



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Iris and iridociliary melanoma : concepts in diagnosis and management

Razzaq, L.

Citation

Razzaq, L. (2011, October 11). *Iris and iridociliary melanoma : concepts in diagnosis and management*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/17921>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/17921>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



Nederlandse Samenvatting

Samenvatting en discussie

De diagnose en behandeling van het irismelanoom is lastig. Dit wordt aangetoond door het feit dat het bij de meeste melanocyttaire lesies die met de diagnose irismelanoom chirurgisch werden verwijderd, om benigne irisnaevi bleek te gaan [1]. Verder is lokale chirurgische excisie van de tumor geassocieerd met hoge oculaire morbiditeit en enucleatie, leidend tot verlies van een oog [2,3]. Daarom is het belangrijk om de irisnaevus te onderscheiden van het melanoom om onnodige behandeling van irisnaevi te vermijden. Anderzijds is de behandeling van het irismelanoom noodzakelijk in verband met secundaire locale complicaties en de kans op metastasen.

Deel I van dit proefschrift behandelt de diagnose van iris- en iridociliaire melanomen op grond van klinische factoren en resultaten van ultrasound biomicroscopie (UBM). De rol van diverse nieuwe beeldvormende technieken voor het voorsegment om iristumoren goed te kunnen bekijken is ook geëvalueerd. De focus van **deel II** ligt bij de pathologische kenmerken van histologisch bewezen, chirurgisch verwijderde irismelanomen. Ook worden hier diverse chirurgische technieken ter vermindering van de postoperatieve effecten van iridectomie behandeld. De resultaten van plaque brachytherapie met Ruthenium-106 voor wat betreft tumorcontrole en complicaties zijn onderzocht in **deel III**.

Deel I: De diagnose van het irismelanoom

De diagnose van het irismelanoom berust op de aanwezigheid van klinische risicofactoren en UBM-karakteristieken. Het klinische onderscheid tussen benigne irisnaevi en maligne melanomen is traditioneel gebaseerd op afmeting, toegenomen vascularisatie, secundair cataract en gedocumenteerde groei. Andere klinische factoren die significant waren geassocieerd met melanoom en de groeisnelheid van verdachte laesies zijn: een grootste basale tumordiameter van > 3 mm, een dikte van > 1 mm, de aanwezigheid van pigmentdispersie, prominente tumorvascularisatie, verhoogde intraoculaire druk, tumorgerelateerde visussymptomen, secundair cataract, snelle groei en heterogene pigmentatie [4-8]. De komst van de ultrasound biomicroscopie (UBM, 50MHz) heeft de beeldvorming van iris- en iridociliaire tumoren dramatisch verbeterd [9,10]. In hoofdstuk 2 is de rol van al deze factoren onderzocht en de evaluatie van een irismelanoom-richtlijn (Appendix 1 en 2), die in onze kliniek gedurende 14 jaar is gebruikt, wordt gepresenteerd. Deze richtlijn omvat alle klinische risicofactoren en de UBM-karakteristieken die zijn geassocieerd met de diagnose

iris- en iridociliair melanoom. In eerste instantie maakte fluorescentie-angiografie van het voorsegment ook deel uit van de richtlijn, maar omdat de UBM in het algemeen de voorsegment fluorescentie-angiografie heeft vervangen, werd deze optie later van de richtlijn uitgesloten. De klinische diagnose irismelanoom correleerde met: secundair cataract, een diameter van > 3mm, de aanwezigheid van klachten, een oogdruk van > 20 mmHg en een beginleeftijd van > 48 jaar. De UBM-karakteristieken die met de diagnose melanoom correleerden waren: een dikte van > 1 mm, lage reflectiviteit, een basale diameter van > 3 mm, uitbreiding in de kamerhoek en de aanwezigheid van de secundaire cysten. De belangrijkste bevinding in onze studie is het feit dat tumoruitbreiding in het corpus ciliare niet de meest significante factor in het multivariate model was, in tegenstelling tot de algemene overtuiging dat dit altijd een teken van maligniteit is. Daarom willen we benadrukken dat uitbreiding tot in het corpus ciliare relevant kan zijn in de diagnose van het melanoom, maar alleen samen met andere aanwezige risicofactoren. Ons onderzoek kan de basis vormen voor aanpassing van de huidige richtlijn voor iris- en iridociliare melanomen waarin alleen de significante klinische risicofactoren en UBM-karakteristieken zijn opgenomen. Wij bevelen een nieuwe aangepaste richtlijn aan, die als Appendix 3 aan dit proefschrift is toegevoegd.

