.

S priporočili želimo specialistom različnih strok olajšati tako pogovor z bolnikom in svojci, kot izbiro ustreznega zdravljenja.

Ključne besede: uvelani melanom, multidisciplinarno zdravljenje, priporočila

ABSTRACT

Uveal melanoma is the most common primary malignant intraocular tumor in adults. Uveal melanomas include choroidal melanoma (90%), ciliary body melanoma (6%), and iris melanoma (4%). Between 2017 and 2021, an average of 23 people were diagnosed with uveal melanoma annually in Slovenia, representing 3.7% of all melanomas.

*The first comprehensive and multidisciplinary treatment guidelines in Slovenia cover choroidal and ciliary body melanomas and are based on the American NCCN guidelines. These recommendations provide a holistic overview of risk factors, clinical presentation, and local treatment options for this cancer, as well as modern approaches to the multidisciplinary management of distant metastases—including the possibility of full blood genotyping for the presence of the human leukocyte antigen (HLA)-A*02:01.*

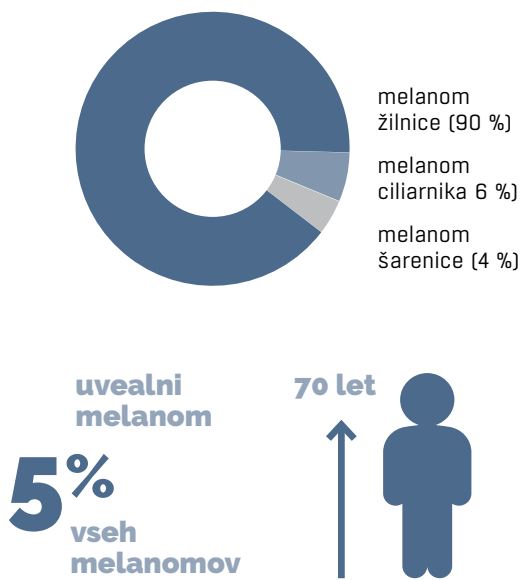
The aim of these guidelines is to support specialists from various fields in both communicating with patients and their families, and in choosing the most appropriate treatment options.

Keywords: uveal melanoma, treatment, multidisciplinary management, recommendations

UVOD

Uvealni melanom (UM) je najpogostejši primarni maligni znotraj očesni tumor pri odraslih. Med uvealne melanome uvrščamo melanom žilnice (90 %), ciliarnika (6 %) in šarenice (4 %).

Predstavlja 5 % vseh melanomov. Incidenca uvealnega melanoma je med 5 in 10 primerov na milijon prebivalcev letno. V svetu pojavnost narašča s starostjo in doseže vrh pri starosti 70 let. Bolezen je nekoliko pogostejša pri moških.



V Registru raka Republike Slovenije so podatki o uvelanem melanomu na voljo za zadnjih 20 let (2002-2021).

V tem obdobju je zbolelo 347 oseb, število zbolelih pa se s časom rahlo povečuje. Med leti 2017 in 2021 je za uvealnim melanomom letno zbolelo povprečno 23 oseb (1,15 na 100.000 prebivalcev), kar predstavlja 3,7 % vseh melanomov. V Sloveniji je med zbolelimi približno enako število moških in žensk, več kot 90 % jih ima melanom žilnice. Povprečna starost zbolelih je 63,5 let.

Prva slovenska celostna in multidisciplinarna priporočila zdravljenja vključujejo melanome žilnice in ciliarnika in so povzeta po ameriških smernicah NCCN (angl. National Comprehensive Cancer Network, verzija 1.2004 Melanoma: Uveal). Opisana priporočila ne vključujejo melanomov šarenice, saj so ti melanomi redki in imajo drugačno klasifikacijo AJCC TNM (angl. American Joint Committee Tumor, Node, Metastasis Classification) in boljšo prognozo od ostalih uvelanih melanomov.

DEJAVNIKI TVEGANJA

- Prisotnost nevusa žilnice
- Svetlopolti ljudje in/ali modra, svetla šarenica
- Okularna ali okulodermalna melanocitoza
- Nevrofibromatoza tip 1, tumor BAP 1 predispozicijski sindrom
- Osebna ali družinska anamneza raka:
 - starost pod 30 let
 - anamneza drugega primarnega raka pri bolniku z UM
 - Družinska ali osebna anamneza drugih vrst raka, za katere je znano, da so povezani z dednim sindromom:
 - BAP1 (mezoteliom, bazalnocelični karcinom, kožni

melanom, karcinom ledvičnih celic, hepatocelularni karcinom, holangiokarcinom, meningeom);

- BRCA, PALB2 (rak dojke, ovarijska, trebušne slinavke);

Prisotnost kožnega melanoma ne poveča tveganja za razvoj uvealnega melanoma.

Priporoča se napotitev na gensko testiranje pri mlajših in družinsko obremenjenih bolnikih.

