

Výsledky stereotaktické radiochirurgie u pacientov s uveálnym melanómom: trojročná retrospektívna štúdia

Sklenka Jozef^{1,2}, Hornáčková Pavla^{1,2}, Vysloužilová Daniela^{1,2},
Matušková Veronika^{1,2}, Němčanský Jan³, Uhmánová
Radoslava¹, Goutaib Moussa¹, Chrapek Oldřich^{1,2}



MUDr. Jozef Sklenka

¹Oční klinika Fakultní nemocnice Brno

²Oční klinika Lékařské fakulty Masarykovy Univerzity v Brně

³Oční klinika Fakultní nemocnice Ostrava

Do redakce doručeno dne: 26. 2. 2025

Přijato k publikaci dne: 16. 10. 2025

Publikováno on-line: 15. 12. 2025

Autori práce prehlasujú, že vznik a téma odborného článku a jeho zverejnenie nie je predmetom stretu záujmov a nie je podporené žiadnou farmaceutickou firmou. Autori ďalej prehlasujú, že práca nebola zadaná inému časopisu ani nebola inde publikovaná s výnimkou kongresových abstraktov a doporučených postupov.

Korešpondenčná adresa:

Oční klinika LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

62500 Brno

E-mail: sklenka.jozef@fnbrno.cz

SÚHRN

Ciel: Vyhodnotiť trojročné prežívanie, lokálnu kontrolu nad nádorom a komplikácie stereotaktickej radiochirurgie u pacientov s melanómom uvey a porovnať dosiahnuté výsledky s literatúrou.

Materiál a metódy: V rámci štúdie boli vyhodnocované dáta celkovo 122 pacientov liečených s diagnózou uveálneho melanómu, z ktorých 33 splnilo inklúzne kritériá pre retrospektívnu analýzu výsledkov stereotaktickej radiochirurgie systémom CyberKnife. Títo pacienti podstúpili ožiarenie uveálneho melanómu v rokoch 2016 až 2021. Údaje boli získané v priebehu pravidelných screeningových kontrol onkologických pacientov, ktorí podstúpili vyšetrenie najlepšej korigovanej zrakové ostrosti, vyšetrenie na štrbinovej lampe, nepriamu oftalmoskopiю, meranie vnútroočného tlaku a ultrazvukové meranie prominencie ložiska nádoru. Ako súčasť celkového screeningu bol pravidelne indikovaný ultrazvuk brucha, röntgenové vyšetrenie hrudníku a magnetická rezonancia mozgu a očníc, prípadne doplnené o pozitronovú emisnú tomografiю a magnetickú rezonanciu k vylúčeniu metastatického rozsevu.

Výsledky: V našom súbore bolo v období troch rokov od ožiarenia zaznamenané zachovanie ožiarenej bulby u 72,7 % pacientov, pričom lokálna kontrola nad nádorom dosiahla hodnotu 75,8 %. Trojročné prežívanie sa pohybovalo na úrovni 81,8 %. U 30,3 % pacientov sa v priebehu celkového sledovania rozvinuli metastázy. V 44 % postihli metastázy pečeň, v 28 % skelet a v 17 % pľúca. Analýza dát dokázala štatisticky významnú závislosť výskytu metastáz na umiestnení nádoru s výrazne vyšším metastatickým potenciálom u anteriórne a periférne umiestnených nádorov, než u nádorov lokalizovaných na zadnom póle bulby. Očné komplikácie rádioterapie zahŕňali najčastejšie kataraktu (58,3 % fakických pacientov), neovaskulárny glaukóm (39,4 %), radiačnú makulopatiю (27,3 %) a radiačnú retinopatiю (18,2 %).

Záver: Stereotaktická radiochirurgia je bezpečnou metódou terapie uveálneho melanómu s možnosťou zachovania bulby, ktorá ale nesie riziko recidivy nádoru a vzniku očných komplikácií. Trojročné prežívanie a početnosť očných komplikácií v našej štúdii zodpovedali dátam popisovaným v literatúre. Trojročná lokálna kontrola nad nádorom dosiahla oproti relevantným štúdiám nižšie hodnoty. Limitáciou našej štúdie je nízky počet pacientov.

Kľúčové slová: radiochirurgia, CyberKnife, melanóm uvey, radiačná retinopatia, neovaskulárny glaukóm

SUMMARY

Stereotactic Radiosurgery Outcomes in Uveal Melanoma Patients: A 3-year Retrospective Study

Aim: To evaluate the three-year survival rate, local tumor control rate and complications of stereotactic radiosurgery in patients with uveal melanoma and compare the outcomes with the available literature.

Material and Methods: In this study, data were evaluated from 122 patients treated for uveal melanoma, of whom 33 met the inclusion criteria for retrospective analysis of stereotactic radiosurgery outcomes using the CyberKnife system. These patients received radiotherapy for uveal melanoma during the period of 2016–2021. The data were collected during regular follow-up visits consisting of best-corrected visual acuity assessment, slit-lamp examination, indirect ophthalmoscopy, intraocular pressure measurement and ultrasound measurement of tumor prominence. As part of the metastases screening, abdominal ultrasound, chest X-ray, and magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and orbits were performed regularly, with additional positron emission tomography (PET) combined with MRI performed as required.

Results: In our cohort, the three-year eye preservation rate was 72.7%, while the three-year local tumor control reached the level of 75.8%. The three-year survival was 81.8%. Overall, metastases were detected in 30.3% of patients with the liver being affected in 44% of cases, the bones in 28%, and the lungs in 17%. The most common ocular complications of radiotherapy included cataracts (58.3% of phakic patients), neovascular glaucoma (39.4%), radiation maculopathy (27.3%) and radiation retinopathy (18.2%).

Conclusion: Stereotactic radiosurgery is a safe treatment method for uveal melanoma with the potential for eye preservation. However, it carries the risk of tumor recurrence and ocular complications. Three-year survival and the incidence of ocular complications in our study were consistent with the data reported in the literature. By contrast, three-year local tumor control reached lower values compared to the relevant studies. Some results may be limited due to the small number of subjects in our cohort.