Hoewel UBM-karakteristieken belangrijk zijn bij het diagnosticeren van het iris- en iridociliair melanoom, is de UBM nog niet in alle centra beschikbaar. Zelfs in ons ziekenhuis (LUMC, Leiden) duurde dat tot 2007, dus bestond de behoefte om andere vormen van beeldvormende technieken voor het voorsegment te evalueren op hun bruikbaarheid bij de diagnose van het irismelanoom. De voordelen van deze technieken boven de UBM zijn gelegen in hun niet-contactuele aard, waarmee ook de complicaties van de UBM worden vermeden [11-13]. In hoofdstuk 3 evalueerden we de rol van verschillende beeldvormende technieken, zoals de Pentacam, de voorsegment-optical coherence tomography (AS-OCT) en de spleetlamp-optical coherence tomography (SL-OCT) voor de diagnose van irisnaevus en -melanoom en vergeleken de resultaten met die verkregen met de UBM. Ons onderzoek liet zien dat met AS-OCT 96% van de melanotische iristumoren goed werd opgespoord en de resultaten waren in 86% van de patiënten vergelijkbaar met de UBM beelden. De belangrijkste beperking van AS-OCT is het onvermogen om uitgroei van tumoren in het corpus ciliare zichtbaar te maken. De SL-OCT en de Pentacam konden iristumoren bij respectievelijk 67% en 18% van de patiënten opsporen en ze waren in respectievelijk bij 10% en 0% van de patiënten vergelijkbaar met de UBM. De Pentacam en SL-OCT zijn dus niet betrouwbaar voor het opsporen en meten van voorsegmentlaesies. Uit de resultaten van dit onderzoek volgt dat aan oogartsen geadviseerd kan worden de AS-OCT te gebruiken voor evaluatie en follow up van iristumoren,

maar alleen bij de tumoren zonder doorgroei in het corpus ciliare. Dit is van belang voor centra waar geen UBM beschikbaar is maar wel een AS-OCT vanwege diens populariteit bij refractiechirurgie.

In hoofdstuk 4 hebben we gekeken naar het gebruik van Magnetic Resonance Imaging (MRI) voor differentiatie bij op irismelanoom gelijkende laesies, waarvan de belangrijkste het irisleiomyoom bij jonge mensen is, en gebruikten speciaal de met contrast versterkte patronen. In de casus van het irisleiomyoom, later bevestigd door histologie, toonde T1-gewogen beelden na gadolinium versterkte patronen van de iristumor, vergeleken met matige versterking bij melanomen, waarmee eerdere rapportages werden bevestigd [14,15]. Met de komst en beschikbaarheid van de verbeterde resolutie van de 3 en 7 Tesla MRI kunnen deze karakteristieken in de toekomst nog belangrijker worden.

Deel II: Chirurgische behandeling van het irismelanoom en correlatie met histopathologie

Hoofdstuk 5 beschrijft een multicenter internationaal internet-gebaseerd onderzoek om de klinische en pathologische karakteristieken van door histologie aangetoonde irismelanomen te evalueren. Dit is met name belangrijk omdat het klinisch moeilijk is om irismelanomen te onderscheiden van naevi, en omdat een recente studie over histologisch-bewezen irismelanomen ontbreekt. We hebben in dit onderzoek geparticipeerd met 34 patiënten, die tussen 1990 en 2010 in ons centrum voor irismelanoom waren behandeld met excisie of enucleatie. In dit onderzoek bleek dat glaucoom het meest voorkomende symptoom was, dat de meeste irismelanomen bruin waren, unifocaal, zonder heterogeniteit, met een grootste diameter van 5 mm en werden aangetroffen in de onderhelft van de iris. Een grotere tumorafmeting (> 5 mm) was geassocieerd met de aanwezigheid van tumor-specifieke bloedvaten, groei in de kamerhoek van meer dan 0,5 klokuren en de histologische aanwezigheid van epithelioïde en gemengde celtypen. Het optreden van metastasen bleek 10.7% na 5 jaar, hetgeen tamelijk hoog is vergeleken met oudere studies [16].

