



Выживаемость пациентов с увеальной меланомой малых и средних размеров

С.В. Саакян, д.м.н., проф., Е.Б. Мякошина, к.м.н., Г.П. Захарова, к.м.н., Д.Д. Гарри

Адрес для переписки: Елена Борисовна Мякошина, myakoshina@mail.ru

Для цитирования: Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Захарова Г.П., Гарри Д.Д. Выживаемость пациентов с увеальной меланомой малых и средних размеров // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 21. С. 18–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-21-18-22

Цель – оценить выживаемость пациентов с увеальной меланомой (УМ) малых и средних размеров.

Материал и методы. Для участия в проспективном исследовании были отобраны 33 пациента с T1–2N0M0 стадиями УМ за период с июня 2005 г. по июль 2018 г. в возрасте $54 \pm 2,7$ года, которым проведена энуклеация с дальнейшим патоморфологическим исследованием.

Результаты. За анализируемый период наблюдения после энуклеации по поводу УМ девять (27,3%) из 33 пациентов умерли от метастатической болезни (два пациента с малыми и семь больных со средними размерами опухоли). Срок появления метастазов варьировался от 15 до 96 месяцев (в среднем $41,3 \pm 34,5$ месяца). Медиана наблюдения составила 64,5 месяца (95%-ный доверительный интервал 29,3–99,7). Пятилетняя выживаемость пациентов с УМ малых и средних размеров после энуклеации составила 79%, десятилетняя – 73%. Уменьшение продолжительности жизни отмечалось при эпителиоидноклеточном типе УМ, большом диаметре основания опухоли, вовлечении области диска зрительного нерва и цилиарного тела, значительной степени пигментации, наличии некрозов в строме опухоли, врастании в эмиссарию склеры, наличии большого количества сосудов в строме опухоли.

Заключение. Проведенные исследования позволили выявить определенную взаимосвязь между продолжительностью жизни пациентов и клиническо-патоморфологическими признаками опухоли.

Ключевые слова: увеальная меланома малых и средних размеров, выживаемость

Введение

Увеальная меланома (УМ) – злокачественная внутриглазная опухоль, сопровождающаяся метастазированием, которое диагно-

стируют при малых размерах опухоли в 12–16% случаев [1].

К прогностическим патоморфологическим критериям относят гистологический тип, нали-

чие некрозов в опухоли и другие показатели, от которых зависят сроки метастазирования и продолжительность жизни пациентов [2, 3]. Ранее проводились исследования выживаемости пациентов с УМ в зависимости от локализации, гистологического типа, вида проведенного лечения [4]. Однако взаимосвязь выживаемости пациентов с УМ малых и средних размеров после энуклеации с клиническо-морфологическими показателями остается малоизученной.

Цель работы – оценить выживаемость пациентов с УМ малых и средних размеров после энуклеации в зависимости от клиническо-патоморфологических показателей опухоли.

Материал и методы

В исследование были включены 33 пациента с T1–2N0M0 стадиями УМ по классификации TNM 2017 г. [5]. Больные проходили обследование и получали лечение в ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России с июня 2005 г. по июль 2018 г. Возраст пациентов составил 35–65 лет (в среднем $54 \pm 2,7$ года). Среди исследуемых пациентов было 20 (60,6%) женщин и 13 (39,4%) мужчин.



Диагноз УМ устанавливали на основании офтальмологических и клинико-инструментальных методов. Проминенция опухолей составила от 1,5 до 6,8 мм (в среднем $4,7 \pm 1,3$ мм), диаметр основания – от 5 до 16,5 мм (в среднем $13,5 \pm 3,3$ мм). Опухоли малых размеров локализовались юкстапапиллярно с вовлечением диска зрительного нерва (ДЗН).

Во всех случаях проведена энуклеация пораженного глаза с патоморфологическим исследованием. До операции пациенты не получали лечения.

Диспансерное наблюдение осуществляли один раз в три месяца в течение первого года, затем один раз в шесть месяцев в течение второго года, часть информации получена путем запросов в департаменты здравоохранения. Взаимосвязь между выживаемостью пациентов и клинико-морфологическими показателями оценивали с помощью анализа медицинской документации.

Сроки наблюдения составили от 12 до 162 месяцев (в среднем $78,0 \pm 11,9$ месяца).

Статистический анализ проводили с помощью пакетов программы Microsoft Windows 7, IBM SPSS Statistics 23.0. Использовали метод Каплана – Мейера, log-rank тест (χ^2 , логарифмический ранговый тест).

Результаты

За период наблюдения после энуклеации по поводу УМ девять (27,3%) из 33 пациентов (два (6,1%) с малыми размерами опухоли, семь (21,2%) – со средними) умерли от метастатической болезни. Срок диагностирования метастазов варьировался от 15 до 96 месяцев (в среднем $41,3 \pm 34,5$ месяца). Медиана наблюдения составила 64,5 месяца (95%-ный доверительный интервал 29,3–99,7). Пятилетняя выживаемость пациентов с УМ малых и средних размеров после энуклеации достигла 79%, десятилетняя – 73% (рис. 1).

Были изучены восемь клинико-морфологических критериев опухолей:

- 1) проминенция;
- 2) диаметр основания;
- 3) локализация;
- 4) клеточный тип;
- 5) степень пигментации;
- 6) наличие некрозов в строме;
- 7) врастание в эмиссарии склеры;
- 8) количество сосудов.