Key words: radiosurgery, CyberKnife, uveal melanoma, radiation retinopathy, neovascular glaucoma

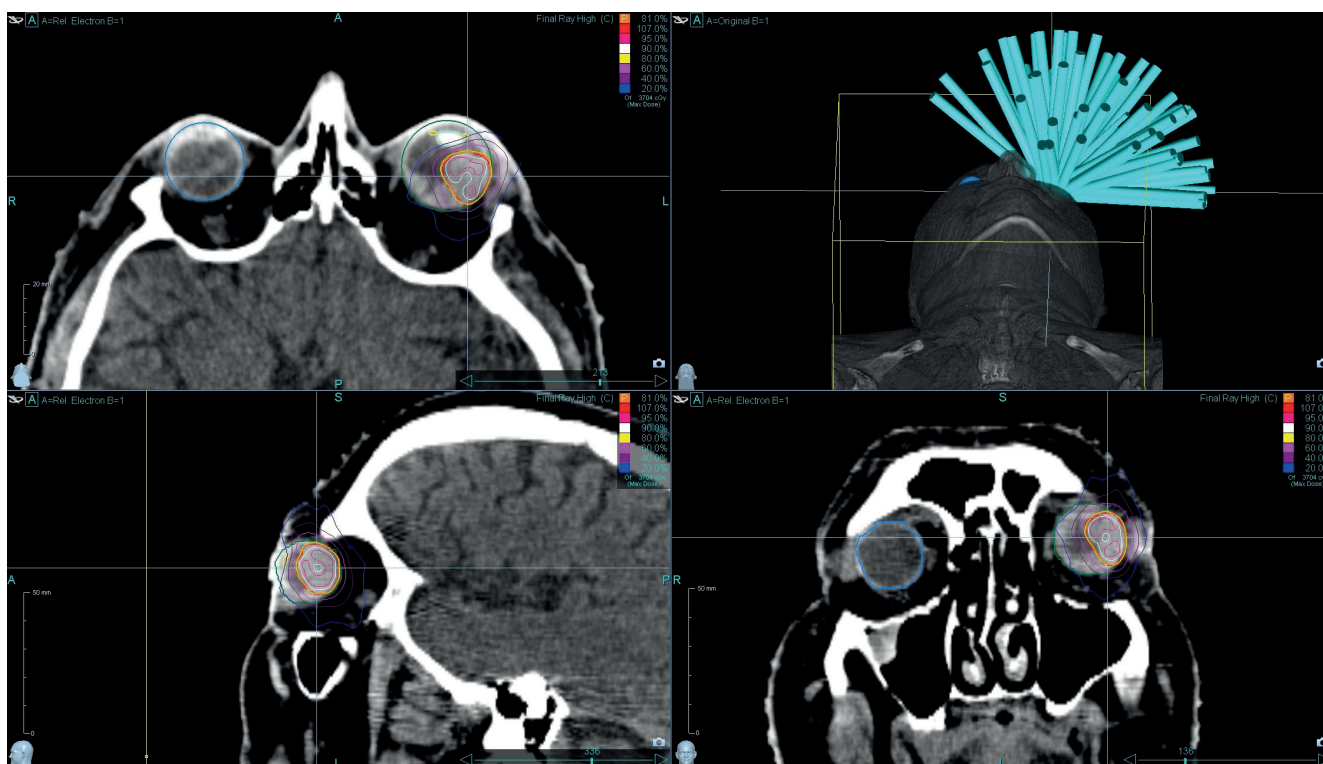
Čes. a slov. Oftal., 81, 2025, No. x, p.

ÚVOD

Melanóm uvey je najčastejším vnútroočným nádorovým ochorením u dospeljej populácie. Vzhľadom k vysokej tendencii k tvorbe metastáz hematogénnou cestou a nepriaznivej prognóze diseminovaného ochorenia má voľba adekvátneho terapeutického postupu značný dosah nielen na funkciu postihnutého oka, ale najmä na celkový stav pacienta. V posledných 30 rokoch preukázali výsledky veľkých multicentrických štúdií u pacientov s uveálnym melanómom ošetrených rádioterapiou rovnaké hodnoty celkového prežitia a prežitia bez metastáz v porovnaní s enukleáciou. Poskytli tak pevné argumenty pre implementáciu ožarovania do terapeutických postupov tohto ochorenia [1,2]. Využitie rádioterapie je možné metódou brachyterapie, pri ktorej sa aplikuje rádioaktívny žiarič lokálne priamo na stenu bulbu, alebo metódou telerádioterapie, pri ktorej je zdroj žiarenia umiestnený mimo pacienta. Brachyterapiu je možné využiť pri melanómoch s prominenciou do 7–10 mm v závislosti na použitom ruthéniovom alebo jódom aplikátore. Pri jej indikácii je nutné zohľadniť aj šírku bázy a polohu tumoru. Nádory s vyššou prominenciou sú indikované k ožiareniu metódou telerádioterapie. V ČR sú najviac využívanými technikami telerádioterapie Leksellov gamma nôž (LGN) a CyberKnife [3]. Tieto techniky umožňujú presné a relatívne neinvazívne ožiarenie nádoru s možnosťou anatomického, a do istej miery aj funkčného zachovania postihnutého bulbu. Ich použitie však prináša viacero závažných komplikácií.

Metóda CyberKnife funguje na princípe lineárneho urýchľovača produkujúceho 6 MV fotóny umiestneného na robotickom ramene s rozsahom pohybu 358 stupňov okolo lôžka pre pacienta s možnosťou pohybu v 6 smeroch. Toto usporiadanie v kombinácii so systémom sledovania pohybov pacienta v reálnom čase prostredníctvom 2 röntgenových detektorov a systému Synchrony umožňuje ožiarenie intrakraniálneho aj extrakraniálneho patologického ložiska s presnosťou na 0,5 mm [4]. K presnému ožiareniu uveálneho melanómu je využívaná retrobulbárna anestézia k znehybneniu oka alebo blikajúci fixačný bod umiestnený pred zdravé oko a kamera snímajúca pohyby oka pred ožarované oko. Obrázok 1 ilustruje ožarovací plán pacienta s uveálnym melanómom. V súčasnosti chýba konsenzus na presných špecifikáciách ožarovacieho protokolu k ošetreniu uveálneho melanómu. Ošetrovanie systémom CyberKnife môže prebiehať ako rádiochirurgia v jednom sedení alebo ako frakcionovaná rádioterapia rozvrhnutá do viacerých sedení [3]. Prvý prototyp systému navrhol tím prof. Johna Adlera zo Standfordskej univerzity v roku 1994. V ČR je terapia prístrojom CyberKnife dostupná od roku 2010 vo FN Ostrava a od roku 2021 v ÚVN v Prahe. Štúdie s veľkými počtami sledovaných pacientov zaznamenali dosiahnutie lokálnej kontroly nad tumorom v 71–95 %. Miera zachovania ožareného bulbu sa v týchto štúdiách uvádza 73–97 % [5,6].