Hoofdstuk 6 van dit proefschrift behandelt een techniek die ontwikkeld is om de complicaties na lokale excisie te verhelpen. De complicaties van iridectomie, zoals photofobie, glare en vervorming, kunnen aanzienlijke visuele stoornissen veroorzaken. We beschreven de implantatie van een pasgemaakte phakische lens teneinde de photofobie na iridectomie vanwege irismelanoom te verminderen. Een 8-jaars follow up van dit soort lensimplantatie toonde geen complicaties. Een chirurgische aanpak van het irismelanoom is met name geschikt bij jonge patiënten bij wie de vrees voor bestralingscomplicaties groot is.

Deel III: Plaque brachytherapie bij irismelanoom

Tijdens de laatste twee decennia hebben oogartsen gezocht naar meer conservatieve behandelingen van het irismelanoom om de nadelige visuele effecten van de conventionele chirurgische behandelingen te vermijden. Met bestralingstherapie in de vorm van plaque brachytherapie voor de behandeling van irismelanomen werd begonnen in de jaren negentig van de vorige eeuw met gebruik van Iodium (I-125), Palladium (Pd-103) en Ruthenium (Ru-106)-plaques [17-19]. Bestraling van irismelanomen wordt ook uitgevoerd met protonenbestraling [20,21]. Plaque brachytherapy met I-125 en Pd-103 en protonenbestraling hebben goede resultaten laten zien, maar er is geen gepubliceerde studie naar het gebruik van Ru-106 voor irismelanomen en de resultaten ervan, hoewel deze therapie sinds 1997 in ons centrum wordt toegepast. In hoofdstuk 7 tonen wij de langetermijneffecten van Ruthenium-106 plaque bestralingstherapie voor iris- en iridociliair melanomen met betrekking tot tumorregressie en complicaties. Tumoren werden op basis van de UBM-beelden geclassificeerd als irismelanoom als de tumor tot de iris beperkt was, en als iridociliair melanoom als het grootste deel van de tumor in de iris lag met een kleine uitgroei in het corpus ciliare.

We presenteren een rekenmodel dat is ontwikkeld om de stralingsdosis te berekenen, rekening houdend met de verschillende diameters van het irismelanoom. We gebruikten dummy plaques om de exacte plaats van bestraling te bepalen, inclusief een veiligheidsmarge van 2 mm in alle richtingen, alvorens de radioactieve plaque te plaatsen. We stellen vast dat Ruthenium-plaquetherapie effectief is in de behandeling van het irismelanoom, met of zonder een kleine uitbreiding in het corpus ciliare, met een lage recidieffrequentie (5%) en afwezigheid van ernstige oogheelkundige bijwerkingen. In 14% van de behandelde ogen ontwikkelde zich een slechts enkele dagen durende voorsegmentontsteking, tegenover 100% in een andere studie met I-125 [22]. De uveïtis nam bij alle patiënten af na lokale toediening van steroïden. Bij één patiënt (3%) ontwikkelde zich een bestralingsgerelateerd glaucoom tegenover 53% bij protonenbestraling, 33% bij Iodium en 9% bij Palladium [17,20-22]. Dit verschil kan toegeschreven worden aan het feit dat wij Ru-106 niet toepassen bij diffuse melanomen; in dat geval wordt geënucléëerd. De enige significante complicatie was bestralingsgerelateerd cataract (36%) en progressie van bestaand cataract (68%), die behandeld werd met phaco-emulsificatie. Een van onze patiënten ontwikkelde een recidieftumor op 180° van de plaats van de originele tumor; dit werd gemist omdat bij de follow up alleen gefocust werd op de plek van de originele tumor. Daarom bevelen we nu langetermijn-follow up aan met 360°-gonioscopie en UBM als aanvulling op het routine klinisch onderzoek, hetgeen van het grootste belang is om tumorprogressie of -recidief op te sporen.