SIMPTOMI IN KLINIČNI ZNAKI

Simptomi:

- poslabšanje ali izguba vida
- izpad v vidnem polju
- motnjave v vidnem polju
- bliskanje
- bolečina v zraku in/ali orbiti
- bolniki so lahko asimptomatski

Klinični znaki:

- široke episkleralne žile (sentinel žile)
- razokrožena zenica
- lokalizirana pigmentirana ali nepigmentirana tvorba (cilairnika ali žilnice)
- serozni odstop mrežnice
- motnjave v steklovini
- siva mrena
- neovaskularizacija šarenice in/ali povišan očesni pritisk

DIAGNOSTIKA

Osebna in družinska anamneza malignih bolezni

(glej dejavnike tveganja za razvoj uvealnega melanoma).

Pregled sprednjega dela očesa in očesnega ozadja pri široki zenici:

- določitev vidne ostrine
- določitev lokacije, velikosti tumorja, oddaljenost tumorja od vidnega živca in fovee, prisotnost seroze in oranžnega pigmenta

Ultrazvok zrkla (A in B sken, UBM, Doppler ultrazvok (UZ)):

- premer in debelina tumorja
- reflektivnost tumorja
- lokalizacija (žilnica, ciliarnik, iris, orbita)
- ocena ožiljenosti tumorja z Doppler UZ

Fotografija očesnega ozadja in/ali sprednjih delov očesa

Optična koherentna tomografija (ocena subretinalne tekočine, edema mrežnice)

Fluorescinska in indocianin zelena angiografija (ocena lastnega žilja tumorja)

Transiluminacija oziroma presvetlitev tumorja (za določitev robov in lege tumorja)

Avtofluorescenca očesnega ozadja (dokumentacija oranžnega pigmenta na tumorju)

Magnetna resonanca (MRD) s kontrastom (v primeru goste krvavitve v steklovino, suma na širjenje melanoma v orbito ali vidni živec)

Biopsija (preko sprednjega prekata, transvitrealna, transskleralna):

- diagnostična: v kolikor z zgoraj omenjenimi preiskavami lezije ne moremo opredeliti;
- prognostična.

KLINIČNI STADIJ

Diagnoza uvealnega melanoma NI POTRJENA

in/ali je št. dejavnikov tveganja za rast < 3

Dejavniki tveganja za rast malih melanocitnih tumorjev:

- prisotnost simptomov
- debelina tumorja ≥ 2 mm, premer tumorja ≥ 5 mm
- rob tumorja znotraj 3 mm od vidnega živca
- subretinalna tekočina
- lipofuscin
- akustična senca na ultrazvoku
- odsotnost haloja

Priporočilo obravnave: opazovanje, ponovna ocena rasti tumorja in/ali pojava dejavnikov tveganja. Pregled priporočamo vsakih 2-6 mesecev.

Uvealni melanom POTRJEN

Pomembni klinični dejavniki: starost bolnika, višina in premer tumorja, prizadetost ciliarnika, ekstraokularno širjenje.

Izključitev oddaljenih zasevkov:

- UZ trebuha, CT trebuha ob indikaciji
- RTG pc
- laboratorij (jetrni testi)

Ob sumu na razsoj:

PET CT ali CT prsnega koša, trebuha in glave, MRI jeter (ob klinični indikaciji).

Priporočilo: nadaljnja obravnava na OI Ljubljana.

KLASIFIKACIJA TNM

Klasifikacija melanoma žilnice in ciliarnika sledi klasifikaciji AJCC (American Joint Committee on Cancer, 8th ed., 2017) TNM (tumour, node, metastasis).

Definicija T, N, M

T Primarni tumor

TX Primarnega tumorja ni možno oceniti

T0 Ni dokazov o primarnem tumorju

N Zasevki v regionalnih bezgavkah

M Oddaljeni zasevki

Melanomi žilnice in ciliarnika so razvrščeni v štiri kategorije od **T1** do **T4** glede na naraščajočo debelino tumorja in največji bazalni premer tumorja (razdeljen v korakih po 3 mm), kot prikazuje slika 1.

Subkategorije a do d kažejo na obseg širitve bolezni:

a tumor brez prizadetosti ciliarnika in brez ekstraokularnega širjenja;