Ožiarenie uveálneho melanómu systémom CyberKnife poskytuje možnosť minimálne invazívneho terapeutického riešenia u pacientov s pokročilými nálezmi, u ktorých nie je indikovaná brachyterapia. Tkanivá melanómu po



Obrázok 1. Plán ožarovania uveálneho melanómu systémom CyberKnife premietnutý na snímok z magnetickej rezonancie (Použitie so súhlasom Onkologickej kliniky Fakultnej nemocnice Ostrava)

ožiarení dostatočnou dávkou podliehajú rozpadu bunecých organel, infiltrácii a likvidácii imunitnými bunkami, oklúzii nádorových ciev a následne fibrotickým zmenám [7]. Napriek veľkému pokroku v presnosti zacielenia rádioterapie podliehajú týmto procesom vždy aj okolité zdravé tkanivá, čo má za následok vznik komplikácií rádioterapie.

Táto štúdia si vzala za cieľ analýzu výsledkov stereotaktickej rádiochirurgie (SR) u našich pacientov vo forme hodnotenia trojročného prežívania, lokálnej kontroly nad nádorom, výskytu očných komplikácií a vývoja najlepšej korigovanej zrakovéj ostrosti (NKZO).

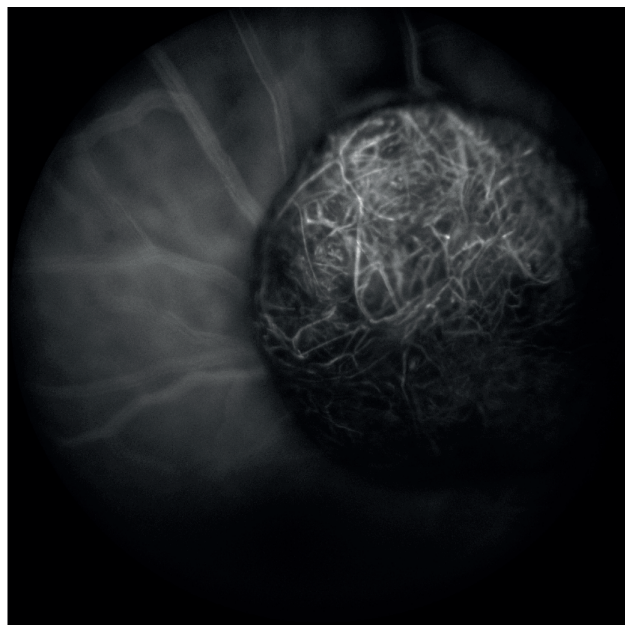
MATERIÁL A METODIKA

V rámci štúdie boli retrospektívne analyzované dáta pacientov sledovaných s diagnózou choroideálneho melanómu vo Fakultnej nemocnici Brno, ktorí podstúpili ošetrovanie systémom CyberKnife v rokoch 2016 až 2021. Súbor bol redukovaný o pacientov, ktorí nedodrжали stanovené sledovacie intervaly alebo boli sledovaní na inom pracovisku. Celkovo bolo do štúdie zaradených 33 pacientov s minimálnou dobou od ožiarovania 36 mesiacov.

Diagnóza uveálneho melanómu bola u pacientov stanovená prostredníctvom vyšetrenia na štrbinovej lampe, nepriamej oftalmoskopie, fluorescenčnej angiografie (FAG) a ultrazvukového vyšetrenia (UZV) B-skenom a A-skenom (Obrázok 2). Všetci pacienti prešli pri úvodnom vyšetrení screeningom za hospitalizácie s UZV brucha, röntgenovým vyšetrením hrudníku a MR mozgu a očí. Pacienti boli indikovaní k ošetrovaniu SR pri výške nádorového ložiska nad 4–6 mm alebo pri šírke bázy nad 16 mm. Medzi ďalšie kritériá zvažované pri rozhodovaní medzi indikáciou brachyterapie a SR patrila vzdialenosť ložiska od zrakového nervu, vzdialenosť od limbu a schopnosť pacienta zvládnuť prípadný izolačný režim spojený s brachyterapiou. SR bola kontraindikovaná v prípade extrabulbárneho šírenia, neovaskulárneho glaukómu alebo metastatického rozsevu.

SR bola vykonávaná na pracovisku Onkologickej kliniky FN Ostrava systémom CyberKnife® (od výrobcu Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA, USA). Všetci pacienti boli ožiarení v jednom sedení, dávkou 30–40 Gy. K fixácii bola použitá termoplastická maska a retrobulbárna anestézia bulbu.

Kontrolné vyšetrenia prebiehali na Očnej klinike FN Brno spravidla do 3 mesiacov od ožiarovania, po 6 a 12 mesiacoch a následne pravidelne každých 6 mesiacov alebo podľa nutnosti screeningových vyšetrení. V rámci kontrol pacienti podstupovali pravidelné vyšetrenie NKZO na Snellenovom optotype, vyšetrenie predného segmentu na štrbinovej lampe, nepriamu oftalmoskopiou, meranie vnútroočného tlaku a ultrazvukové meranie rozmerov ložiska tumoru. Ako progresia ložiska bol hodnotený nárast jeho prominencie podľa UZV na dvoch po sebe idúcich kontrolách. Pri hodnotení progresie sa zvažovala aj zmena tvaru ložiska po období stability či zmena reflektivity ložiska.