Vastgesteld is dat patiënten behandeld met Ruthenium cystoid macula oedeem kunnen ontwikkelen na phaco-emulsificatie; daarom zijn we begonnen om peri-operatief profylactisch steroïden toe te dienen. Het regime is dagelijks 30 mg methylprednisolon oraal, gestart 24 uur vóór de operatie en voortgezet gedurende één week. Hiermee kan deze studie dienen als richtlijn voor de behandeling van patiënten met irismelanoom behandeld met Ruthenium plaque-therapie.

Naast het analyseren van het effect van Ru-106 op de tumorcontrole, evalueerden we deze wijze van behandelen voor wat betreft een aantal specifieke complicaties, zoals het voorkomen van droge ogen, een veel gerapporteerde klacht bij bestralingsbehandelingen [21,23]. In hoofdstuk 8 toonden wij aan dat droge ogen voorkwamen bij maar 2% van de patiënten behandeld voor iris- en iridociliair melanoom met Ruthenium plaque brachytherapie. Er werd geen significant verschil vastgesteld tussen behandelde en onbehandelde ogen bij de traanfilm-meting met BUT- en Schirmertest (p -waarde > 0.005), hoewel de bestralingsbron zich dicht bij de cornea bevond.

In hoofdstuk 9 evalueerden we het effect van Ruthenium-plaque bestraling bij iris- en iridociliair melanoom op het cornea-endotheel door bepaling van de cornea-endotheelceldichtheid (ECD). Dit onderzoek werd begonnen naar aanleiding van het feit dat bij een jonge patiënt met irismelanoom zeven jaar na behandeling met Ruthenium en latere phaco-emulsificatie wegens secundair cataract, het hoornvlies decompenseerde. De ECD bij deze patiënt toonde een zeer lage telling in het aangedane oog en een normale telling in het andere oog. We doorzochten de literatuur naar effecten van andere plaque-therapieën, zoals Iodium, Palladium en Protonen op het cornea-endotheel, maar vonden niets. Daarom begonnen we de ECD vast te stellen bij patiënten met melanocytair irislæsies. Deze studie was mede gebaseerd op het feit dat bewezen is dat phaco-emulsificatie invloed heeft op de ECD. Dit maakt onze studie temeer relevant daar patiënten die behandeld zijn met plaque brachytherapie vaker phaco-emulsificatie ondergaan dan de normale populatie [24]. We vonden geen significante verschillen tussen de beide ogen van patiënten met een irisnaevus, irismelanoom, en irismelanoom behandeld met Ruthenium (p -waarde > 0.005). Er was echter wel een significant verschil tussen de ogen behandeld met Ruthenium en phaco-emulsificatie en de niet-behandelde ogen ($p = < 0.001$). Dit verschil bleef significant ($P = < 0.001$) na bijstellen van de ECD voor het phaco-emulsificatiegerelateerde endotheelcelverlies. De ECD lijkt dus significant verlaagd door phaco-emulsificatie bij secundair cataract in ogen met irismelanoom, behandeld met Ruthenium-plaque therapie.

Conclusies en toekomstperspectieven

Dit proefschrift beschrijft verschillende concepten voor een beter begrip van de diagnose, de differentiaaldiagnose, het beeldvormend onderzoek en de behandeling van de iris- en iridociliaire melanomen, gebaseerd op de resultaten van behandelingen die in Leiden zijn verricht over een periode van 14 jaar (1997-2010). We stelden vast welke klinische risicofactoren en UBM-karakteristieken significant geassocieerd zijn met de diagnose iris- en iridociliair melanoom, en pasten op basis hiervan de richtlijn iris- en iridociliair melanoom aan (Appendix 3). Deze kan worden gebruikt in algemene en in oncologische oogheelkundige klinieken voor de differentiatie tussen een irisnaevus en een irismelanoom, waarna de geëigende behandeling duidelijk wordt. Wij bevelen aan om de nieuwe richtlijn na enkele jaren te her-evalueren.