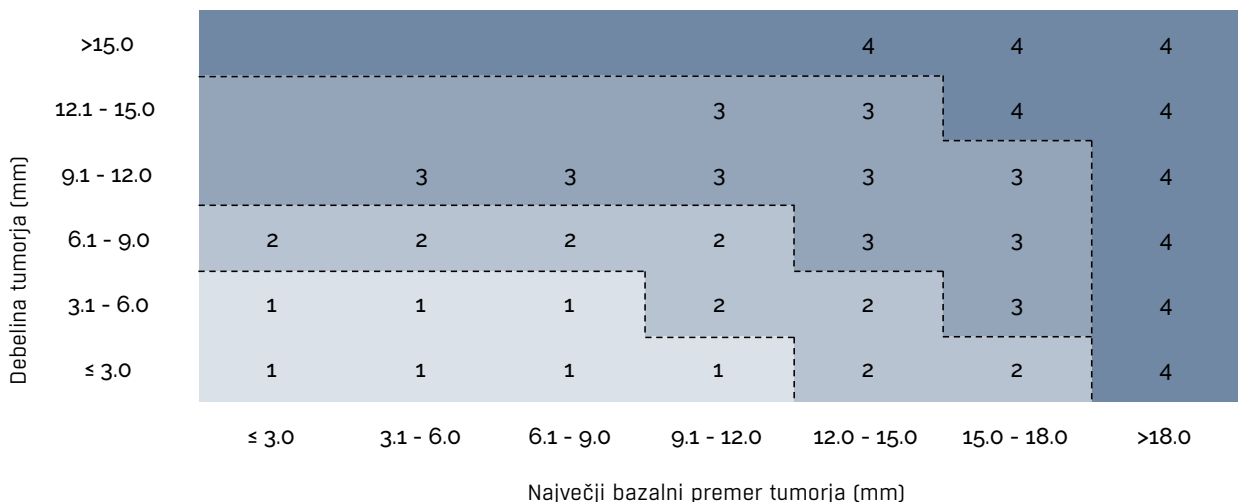
b tumor s prizadetostjo ciliarnika;

c tumor brez prizadetosti ciliarnika vendar z ekstraokularnim širjenjem premera ≤ 5 mm;

d tumor s prizadetostjo ciliarnika in z ekstraokularnim širjenjem premera ≤ 5 mm.

Subkategorija **T4e** kaže na tumor katerekoli velikosti z ekstraokularnim širjenjem premera > 5 mm.

Slika 1: Kategorije primarnega tumorja (T) glede na debelino v mm.



N Regionalne bezgavke

NX Regionalnih bezgavk ni možno oceniti

NO Brez prizadetosti regionalnih bezgavk

N1 Metastaze regionalnih bezgavk ali depoziti tumorja v orbiti

N1a Metastaze v eni ali več regionalnih bezgavkah

N1b Regionalne bezgavke niso pozitivne, v orbiti so prisotni diskretni tumorski depoziti, ki niso neposredno nadaljevanje primarnega tumorja v očesu.

M Oddaljene metastaze

M0 Brez metastaz

M1 Sistemske metastaze, ki jih razdelimo v subkategorije glede na največji premer največje metastaze:

M1a ≤ 3.0 cm

M1b 3.1–8.0 cm

M1c ≥ 8.1 cm

S pomočjo opisanih kategorij lahko določimo stadij bolezni. Stadiji so navedeni v tabeli 2.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje je odvisno od lokacije tumorja, višine in premera tumorja, statusa drugega očesa ter bolnikove želje in starosti. Pred začetkom zdravljenja naredimo pri bolniku oceno stadija bolezni na podlagi mednarodne klasifikacije TNM. Očesno bolezen razvrstimo glede na velikost tumorja (največji bazalni premer in višino tumorja), prizadetost ciliarnika in ekstraokularno širjenje tumorja.

Možna je biopsija primarnega tumorja za prognostično analizo. Pri bolnikih z napredovalo metastatsko boleznijo se lahko odločimo za opazovanje primarnega tumorja. Potrebna je histološka preiskava enukleiranega očesa.

Tabela 1: Stadij bolezni AJCC.

	T	N	M
Stadij 1	T1a	NO	M0
Stadij IIA	T1b-d	NO	M0
	T2a	NO	M0
Stadij IIB	T2b	NO	M0
	T3a	NO	M0
Stadij IIIA	T2c-d	NO	M0
	T3b-c	NO	M0
	T4a	NO	M0
Stadij IIIB	T3d	NO	M0
	T4b-c	NO	M0
Stadij IIIC	T4d-e	NO	M0
Stadij IV	Katerikoli T	N1	M0
	Katerakoli T	Katerakoli N	M1 a-c

Lokalno zdravljenje

Lokalno zdravljenje vključuje radioterapijo, fototerapijo in kirurgijo.

Brahiradioterapija

Mali/srednji/veliki melanomi premera < 18 mm

- rutenij 106 (melanomi, visoki do 6 mm)
- jod 125 (melanomi, visoki do 10 mm)*

Radioterapija s protoni *

Za tumorje vseh velikosti, primerna za peripapilarne melanome in tumorje, ki jih ne moremo zdraviti z brahiradioterapijo.

Stereotaktično obsevanje *

- Primerno za peripapilarne melanome in bolnike, ki niso primerni za brahiradioterapijo.

Transpupilarna termoterapija

- Adjuvantna terapija po radioterapiji (pri lokalni ponovitvi bolezni).