Obrázok 2. Charakteristická dvojité cirkulácia ložiska melanómu na fluorescenčnej angiografii

Ďalej pacienti podstupovali v rámci pravidelného screeningu UZV brucha, röntgenové vyšetrenie hrudníku a MR mozgu a očí. V prípade potreby bola doplnená pozitronová emisná tomografia a magnetická rezonancia (PET MR) k vylúčeniu metastatického rozsevu. V prípade rozvoja komplikácií sa podľa potreby pristupovalo k indikovaným terapeutickým metódam. Nález amaurotického bolestivého bulbu so sekundárnym glaukómom bez možnosti kompenzácie vnútroočných tlakov bol indikáciou k enukleácii ožiareného bulbu napriek dosiahnutiu lokálnej kontroly nad nádorovým ložiskom. Údaje o prežívaní pacientov boli doplnené o záznamy z Národného onkologického registra.

Výsledky sú prezentované formou percent, aritmetických priemerov, mediánov, prvých a tretích kvartilov, stĺpcových grafov, Q-Q grafov, histogramov a Kaplan-Meierových kriviek. Štatistická analýza prebehla vo vývojovom prostredí R studio. K zhodnoteniu boli využité Chi-square test, Mann-Whitney test a testovanie normality.

VÝSLEDKY

V rámci štúdie podliehali hodnoteniu dáta 145 pacientov vyšetovaných na Očnej klinike FN Brno s diagnózou zhubného novotvaru choroidey v rokoch 2016 až 2021. U 122 pacientov potvrdilo došetrenie diagnózu melanómu choroidey. 36 pacientov podstúpilo primárnu enukleáciu bulbu, 14 pacientov bolo ošetrovaných fotodynamickou terapiou a 2 pacienti transpupilárnou termoterapiou. Celkovo 21 pacientov bolo indikovaných k ošetrovaniu brachyterapiou. Metóda stereotaktickej rádiochirurgie bola indikovaná u 49 pacientov. 14 z nich nesplnilo inklúzne kritériá, pretože boli ošetrení mimo stanovené obdobie alebo boli primárne sledovaní na inom pracovisku.

Inklúzne kritériá splnilo celkovo 33 pacientov (17 mužov a 16 žien) ožiarených systémom CyberKnife v priemernom veku v čase diagnózy 63 rokov. U 23 pacientov bol melanóm lokalizovaný v pravom oku a 31 pacientov trpelo melanómom choroidey, kým u 2 pacientov postihoval choroideu v kombinácii s riasnatým telieskom. Priemerná doba sledovania dosiahla 45 mesiacov. Tabuľka 1 popisuje vybrané atribúty nádoru. V Tabuľke 2 sú zhrnuté sledované očné parametre a ich vývoj v čase.

Tabuľka 1. Vybrané atribúty nádoru v našom súbore pacientov

	N (%)
Lateralita	
Pravý bulbus	23 (69,7)
Ľavý bulbus	10 (30,3)
Postihnutá štruktúra	
Choroidea	31 (93,9)
Choroidea + ciliárne teliesko	2 (6,1)
Umiestnenie nádoru	
Anteriórne	11 (33,3)
Periférne	12 (36,4)
Zadný pól	10 (30,3)
Pigmentácia	
Melanotický	30 (90,9)
Amelanotický	3 (9,1)

N – počet

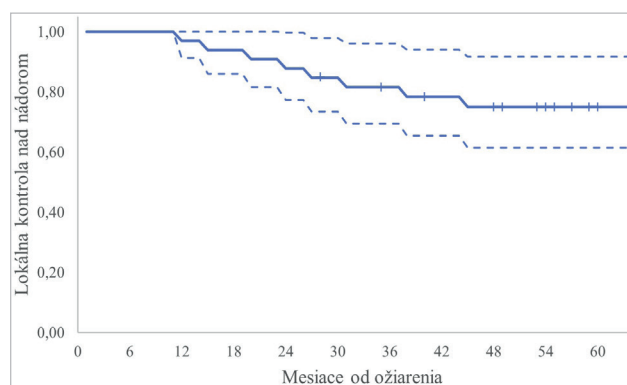
Tabuľka 2. Sledované klinické parametre a ich vývoj v čase

	Medián	(Q1–Q3)
Vek v čase ožiarenia (roky)	64	(53–72)
Sledovacie obdobie (mesiace)	40	(35–58)
Výška tumoru (mm)		
Vstupne	6,7	(4,9–8,9)
12 mesiacov po ožiarení	5	(3,2–7,0)
Pri poslednej kontrole	3,9	(1,8–6,2)
Šírka bázy tumoru (mm)		
Vstupne	12,1	(9,4–13,6)
12 mesiacov po ožiarení	10	(7,9–12,6)
Pri poslednej kontrole	8	(6,1–11,5)
NKZO (Snellen, decimálne)		
Vstupne	0,4	(0,1–0,8)
12 mesiacov po ožiarení	0,2	(0–0,5)
Pri poslednej kontrole	0,014	(0–0,2)
Vnútroočný tlak (mmHg)		
Vstupne	14	(13,0–16,0)
12 mesiacov po ožiarení	16,5	(13,3–22,5)
Pri poslednej kontrole	19,5	(15,8–28,5)

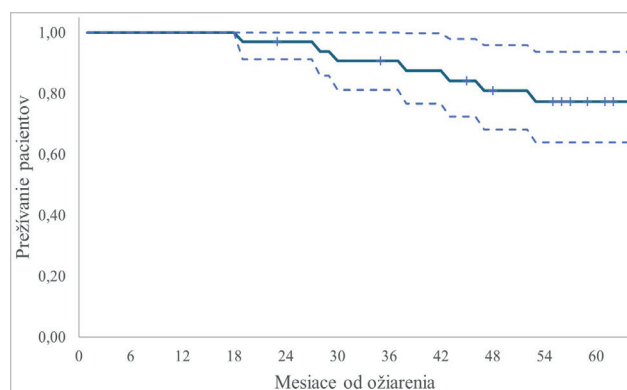
NKZO – najlepšia korigovaná zraková ostrosť, Q1 – prvý kvartil, Q3 – tretí kvartil

Trojročná lokálna kontrola nad nádorom bola zaznamenaná u 25 (75,8 %) pacientov. V rámci celého sledovacieho obdobia prebehol záchyt progresie ložiska u 9 pacientov. Medián doby záchytu recidívy bol 20 mesiacov od ožiarenia. Enukleáciu z dôvodu recidívy podstúpilo 8 pacientov. Jeden pacient enukleáciu odmietol a jeden pacient podstúpil enukleáciu z dôvodu postradiačných komplikácií. Trojročné zachovanie bulbu sa v našom súbore pohybovalo na hodnote 72,7 %. Graf 1 zobrazuje Kaplan-Meierovu krivku lokálnej kontroly nad nádorom v čase od ožiarenia. Analýza nášho súboru nedokázala štatisticky významnú závislosť výskytu progresie nádoru na jeho lokalizáciu, či veľkosť.