Terwijl wij aantoonde dat AS-OCT gebruikt kan worden om de progressie van een verdenking op irismelanoom te evalueren met een non-contact-methode (indien de laesie niet in het corpus ciliare is gegroeid), lieten wij ook zien dat er met dit onderzoek verschil is in reflectiviteitspatronen van irisnaevi en – melanomen. Onze bevindingen zijn echter gebaseerd op metingen bij lichtgekleurde irissen; bruine ogen kunnen andere reflectiviteitspatronen teweegbrengen, zoals gezien in 2 van onze patiënten. Verder onderzoek is nodig.

Verdere verfijning van de resolutie van MRI kan belangrijke diagnostische aanwijzingen geven bij het onderscheiden van irismelanomen van andere irislaesies, vooral bij jonge mensen, zoals getoond in ons geval van het irisleiomyoom, waarbij de consequenties van melanoombehandeling verwoestend kunnen zijn. Nauwkeurige metingen van het irismelanoom worden ook steeds belangrijker met het in de nabije toekomst in Nederland beschikbaar komen van Protonenbestraling. Deze behandelingsmogelijkheid geeft de maximale stralingsdosis alleen in het berekende gebied, met bijna verwaarloosbare straling in de aangrenzende gebieden. Voor deze behandeling is het nodig om nieuwe studies te doen naar de mogelijkheden van de 3 en 7 Tesla MRI voor accurate metingen van de iris- en iridociliaire melanomen.

In het multicenter-onderzoek dat in dit proefschrift is gepresenteerd, blijkt het vóórkomen van metastasering van het irismelanoom na 5 jaar op 10,7% te liggen. Irismelanoom moet daarom zo snel mogelijk behandeld worden om metastasen te vermijden. Dit soort internationale studies moeten in alle gebieden van de oogoncologie gestimuleerd worden, met inclusie van patiënten uit alle delen van de wereld om voldoende grote aantallen van deze zeldzame tumoren te verkrijgen, en om goede richtlijnen te kunnen maken..

Onze onderzoeksresultaten laten zien dat Ruthenium plaque-brachytherapie effectief is in de behandeling van irismelanomen met een goede tumorcontrole. We hebben een rekenmodel geïntroduceerd dat ontwikkeld is voor het berekenen van de stralingsdosering bij radiotherapie, met inachtneming van de verschillende diameters van het irismelanoom. Bij deze patiënten is reguliere en lange follow-up nodig met 360° gonioscopie en UBM om recidieven op te sporen. In de beginperiode na de brachytherapie adviseren wij om gedurende een jaar elke 3 maanden te controleren, dan gedurende 2 jaar elke 6 maanden, gevolgd door jaarlijkse controle, afhankelijk van de tumorregressie en complicaties.

Ons onderzoek naar de ECD bij patiënten die met Ruthenium zijn behandeld voor een irismelanoom heeft veel patiënten opgeleverd met een lage ECD na phaco-emulsificatie (door ervaren chirurgen) voor secundair cataract. Wij adviseren ECD-telling voor alle patiënten om een beter inzicht te krijgen in endotheelcelverlies, en het tijdsbeloop hiervan.

Met dit proefschrift hopen we een paar geheimen te hebben ontrafeld rondom de diagnose en behandeling van het iris- en iridociliair melanoom, waarmee oogartsen die dit soort tumoren behandelen beter onderscheid kunnen maken tussen goed- en kwaadaardige iristumoren en deze tumoren de beste behandeling kunnen geven.