Fotodinamična terapija

- Melanocitni nevusi z visokim tveganjem in sumom na maligno alteracijo.

Enukleacija

- Slep, boleče oko, neovaskularni glavkom;
- Veliki melanomi

Eksenteracija

- Obsežno širjenje tumorja v orbito.

Radioterapija +/- endoresekcija*

- Srednje veliki melanomi;
- Toksični tumor sindrom po protonskem obsevanju.

Trans-skleralna resekcija +/- brahiradioterapija*

- Srednji do veliki melanomi z manjšim premerom.

* Napotitev v tujino v skladu s priporočilom MDT (MultiDisciplinary Tumor) konzilija in odobritvijo ZZZS

Dopolnilno zdravljenje po zaključenem kirurškem zdravljenju je indicirano, če je po enukleaciji prisotno ekstraokularno širjenje tumorja:

- Inkapsulirano ekstraokularno širjenje manjše od 3 mm: opazovanje ali radioterapija orbite;
- Ekstraokularno širjenje > 3 mm: intraoperativna krioterapija, orbitalna eksenteracija, radioterapija orbite v 2 mesecih po operaciji.

Priporočenega standardnega neoadjuvantnega in adjuvantnega sistemskega zdravljenja zaenkrat še ni na voljo.

SLEDENJE PO LOKALNEM ZDRAVLJENJU

- **Po radioterapiji:** na 3-6 mesecev prvih 3-5 let, kasneje na 6-12 mesecev, odvisno od klinične slike (vidna ostrina, očesni pregled, slikanje očesnega ozadja, ultrazvok). Redni pregledi so potrebni tudi zaradi razvoja postradiacijske retinopatije in/ali nevropatije, ki jo zdravimo z lasersko fotokoagulacijo mrežnice +/- antiVEGF injekcijami +/- steroidnimi intravitrealnimi injekcijami.
- **Po enukleaciji** se bolnike pregleda en mesec po operaciji in čez 6 mesecev, nato letno (pregled vek, veznične vrečke in ustreznosti očesne proteze).
- Kontralateralno oko ni izpostavljeno povečanemu tveganju za razvoj UM.

ZDRAVLJENJE LOKALNE PONOVIKTE

Lokalne ponovitve bolezni po zaključenem zdravljenju so redke, zgodijo se pri manj kot 10 % zdravljenj.

Zdravljenje ponovitve tumorja intraokularno (odvisno od velikosti in lokacije):

- radioterapija (brahiradioterapija ali protonsko obsevanje)
- transpupilarna termoterapija (za manjše lokalne ponovitve, lahko kot posledica nepopolnega kritja s ploščico)
- enukleacija

Zdravljenje tumorja, ki se je razširil ekstraokularno (potrjen histološko):

- kirurška resekcija tumorja (delna resekcija ali enukleacija oz. eksenteracija +/- radioterapija orbite +/- krioterapija)

TVEGANJE ZA RAZVOJ ODDALJENIH ZASEVKOV

Kljub učinkovitemu zdravljenju primarnega melanoma je tveganje za nastanek oddaljenih zasevkov pri bolnikih z uvealnim melanomom do 50 odstotkov (odvisno od genetskega podtipa tumorja). Večina bolnikov razvije metastatski uvealni melanom v petih do sedmih letih po zdravljenju primarnega uvealnega melanoma, pri čemer je srednji čas približno tri leta. Zasevki pa se lahko pojavijo tudi po desetletju ali več. Prognoza teh bolnikov je slaba s srednjim celokupnim preživetjem približno eno leto.

Uvealni melanom zaseva najpogosteje v jetra (90 %), sledijo pljuča (20-30 %), kosti (16-18 %), koža in mehka tkiva (11 %) ter bezgavke (10 %). Zasevki v možganih se pojavijo redko (4-5 %). Bolniki s primarnim uvealnim melanomom in sinhronimi oddaljenimi zasevki so redki (manj kot štiri odstotki vseh bolnikov z diagnozo uvealnega melanoma).

Tveganje za razvoj zasevkov je odvisno od kliničnih in histoloških, predvsem pa genetskih dejavnikov tveganja.

Upoštevati je potrebno:

- bolnikovo starost in spol
- lokacijo tumorja, višino in največji bazalni premer tumorja
- prizadetost ciliarnika
- ekstraokularno širjenje tumorja (makroskopsko in mikroskopsko)

V primeru enukleacije očesa beležimo:

- celični tip (modificiran Callender sistem)
- število mitoz (število/40x povečavi, H&E barvanje)
- prisotnost "extravascular matrix patterns"
- prisotnost ekstraokularne rasti melanoma (velikost v mm, prisotnost/odsotnost kapsule,
- oddaljenost od kirurškega roba)
- pozitivna ali negativna ekspresija nuklearnega proteina BAP1 v tumorskih celicah

Za zgodnje odkrivanje oddaljenih zasevkov se priporoča UZ ali MRI trebuha na 3-12 mesecev, glede na nivo tveganja za razvoj metastaz 10 let od postavitve očesne diagnoze. Pri bolnikih z visokim tveganjem svetujejo spremljanje vsakih 3-6 mesecev prvih 5 let, nato na 6-12 mesecev vsaj 10 let. Sledenje poteka s sodelovanjem izbranega osebnega zdravnika na podlagi priporočila lečečega očesnega onkologa.