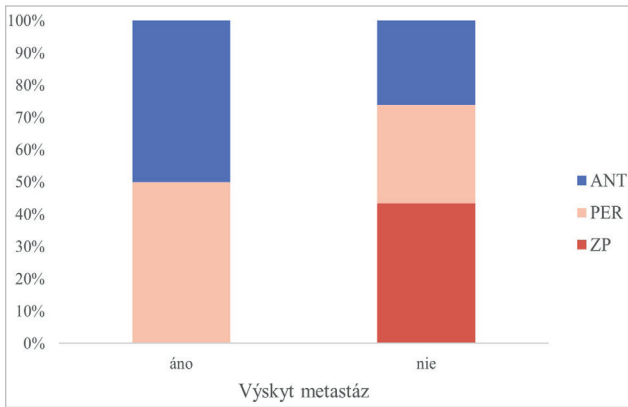
Metastatický rozsev bol v rámci celého sledovacieho obdobia zachytený u 10 pacientov. Medián doby záchytu metastáz bol 28 mesiacov od ožiarenia, ktorému predchádzal negatívny onkoscreening bez nálezu metastatických ložísk. Najčastejšie postihnutými orgánmi bola pečeň (44 %), skelet (28 %) a pľúca (17 %). U jedného pacienta bola postihnutá príušná žľaza a u jedného pacienta bolo metastatické postihnutie zhodnotené ako generalizované. Trojročná miera prežitia v našom súbore dosiahla 81,8 %. Graf 2 zobrazuje Kaplan-Meierovu krivku prežívania v čase. Analýza nášho súboru dokázala štatisticky významnú závislosť výskytu metastáz na umiestnení nádoru. Graf 3 ilustruje, že metastatický potenciál u anteriórne a periférne umiestnených nádorov bol výrazne vyšší, než u nádorov lokalizovaných na zadnom póle



Graf 1. Kaplan-Meierova krivka lokálnej kontroly nad nádorom



Graf 2. Kaplan-Meierova krivka prežívania pacientov



Graf 3. Závislosť výskytu metastáz na umiestnení nádoru

ANT – anteriórne umiestnenie, PER – periférne umiestnenie, ZP – umiestnenie na zadnom póle

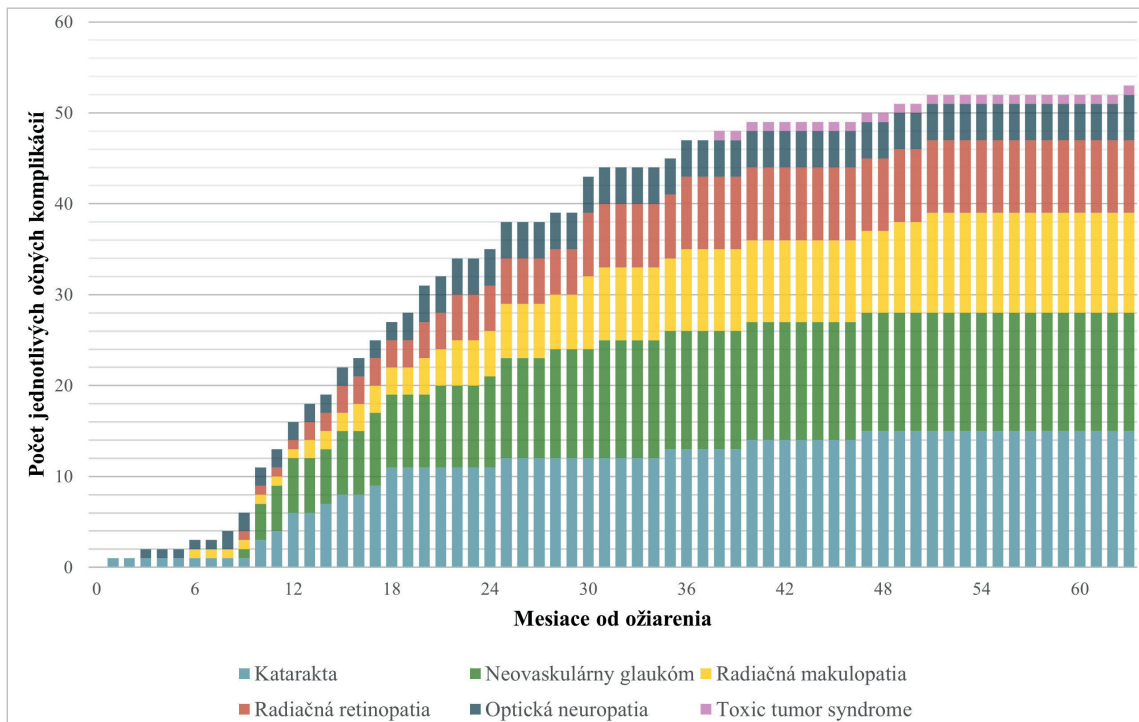


Obrázok 3. Radiačná makulopatia a neuropatia optiku po ožiarení peripapilárneho melanómu

bulbu. Závislosť výskytu metastáz na veľkosti nádoru sa v našich dátach neukázala ako štatisticky významná.

Očné komplikácie ožiarenia postihli 75,8 % pacientov. Najčastejšiu komplikáciu v našom súbore predstavoval rozvoj šedej zákalu u 58,3 % fakických pacientov, u ktorých nebola katarakta popisovaná vstupne. Medzi ďalšie časté komplikácie sa radil vznik neovaskulárneho glaukómu u 39,4 % pacientov, nasledovaný radiačnou makulopatiou (27,3 %), radiačnou retinopatiou (18,2 %) a radiačnou neuropatiou optiku (12,1 %) (Obrázok 3). Menej častými komplikáciami boli oklúzia centrálnej retinálnej vény a toxic tumor syndromu vyjadrené u 3 % pacientov. Jeden pacient podstúpil kvôli nekorigovateľnému neovaskulárnemu glaukómu na amaurotickom oku enukleáciu bulbu. V rám-

ci terapie radiačnej retinopatie a makulopatie podstúpili 4 pacienti laserovú fotokoaguláciu a 3 pacienti terapiu anti-VEGF preparátmi. Kvôli dekompenzovanému glaukómu museli 2 pacienti podstúpiť cyklofotokoaguláciu. Medián vstupnej NKZO v decimálnej hodnote dosiahol úroveň 0,4 s poklesom na 0,014 pri poslednej návšteve. Graf 4 ilustruje výskyt očných komplikácií v čase od ožiarenia.