Referenties

1. Jakobiec FA, Silbert G. Are most iris "melanomas" really nevi? A clinicopathologic study of 189 lesions. *Arch.Ophthalmol.* 1981;99:2117-32.
2. Forrest AW, Keyser RB, Spencer WH. Iridocyclectomy for melanomas of the ciliary body: a follow-up study of pathology and surgical morbidity. *Ophthalmology* 1978;85:1237-49.
3. Workman DM, Weiner JW. Melanocytic lesions of the iris--a clinicopathological study of 100 cases. *Aust.N.Z.J.Ophthalmol.* 1990;18:381-4.
4. Conway RM, Chua WC, Qureshi C, Billson FA. Primary iris melanoma: diagnostic features and outcome of conservative surgical treatment. *Br.J.Ophthalmol.* 2001;85:848-54.
5. Harbour JW, Augsburger JJ, Eagle RC, Jr. Initial management and follow-up of melanocytic iris tumors. *Ophthalmology* 1995;102:1987-93.
6. Shields JA, Sanborn GE, Augsburger JJ. The differential diagnosis of malignant melanoma of the iris. A clinical study of 200 patients. *Ophthalmology* 1983;90:716-20.
7. Territo C, Shields CL, Shields JA, Augsburger JJ, Schroeder RP. Natural course of melanocytic tumors of the iris. *Ophthalmology* 1988;95:1251-5.
8. van Klink F, de Keizer RJ, Jager MJ, Kakebeeke-Kemme HM. Iris nevi and melanomas: a clinical follow-up study. *Doc.Ophthalmol.* 1992;82:49-55.
9. Marigo FA, Finger PT, McCormick SA, Iezzi R, Esaki K, Ishikawa H et al. Iris and ciliary body melanomas: ultrasound biomicroscopy with histopathologic correlation. *Arch.Ophthalmol.* 2000;118:1515-21.
10. Fernandes BF, Krema H, Fulda E, Pavlin CJ, Payne DG, McGowan HD et al. Management of iris melanomas with I25Iodine plaque radiotherapy. *Am.J.Ophthalmol.* 2010;149:70-6.
11. Konstantopoulos A, Hossain P, Anderson DF. Recent advances in ophthalmic anterior segment imaging: a new era for ophthalmic diagnosis? *Br.J.Ophthalmol.* 2007;91:551-7.
12. Bakri SJ, Singh AD, Lowder CY, Chalita MR, Li Y, Izatt JA et al. Imaging of iris lesions with high-speed optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg.Lasers Imaging* 2007;38:27-34.
13. Pavlin CJ, Vasquez LM, Lee R, Simpson ER, Ahmed II. Anterior segment optical coherence tomography and ultrasound biomicroscopy in the imaging of anterior segment tumors. *Am.J.Ophthalmol.* 2009;147:214-9.
14. Shields JA, Shields CL, Eagle RC, Jr., De PP. Observations on seven cases of intraocular leiomyoma. The 1993 Byron Demorest Lecture. *Arch.Ophthalmol.* 1994;112:521-8.
15. Richter MN, Bechrakis NE, Stoltenburg-Didinger G, Foerster MH. Transscleral resection of a ciliary body leiomyoma in a child: case report and review of the literature. *Graefes Arch.Clin.Exp. Ophthalmol.* 2003;241:953-7.
16. Shields CL, Shields JA, Materin M, Gershenbaum E, Singh AD, Smith A. Iris melanoma: risk factors for metastasis in 169 consecutive patients. *Ophthalmology* 2001;108:172-8.
17. Finger PT. Plaque radiation therapy for malignant melanoma of the iris and ciliary body. *Am.J.Ophthalmol.* 2001;132:328-35.
18. Finger PT, Berson A, Ng T, Szechter A. Palladium-103 plaque radiotherapy for choroidal melanoma: an 11-year study. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2002;54:1438-45.
19. Shields CL, Shields JA, De PP, Singh AD, Hernandez C, Brady LW. Treatment of non-resectable malignant iris tumours with custom designed plaque radiotherapy. *Br.J.Ophthalmol.* 1995;79:306-12.
20. Damato B, Kacperek A, Chopra M, Sheen MA, Campbell IR, Errington RD. Proton beam radiotherapy of iris melanoma. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2005;63:109-15.
21. Rundle P, Singh AD, Rennie I. Proton beam therapy for iris melanoma: a review of 15 cases. *Eye (Lond)* 2007;21:79-82.
22. Shields CL, Naseripour M, Shields JA, Freire J, Cater J. Custom-designed plaque radiotherapy for nonresectable iris melanoma in 38 patients: tumor control and ocular complications. *Am.J.Ophthalmol.* 2003;135:648-56.

23. Muller K, Nowak PJ, Naus N, de PC, van Santen CA, Levendag P et al. Lacrimal gland radiosensitivity in uveal melanoma patients. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2009;74:497-502.
24. Ravalico G, Tognetto D, Palomba MA, Lovisato A, Baccara F. Corneal endothelial function after extracapsular cataract extraction and phacoemulsification. *J.Cataract Refract.Surg.* 1997;23:1000-5.