Jetrni testi so nizko senzitivni, saj postanejo patološki šele pri napredovali bolezni, zato jih rutinsko pri presejanju ne uporabljamo.

Bolniki z UM imajo povišano tveganje za razvoj drugih vrst raka, še posebej bolnikov z družinskimi dednimi sindromi.

Tabela 2: Tveganje za pojav oddaljenih zasevkov.

NIZKO TVEGANJE	SREDNJE TVEGANJE	VISOKO TVEGANJE
Razred 1A GEP	Razred 1B GEP	Razred 2 GEP (gene expression profile)
Disomija 3	3 SF3B1 mutacija	Monosomija 3
Pridobitev ročice kromosoma 6p	T2 in T3 (AJCC)	Pridobitev ročice kromosoma 8q
EIF1AX mutacija		BAP1 mutacija
T1 (AJCC)		PRAME ekspresija
		T4 (AJCC)



ODDALJENI ZASEVKI

Pred pričetkom zdravljenja oddaljenih zasevkov (metastatske bolezni) je potrebno zagotoviti:

- klinični pregled (starost bolnika, prisotnost ascitesa ...);
- opredelitev lokacije, število in premer metastaz;
- biopsijo lezije (metastaza mora biti potrjena histološko);
- jetrne teste (LDH, AF, GGT, bilirubin);
- slikovno diagnostiko: PET CT, CT prsnega koša, trebuha, MRI jeter;
- MRI glave s kontrastom v primeru nevroloških simptomov;
- določitev HLA-A*02:01.

ZDRAVLJENJE SISTEMSKO RAZŠIRJENE BOLEZNI

Zdravljenje oligometastatske bolezni

Skladno s priporočilom konzilija MDT je zdravljenje oligometastatske bolezni kirurško ali z ablativno radioterapijo in drugimi metodami lokalnega zdravljenja.

Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni

Priporočila so povzeta in pripravljena na podlagi mednarodnih priporočil, ameriških National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Priporočila Evropskega združenja za internistično onkologijo, European Society of Medical oncology (ESMO), še niso na voljo. V priporočilih je povzeta kategorija priporočila po NCCN. Sistemske onkološke zdravljenje je pri uvealnem melanomu trenutno indicirano za zdravljenje metastatske bolezni. Sistemske zdravljenje vodi internist onkolog.

Optimalni pristop k zdravljenju metastatskega uvealnega melanoma se spreminja. Izbira zdravljenja temelji na kliničnih dejavnikih, kot so ocena genotipa HLA-A*02:01, breme tumorja, hitrost rasti in lokacija ter razpoložljivost rezultatov kliničnih raziskav.

Pred začetkom sistemskega zdravljenja pri vseh bolnikih z metastatskim uvealnem melanomom opravimo genotipizacijo polne krvi na prisotnost človeškega levkocitnega antigena (HLA)-A*02:01, ki se pojavlja pri približno 45 odstotkih bolnikov. Bolniki, pri katerih je HLA-A*02:01 pozitiven, so kandidati za tarčno zdravljenje z bispecifikom tebentafuspom.

Bolnikom z metastatskim uvealnim melanomom, ki niso pozitivni na HLA-A*02:01 ali imajo obsežno ali hitro napredujočo bolezen, se priporoča vključitev v klinične raziskave, kadar koli je to mogoče, in ponudi drugo sistemske zdravljenje ali lokoregionalno zdravljenje, v kolikor je indicirano.

Pri tistih bolnikih, ki zavrnejo vključitev v klinične raziskave, ali ni indikacij za vključitev v lete, temelji odločitev o zdravljenju na obsežnosti metastatske bolezni, značilnostih bolnika in željah glede zdravljenja. Optimalni pristop k zdravljenju ni določen, saj večjih randomiziranih kliničnih raziskav pri tej redki bolezni ni na voljo. Pri bolnikih z ekstrahepatično boleznijo je indicirana kombinirana imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk, s kombinacijo nivolumaba in ipilimumaba, ali z anti-PD-1 ali anti-CTLA-4 mono-imunoterapijo. Pri bolnikih z mutacijami v BRAF V600 genu je indicirano kombinirano tarčno zdravljenje z zaviralcema BRAF in MEK, dabrafenibom in trametinibom, vendar so te pri metastatskem uvealnem melanomu zelo redke.