Graf 4. Výskyt očných komplikácií v čase od ožiarenia

DISKUSIA

Dôležitým faktorom pre hodnotenie kombinácie úspešnosti ožiarenia a závažnosti komplikácií je miera zachovania ožiareného oka. V našom súbore dosiahla hodnota 72,7 % v období 3 rokov od ožiarenia. Yazici et al. popisujú v ich štúdií nižšiu hodnotu 62 % [8], kým Mueller et al. naopak dosiahli vyššiu mieru zachovania oka, a to až 94 % [9]. Tieto hodnoty môžu byť dôležitým údajom pre pacienta, ktorý stojí pred voľbou terapeutickú metódu a obáva sa straty orgánu. Sú však len orientačným hodnotením efektivity terapie, a sú ovplyvnené ako množstvom recidív nádoru, tak aj množstvom vzniknutých očných komplikácií a prístupom k ich riešeniu.

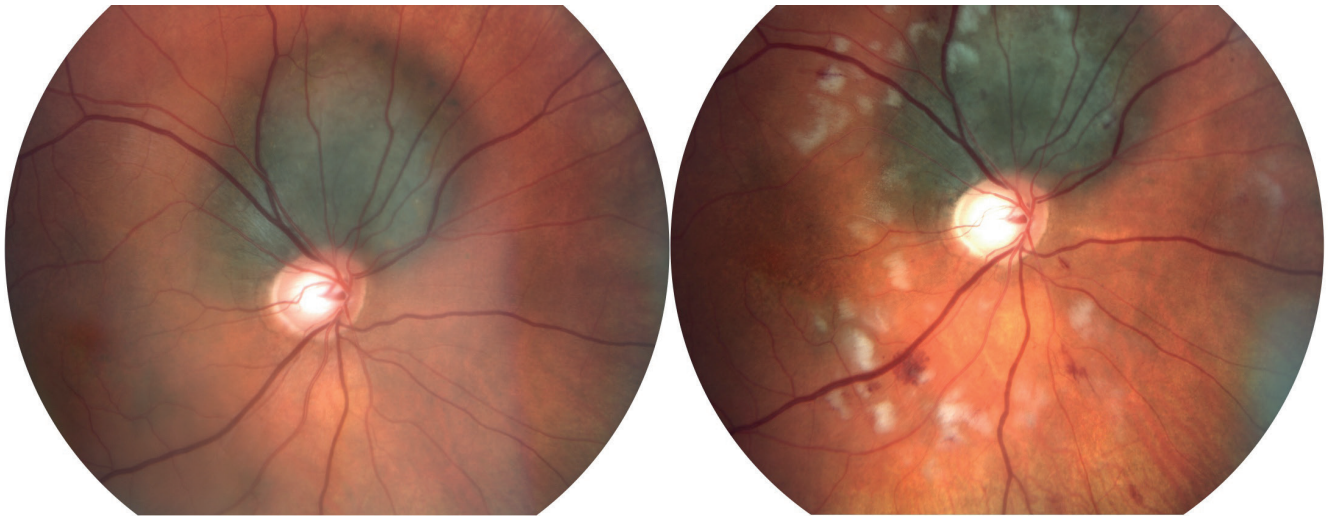
Špecifickým kritériom hodnotenia úspešnosti ožiarenia je lokálna kontrola nad nádorom. Štúdie na väčších súboroch pacientov uvádzajú dosiahnutie lokálnej kontroly v 84 % v štúdií Šimonovej et al. [10] až 95,9 %, ktorú uvádzajú Dunavoelgyi et al. [11] Dôvodom nižšej hodnoty lokálnej kontroly nad nádorom v našej štúdií (75,8 % v období 3 rokov od ožiarenia) môže byť rozdielny sledovací čas alebo rozdielne kritériá hodnotenia progresie nádoru. Napríklad v štúdií Šimonovej et al. bol uvedený minimálny sledovací čas 10 mesiacov, čo mohlo spôsobiť umelé navýšenie miery lokálnej kontroly nad nádorom, vzhľadom k tomu, že medián doby recidívy nádoru bol v našej štúdií 20 mesiacov. Dunavoelgyi et al. zaznamenali medián doby recidívy nádoru od ožiarenia až 53 mesiacov. Tento výrazne dlhší čas do záchytu recidívy môže súvisieť s tým, že ako recidívu nádoru klasifikovali nárast jeho objemu o 25 % na 2 kontrolách aspoň 6 mesiacov po ožiarení. V našej štúdií sme ako recidívu hodnotili ultrazvukovú progresiu alebo zmenu tvaru nádorového ložiska po období stability na 2 po sebe idúcich kontrolách, čo mohlo znížiť našu mieru lokálnej kontroly. Eibl-Lindner et al. v ich súbore 217 pacientov ošetrovaných systémom CyberKnife deklarujú lokálnu kontrolu 87,4 % v období 3 roky po ožiarení a 70,8 % 5 rokov po ožiarení [5]. Výsledky našej štúdie sú limitované menším súborom sledovaných pacientov.

Trojročné prežívanie u našich pacientov dosiahlo hodnotu 81,8 %. V literatúre pozorovali podobné hodnoty Eibl-Lindner et al. s trojročným prežívaním 84,8 % [5]. Medzi ďalšie štúdie s podobnými hodnotami sa radia súbory autorov Schmelter et al. s prežívaním 82 % v 4,5 rokoch [12] alebo autorov Yazici et al. s 5-ročným prežívaním 87 % [8]. Obe štúdie však prezentovali dlhšie sledovacie obdobie, preto je možnosť porovnania obmedzená. Metastatický potenciál u anteriórne a periférne umiestnených nádorov dosiahol v našom súbore štatisticky významne vyššiu hodnotu, než u nádorov lokalizovaných na zadnom póle bulbu. Podobný trend zaznamenali aj Krohn et al., ktorí vo svojom súbore potvrdili aj vyššie riziko metastáz u nádorov väčších rozmerov [13]. Táto závislosť sa však v našich dátach neukázala ako štatisticky významná.