Priporočene sheme 1. izbora:

- Vključitev v klinično raziskavo, v kolikor je na voljo.
- Tebentafusp v primeru HLA-A*02:01- pozitivne bolezni (NCCN kategorija 1, ESMO MCBS 4).
- Imunoterapija:
 - kombinirana imunoterapija nivolumab + ipilimumab;
 - mono-imunoterapija z anti-PD-1: pembrolizumab, nivolumab.

Preostale priporočene sheme:

- **Imunoterapija:**
 - ipilimumab v mono-terapiji.
- **Kemoterapija:**
 - dakarbazin;
 - temozolomid;
 - paklitaksel;
 - na albumin vezan paklitaksel;
 - karboplatin + paklitaksel.
- **Tarčna terapija:**
 - trametinib.

Kategorije priporočila po NCCN:

Kategorija 1	splošno soglasje, utemeljeno na dokazih visoke ravni
Kategorija 2A	splošno soglasje, utemeljeno na dokazih nižje ravni,
Kategorija 2B	delno soglasje, utemeljeno na dokazih nižje ravni, vključujoč klinične izkušnje
Kategorija 3	visoko nesoglasje o primernosti priporočila

Če ni drugače navedeno v tekstu, uporabljamo 2A kategorijo.

VLOGA RADIOTERAPIJE PRI SISTEMSKO RAZŠIRJENI BOLEZNI

Radioterapija omogoča tako primarno kot dopolnilno (adjuvantno) in paliativno zdravljenje oddaljenih zasevkov.

Zasevki v možganih**Stereotaktična radiokirurgija (SRS):**

- kot primarno zdravljenje: previdnost pri zasevkih > 3 cm;
- kot adjuvantno zdravljenje: manjša pooperativna votlina (do 5 cm).

Stereotaktična radioterapija (SRT):

- kot primarno zdravljenje: zasevki > 4 cm;
- kot adjuvantno zdravljenje: pooperativne votline > 5 cm.

Obsevanje cele glave (paliativna radioterapija (RT))

Z bolnikom je pred uvedbo zdravljenja potrebno natančno pretehtati razloge za in proti obsevanju cele glave, upoštevajoč njegove preference oz. cilje obravnave.

- Kot primarno (paliativno) zdravljenje:
 - kadar SRS/SRT ni izvedljiva in je bolnik v dobrem splošnem stanju ter z ugotovljenim napredovanjem možganskih zasevkov;
 - bolniki z znaki karcinomatose mening (kliničnimi, radiološkimi, patološkimi).
- Kot adjuvantno zdravljenje:
 - adjuvantno obsevanje cele glave po operaciji ali če zdravljenje s SRS/SRT pri bolnikih z melanomom ni indicirano.

Zasevki izven možganov

- Paliativno obsevanje simptomatskih ekstrakranialnih zasevkov (kot samostojno zdravljenje, skupaj s sistemsko boleznijo, pooperativno).
- Ablativno obsevanje neoperiranih ekstrakranialnih zasevkov:
 - oligometastatska bolezen

LITERATURA

1. Singh, A. D., Bergman, L., & Seregard, S. (2005). Uveal melanoma: epidemiologic aspects. *Ophthalmology Clinics of North America*, 18(1), 75–84. <https://doi.org/10.1016/J.OHC.2004.07.002>
2. Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology*. 2003;110(5):956–61
3. Mahendraraj K, Lau CS, Lee I, Chamberlain RS. Trends in incidence, survival, and management of uveal melanoma: a population-based study of 7,516 patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (1973-2012). *Clin Ophthalmol* 2016;10:2113-2119. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27822007>
4. Damato EM, Damato BE. Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2,384 patients. *Ophthalmology* 2012;119:1582-1589. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22503229>
5. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1881–5
6. Shields CL, Pefkianaki M, Mashayekhi A, et al. Cytogenetic results of choroidal nevus growth into melanoma in 55 consecutive cases. *Saudi J Ophthalmol* 2018;32:28-32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29755268>
7. Nayman T, Bostan C, Logan P, et al. Uveal melanoma risk factors: a systematic review of meta analyses. *Curr Eye Res*. 2017;42(8):1085–93
8. Hu DN, Yu GP, McCormick SA, et al. Population-based incidence of uveal melanoma in various races and ethnic groups. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(4):612–7
9. Gonder JR, Shields JA, Albert DM, et al. Uveal malignant melanoma associated with ocular and oculodermal melanocytosis. *Ophthalmology* 1982;89:953-960. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7133641>
10. Friedman SM, Margo CE. Choroidal melanoma and neurofibromatosis type I. *Arch Ophthalmol* 1998;116:694-695. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9596516>
11. Gupta MP, Lane AM, DeAngelis MM, et al. Clinical Characteristics of Uveal Melanoma in Patients With Germline BAP1 Mutations. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:881-887. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25974357>
12. Masoomian B, Shields JA, Shields CL. Overview of BAP1 cancer predisposition syndrome and the relationship to uveal melanoma. *J Curr Ophthalmol* 2018;30:102-109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29988936>
13. Abdel-Rahman MH, Sample KM, Pilarski R, et al. Whole Exome Sequencing Identifies Candidate Genes Associated with Hereditary Predisposition to Uveal Melanoma. *Ophthalmology* 2020;127:668-678. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32081490>
14. Eskelin S, Kivela T. Mode of presentation and time to treatment of uveal melanoma in Finland. *Br J Ophthalmol* 2002;86:333-338. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11864894>
15. Ah-Fat FG, Damato BE. Delays in the diagnosis of uveal melanoma and effect on treatment. *Eye (Lond)* 1998;12 (Pt 5):781-782. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10070508>
16. Damato EM, Damato BE. Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2,384 patients. *Ophthalmology* 2012;119:1582-1589. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22503229>
17. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, et al. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. *Retina* 2012;32:1363-1372. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22466491>
18. Jovanovic P, Mihajlovic M, Djordjevic-Jocic J, et al. Ocular melanoma: an overview of the current status. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6:1230-1244. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23826405>
19. Tarlan B, Kiratli H. Uveal Melanoma: Current Trends in Diagnosis and Management. *Turk J Ophthalmol* 2016;46:123-137. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27800275>
20. Kivela T. Diagnosis of uveal melanoma. *Dev Ophthalmol* 2012;49:1-15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22042009>
21. Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye (Lond)* 2017;31:241-257. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27911450>
22. Yonekawa Y, Kim IK. Epidemiology and management of uveal melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012;26:1169-1184. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23116575>
23. Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 1. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1268-1273. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2205183>
24. Garcia MD, Salomao DR, Marmorstein AD, Pulido JS. Histopathologic Findings in the Areas of Orange Pigment Overlying Choroidal Melanomas. *Transl Vis Sci Technol* 2016;5:4. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27190699>
25. Fuller DG, Snyder WB, Hutton WL, Vaiser A. Ultrasonographic features of choroidal malignant melanomas. *Arch Ophthalmol* 1979;97:1465-1472. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/464871>
26. Bagger MM. Intraocular biopsy of uveal melanoma Risk assessment and identification of genetic prognostic markers. *Acta Ophthalmol* 2018;96 Suppl A112:1-28. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30133961>
27. Frizziero L, Midena E, Trainiti S, et al. Uveal Melanoma Biopsy: A Review. *Cancers (Basel)* 2019;11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31366043>
28. Shields CL, Furuta M, Berman EL, et al. Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol* 2009;127:981-987. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19667334>
29. Singh AD, Mokashi AA, Bena JF, et al. Small choroidal melanocytic lesions: features predictive of growth. *Ophthalmology* 2006;113:1032- 1039. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16650475>