V oblasti očných komplikácií SR výsledky našej štúdie korelujú s dátami iných autorov. Jednou z najčastejších komplikácií v literatúre aj v našom súbore je rozvoj šedé-

ho zákalu. V štúdií COMS boli dávky žiarenia nad 12 Gy spojené so zvýšeným výskytom katarakty a v období 5 rokov od ožiarenia sa rozvinula u 83 % pacientov [14]. Vzhľadom k priemernému veku pacienta s uveálnym melanómom môže byť rozvoj katarakty čiastočne súčasťou fyziologického starnutia šošovky a je vo väčšine prípadov dobre terapeuticky ovplyvniteľný. Vysoký výskyt šedého zákalu u našich pacientov (58,3 %) môže byť aj dôsledkom absencie frakcionovaných dávok ožarovania ako uvádzajú Groenewald et al. [7]. U žiadneho z našich pacientov neboli pozorované rohovkové komplikácie v zmysle defektov či poruchy trofiky, a to ani u anteriórne uložených nádorov. Väčšina štúdií udáva len sporadický výskyt postihnutia rohovky, ale napríklad v štúdií Zehetmayer et al. zaznamenali tieto komplikácie u 12 % pacientov. Okrem priameho vplyvu žiarenia na tkanivá rohovky môžu byť tieto komplikácie spojené aj s druhom použitej fixácie bulbu. U našich pacientov bol bulbus imobilizovaný retrobulbárnou anestéziou, kým Zehetmayer et al. popisujú využitie podtlakového imobilizačného systému [15]. Výskyt neovaskulárneho glaukómu, ktorý je významnou komplikáciou a možnou príčinou následnej enukleácie, činil v našom súbore 39,4 %. Podobné hodnoty popisuje kolektív autorov Modorati et al. využívajúci LGN, ktorí zaznamenali 27,3 % a kolektív mníchovských autorov Klingenstein et al. na súbore pacientov ožiarených systémom CyberKnife, u ktorých sa sekundárny glaukóm rozvinul u 33 % [6,16].

Na zadnom segmente je najčastejšou komplikáciou radiačná retinopatia, ktorej výskyt sa popisuje medzi 12,7 % [12] až 81 % ožiarených očí [17]. Cievy sietnice podliehajú pri radiačnej retinopatii podobným zmenám ako cievy nádoru, a to rozvoju mikroaneurýziem a oklúzii kapilár vedúcim ku krvácaniu, ischemizácii, tvorbe neovaskularizácií a edému. Samotné fotoreceptory a bunky sietnice s nízkou mitotickou aktivitou sú voči žiareniu do značnej miery rezistentné, ale ich atrofia môže nastať na podklade dlhodobej amócie sietnice, poruchy krvného zásobenia alebo atrofie retinálneho pigmentového epitelu [7]. Výskyt radiačnej retinopatie a makulopatie u našich pacientov dosiahol hodnoty 18,2 % a 27,3 %. Porovnateľné sú údaje od autorov Sarici a Pazarli so zastúpením retinopatie 24 % a makulopatie 30 % [18]. Radiačná makulopatia však u niektorých autorov dosahuje aj výrazne nižšie hodnoty [19,20]. Autori Dinca et al. vo svojej štúdií ilustrovali koreláciu aplikovanej dávky s incidenciou retinopatie, keď rozdelili ich súbor pacientov podľa dávky na 35 Gy, 45 Gy a 50-70 Gy a následne zaznamenali radiačnú retinopatiu u 25,8 %, 35,2 % a 41,7 % pacientov v jednotlivých skupinách. Nižšie dávky žiarenia v ich štúdií nevedli k vyššej úmrtnosti a pritom zásadne redukovali toxicitu terapie [21]. Postradiačná optická neuropatia je spojená najmä s dávkami žiarenia nad 50 Gy. Optický nerv vplyvom apoptózy podporných buniek a poruchy cievneho zásobenia podlieha nekróze a infiltrácii imunitnými bunkami. Incidencia postradiačnej optickej neuropatie v literatúre variuje od 4 % [19] až k 64 % [17], pričom výskyt v našom súbore sa pohybuje na dolnej hranici s hodnotou 12,1 % (Obrázok 4).



Obrázok 4. Vľavo – Peripapilárny uveálny melanóm pred terapiou. Vpravo – Rovnaký pacient 9 mesiacov po stereotaktickej rádiochirurgii s rozvojom radiačnej retinopatie a počínajúcej postradiačnej optickej neuropatie

Najväčšou limitáciou našej štúdie je malý súbor pacientov. Značná časť pacientov prichádza s nádorom nízkej prominencie vhodným k ožiareniu brachyterapiou. Mnohí pacienti navyše stále preferujú enukleáciu ako radikálnejšiu terapeutickú možnosť. Do perspektívy budúcich štúdií je možné zahrnúť porovnanie stereotaktickej rádiochirurgie v jednom sedení s frakcionovanou rádioterapiou rozdelenou do viacerých aplikácií. Pri plánovaní sledovacích intervalov u pacientov po enukleácii bulby je možné prihliadnuť na údaje získané z cytogenetického testovania lézie a korelovať ich s prípadným výskytom metastatického postihnutia a údajmi o celkovom prežití pacientov [22].

V zahraničí je dnes pacientom v rámci telerádioterapie prístupná aj metóda protónovej terapie, ktorá sa používa u veľkých uveálnych melanómov a minimalizuje dávky absorbované okolitými zdravými tkanivami vďaka efektu tzv. Braggovho vrcholu [23]. Doterajšie štúdie predbežne ukazujú podobné miery lokálnej kontroly naprieč všetkými metódami telerádioterapie [24]. Napriek dosiahnutiu lokálnej kontroly však zostáva limitáciou dostupných te-

rapeutických metód uveálneho melanómu vysoký výskyt metastáz, ktorý sa pri 10-ročnom sledovacom období v literatúre pohybuje na úrovni 30–40 % [23,25,26]. Nakoniec je nutné upozorniť na obmedzenú možnosť porovnávania konkrétnych výsledkov jednotlivých štúdií v tejto oblasti vzhľadom k ich retrospektívnej povahe a absencii jednotných ožarovacích doporučení.