30. Shields CL, Cater J, Shields JA, et al. Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors. *Arch Ophthalmol* 2000;118:360-364. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10721958>
31. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, et al. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. *Ophthalmology* 1995;102:1351-1361. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9097773>
32. Dalvin LA, Shields CL, Ancona-Lezama DA, et al. Combination of multimodal imaging features predictive of choroidal nevus transformation into melanoma. *Br J Ophthalmol* 2019;103:1441-1447. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30523045>
33. Amin MB, Edge S, Greene F, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 8th). New York: Springer International Publishing; 2017
34. Sobrin L, Schiffman JC, Markoe AM, Murray TG. Outcomes of iodine 125 plaque radiotherapy after initial observation of suspected small choroidal melanomas: a pilot study. *Ophthalmology* 2005;112:1777-1783. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16095708>
35. Reichstein D, Karan K. Plaque brachytherapy for posterior uveal melanoma in 2018: improved techniques and expanded indications. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29:191-8
36. Abrams MJ, Gagne NL, Melhus CS, Mignano JE. Brachytherapy vs. external beam radiotherapy for choroidal melanoma: Survival and patterns-of-care analyses. *Brachytherapy* 2016;15:216-223. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26846381>
37. Wang Z, Nabhan M, Schild SE, et al. Charged particle radiation therapy for uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:18-26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040219>
38. Georgopoulos M, Zehetmayer M, Ruhswurm I, et al. Tumour regression of uveal melanoma after ruthenium-106 brachytherapy or stereotactic radiotherapy with gamma knife or linear accelerator. *Ophthalmologica* 2003;217:315-319. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12913319>
39. Shields CL, Shields JA, Perez N, et al. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations. *Ophthalmology*. 2002;109:225-34
40. Jmor F, Hussain RN, Damato BE, et al. Photodynamic therapy as initial treatment for small choroidal melanomas. *Photodiagn Photodyn Ther*. 2017;20:175-81
41. Damato BE, Stewart JM, Afshar AR, et al. Surgical resection of choroidal melanoma. In: Schachat AP, editor. *Ryan's retina*, vol. 3. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 2591-600
42. Collaborative Ocular Melanoma Study G. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1684-1693. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17159027>
43. Kersten RC, Tse DT, Anderson RL, Blodi FC. The role of orbital exenteration in choroidal melanoma with extrascleral extension. *Ophthalmology* 1985;92:436-443. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3991131>
44. Hykin PG, McCartney AC, Plowman PN, Hungerford JL. Postenucleation orbital radiotherapy for the treatment of malignant melanoma of the choroid with extrascleral extension. *Br J Ophthalmol* 1990;74:36-39. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2106340>
45. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 2001;119:969-982. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11448319>
46. Gragoudas ES, Lane AM, Munzenrider J, et al. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12545676>
47. Khan, N., Khan, M. K., Bena, J., Macklis, R., & Singh, A. D. (2012). Plaque brachytherapy for uveal melanoma: a vision prognostication model. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 84(3):e285-90. <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2012.04.005>
48. Mahendraraj K, Shrestha S, Lau CS, Chamberlain RS. Ocular melanoma-when you have seen one, you have not seen them all: a clinical outcome study from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database (1973-2012). *Clin Ophthalmol* 2017;11:153-160. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28115829>
49. Jampol LM, Moy CS, Murray TG, et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: IV. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report no. 19. *Ophthalmology* 2002;109:2197-2206. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12466159>
50. Chang MY, McCannel TA. Local treatment failure after globe conserving therapy for choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2013;97:804-811. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23645818>
51. Bedikian AY, Legha SS, Mavligit G, et al. Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver. A review of the M. D. Anderson cancer center experience and prognostic factors. *Cancer*. 1995;76(9):1665-70
52. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report no. 15. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960). 2001;119(5):670-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih>
53. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, et al. Screening for metastasis from choroidal melanoma: The Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report 23. *J Clin Oncol*. 2004;22(12):2438-44. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.194>
54. Singh AD, Shields CL, Shields JA. Prognostic factors in uveal melanoma. *Melanoma Res*. 2001;11(3):255-63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11468514>
55. Augsburger JJ, Gamel JW. Clinical prognostic factors in patients with posterior uveal malignant melanoma. *Cancer*. 1990;66:1596-600
56. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE, et al. Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. *Am J Ophthalmol*. 1983;96:502-9

57. Pe'er J, Gnessin H, Shargal Y, et al. PC-10 immunostaining of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in posterior uveal melanoma. *Ophthalmology*. 1994;101:56–62
58. Eleuteri A, Damato B, Coupland SE, et al. Enhancing survival prognostication in patients with choroidal melanoma by integrating pathologic, clinical and genetic predictors of metastasis. *Int J Biomed Eng Technol*. 2012;8(1):18
59. Onken MD, Worley LA, Char DH, Augsburger JJ, Correa ZM, Nudleman E, Aaberg TM Jr, Altaweel MM, Bardenstein DS, Finger PT, Gallie BL, Harocopos GJ, Hovland PG, McGowan HD, Milman T, Mruthyunjaya P, Simpson ER, Smith ME, Wilson DJ, Wirosko WJ, Harbour JW. Collaborative Ocular Oncology Group report number 1: prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology*. 2012 Aug;119(8):1596–603. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.02.017. Epub 2012 Apr 21. PMID: 22521086; PMCID: PMC3404209
60. Field MG, Decatur CL, Kurtenbach S, et al. PRAME as an Independent Biomarker for Metastasis in Uveal Melanoma. *Clin Cancer Res* 2016;22:1234–1242. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26933176>
61. Smit KN, van Poppelen NM, Vaarwater J, et al. Combined mutation and copy-number variation detection by targeted next-generation sequencing in uveal melanoma. *Mod Pathol*. 2018;31(5):763–71
62. Koopmans AE, Verdijk RM, Brouwer RW, et al. Clinical significance of immunohistochemistry for detection of BAP1 mutations in uveal melanoma. *Mod Pathol*. 2014;27(10):1321–30
63. Worley LA, Onken MD, Person E, et al. Transcriptomic versus chromosomal prognostic markers and clinical outcome in uveal melanoma. *Clin Cancer Res* 2007;13:1466–1471. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17332290>
64. Dogrusoz M, Bagger M, van Duinen SG, et al. The prognostic value of AJCC staging in uveal melanoma is enhanced by adding chromosome 3 and 8q status. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(2):833–42
65. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Melanoma: uveal. V1. 2025 [Accessed 20.1.2025]. Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uveal.pdf
66. Carvajal RD, Harbour JW. Metastatic uveal melanoma. UpToDate April 3, 2024
67. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, Taberero J, Zielinski C, Piccart MJ, de Vries EGE. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2340–2366.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>