ZÁVER

Stereotaktická rádiochirurgia je bezpečná metóda terapie uveálneho melanómu umožňujúca zachovanie ožiareného oka, s ktorou však súvisí riziko viacerých očných komplikácií a riziko recidívy nádoru s nutnosťou následnej enukleácie. Trojročná lokálna kontrola nad nádorom bola medzi našimi pacientmi nižšia, než popisujú iní autori, čo však môže byť ovplyvnené nízkym počtom pacientov v súbore. Trojročné prežívanie a početnosť očných komplikácií v našej štúdií zodpovedali dátam popísaným v literatúre.

LITERATÚRA

1. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. 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.* 2004 Dec;138(6):936-951.
2. 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 Dec;124(12):1684.
3. Rusňák Š, Hecová L, Kasl Z, Sobotová M, Hauer L. Therapy of Uveal Melanoma. A Review. *Cesk Slov Oftalmol.* 2021 Aug;77(1):1-13. doi: 10.31348/2020/X10
4. De Salles AAF, Gorgulho AA, Pereira JLB, McLaughlin N. Intracranial Stereotactic Radiosurgery. *Neurosurg Clin N Am.* 2013 Oct;24(4):491-498.
5. Eibl-Lindner K, Fürweger C, Nentwich M, et al. Robotic radiosurgery for the treatment of medium and large uveal melanoma. *Melanoma Res.* 2016 Feb;26(1):51-57.
6. Klingenstein A, Fürweger C, Nentwich MM, et al. Quality of life in the follow-up of uveal melanoma patients after CyberKnife treatment. *Melanoma Res.* 2013 Dec;23(6):481-488.
7. Groenewald C, Konstantinidis L, Damato B. Effects of radiotherapy on uveal melanomas and adjacent tissues. *Eye.* 2013 Feb;27(2):163-171.
8. Yazıcı G, Kiratlı H, Ozyigit G, et al. Every other day stereotactic radiation therapy for the treatment of uveal melanoma decreases toxicity. *Radiother Oncol.* 2022 Nov;176:39-45.
9. Mueller A. Stereotactic radiosurgery of large uveal melanomas with the gamma-knife. *Ophthalmology.* 2000 July;107(7):1381-1387.

10. Šimonová G, Novotný J, Liščák R, Pilbauer J. Leksell gamma knife treatment of uveal melanoma. *J Neurosurg*. 2002 Dec;97:635-639.
11. Dunavoelgyi R, Dieckmann K, Gleiss A, et al. Local Tumor Control, Visual Acuity, and Survival After Hypofractionated Stereotactic Photon Radiotherapy of Choroidal Melanoma in 212 Patients Treated Between 1997 and 2007. *Int J Radiat Oncol*. 2011 Sept;81(1):199-205.
12. Schmelter V, Schneider F, Guenther SR, et al. Local Recurrence in Choroidal Melanomas following Robotic-Assisted Radiosurgery (CyberKnife). *Ocul Oncol Pathol*. 2022;8(4-6):221-229.
13. Krohn J, Froystein T, Dahl O. Posterior uveal melanoma. Distribution of the sites of origin and patterns of tumour extent in the ocular fundus. *British Journal of Ophthalmology*. June 2008;92(6):751-756.
14. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Incidence of Cataract and Outcomes after Cataract Surgery in the First 5 Years after Iodine 125 Brachytherapy in the Collaborative Ocular Melanoma Study. *Ophthalmology*. 2007 July;114(7):1363-1371.e4.
15. Zehetmayer M, Kitz K, Menapace R, et al. Local tumor control and morbidity after one to three fractions of stereotactic external beam irradiation for uveal melanoma. *Radiother Oncol*. 2000 May;55(2):135-144.
16. Modorati GM, Dagan R, Mikkelsen LH, Andreassen S, Ferlito A, Baddello F. Gamma Knife Radiosurgery for Uveal Melanoma: A Retrospective Review of Clinical Complications in a Tertiary Referral Center. *Ocul Oncol Pathol*. 2020;6(2):115-122.
17. Krema H, Somani S, Sahgal A, et al. Stereotactic radiotherapy for treatment of juxtapapillary choroidal melanoma: 3-year follow-up. *Br J Ophthalmol*. 2009 Sept;93(9):1172-1176.
18. Sarici AM, Pazarli H. Gamma-knife-based stereotactic radiosurgery for medium- and large-sized posterior uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Jan;251(1):285-294.
19. Wackernagel W, Holl E, Tarmann L, et al. Local tumour control and eye preservation after gamma-knife radiosurgery of choroidal melanomas. *Br J Ophthalmol*. 2014 Feb;98(2):218-223.
20. Suesskind D, Scheiderbauer J, Buchgeister M, et al. Retrospective Evaluation of Patients With Uveal Melanoma Treated by Stereotactic Radiosurgery With and Without Tumor Resection. *JAMA Ophthalmol*. 2013 May;131(5):630.
21. Dinca EB, Yianni J, Rowe J, et al. Survival and complications following Gamma Knife radiosurgery or enucleation for ocular melanoma: a 20-year experience. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012 Apr;154(4):605-610.
22. Matuskova V, Hornackova P, Uhmanna R, et al. Uveal melanoma - testing of abnormalities of chromosome 3 and 8 in the Czech Republic. *Biomed Pap*. 2020 Dec;164(4):401-409.
23. Chan AW, Lin H, Yacoub I, Chhabra AM, Choi JI, Simone CB. Proton Therapy in Uveal Melanoma. *Cancers*. 2024 Oct;16(20):3497.
24. Mor JM, Semrau R, Baus W, et al. CyberKnife®: Eine neue Therapieoption bei uvealem Melanom. *Ophthalmol*. 2018 Apr;115(4):302-308.
25. Van Beek JGM, Van Rij CM, Baart SJ, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for uveal melanoma: Long-term outcome and control rates. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2022 Aug;100(5):511-519.
26. Stålhammar G, Herrspiegel C. Long-term relative survival in uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Commun Med*. 2022 Mar;2(1):18.