По патоморфологическому типу меланомы пациенты распределились следующим образом. У семи больных отмечалась эпителиоидноклеточная УМ, у 14 – веретеноклеточная, тип АВ, у 12 – смешанноклеточная (рис. 2). По локализации опухолевого узла диагностировали опухоли хориоидеи ($n = 30$) и иридоцилиохориоидальной зоны ($n = 3$). По степени пигментации выявлена слабо пигментированная ($n = 1$), умеренно пигментированная ($n = 20$), значительно пигментированная меланома ($n = 12$). Определены две степени васкуляризации: 1-я степень – четыре-пять сосудов опухоли на срезе, 2-я степень – шесть и более сосудов на срезе.

Низкие сроки выживаемости наблюдались у пациентов с наибольшим диаметром основания опухоли ($66,3 \pm 6,5$ месяца) ($p < 0,05$). Смертность в меньшей степени была связана с увеличением проминенции ($119,7 \pm 11,8$ месяца) ($p > 0,05$).

Корреляция неблагоприятных в прогностическом отношении локализаций образования с вовлечением зоны ДЗН и области цилиарного тела показала меньшую продолжительность жизни у больных с юкста- и папиллярным расположением меланомы по сравнению с периферическим ($66,6 \pm 6,9$ и $76,5 \pm 5,6$ месяца соответственно).

Меньшие сроки выживаемости имели место при эпителиоидноклеточном типе меланомы ($60,7 \pm 12,4$ месяца) по сравнению со смешанноклеточным ($121,8 \pm 19,6$ месяца) и веретеноклеточным, тип АВ ($136,6 \pm 8,3$ месяца) ($p < 0,05$).

Наиболее низкие сроки выживаемости зафиксированы при значительно пигментированной ($61,9 \pm 9,0$ месяца) УМ малых и средних размеров по сравнению

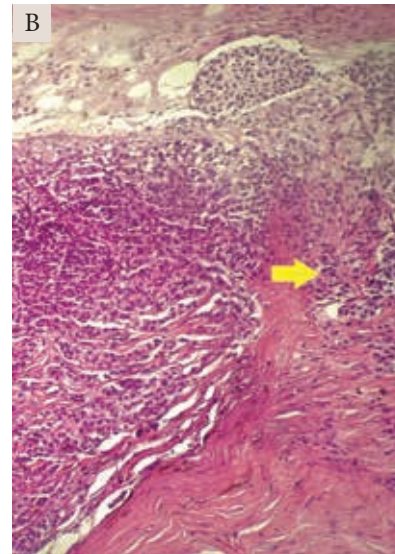
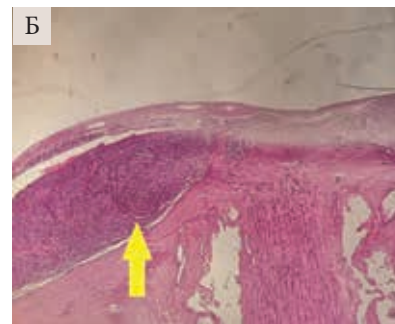


Рис. 1. Больной К. Гистопрепарат глазного яблока с меланомой хориоидеи малых размеров юкстапапиллярной локализации (А – узлы опухоли в хориоидее справа и слева от ДЗН, указаны желтой стрелкой, 100-кратное увеличение; Б – слабопигментированный опухолевый узел хориоидеи, инфильтрирующий внутренние слои склеры и прорастающий сетчатку и ДЗН, указан желтой стрелкой, 200-кратное увеличение; В – врастание опухолевой ткани в ствол зрительного нерва за решетчатую пластинку, указано желтой стрелкой, 400-кратное увеличение), окраска гематоксилин-эозином

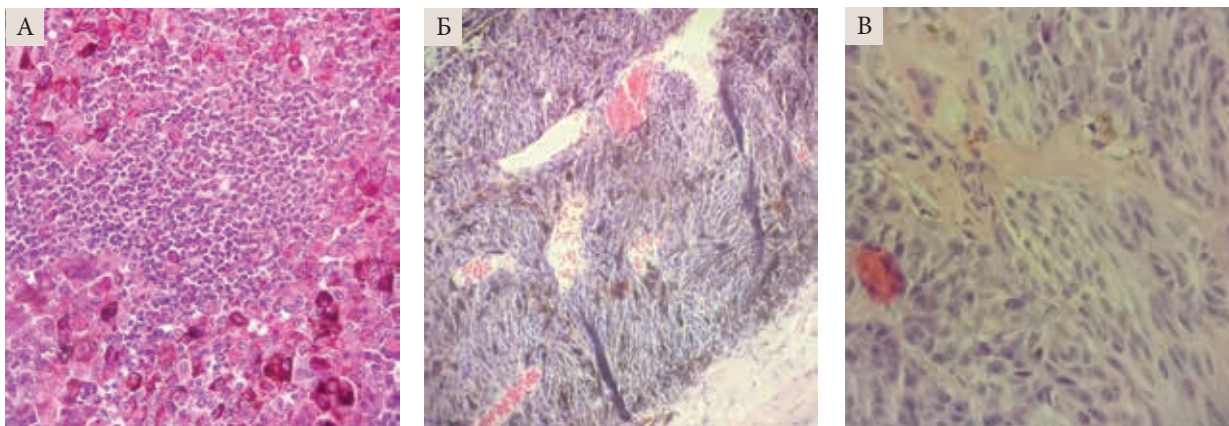


Рис. 2. Больной М. Морфологическая картина слабопигментированной увеальной меланомы эпителиоидноклеточного строения, 400-кратное увеличение (А), умеренно пигментированной увеальной меланомы веретенчатого строения тип АВ, 200-кратное увеличение (Б), умеренно пигментированной увеальной меланомы смешанно-клеточного строения, 400-кратное увеличение (В), окраска гематоксилин-эозином

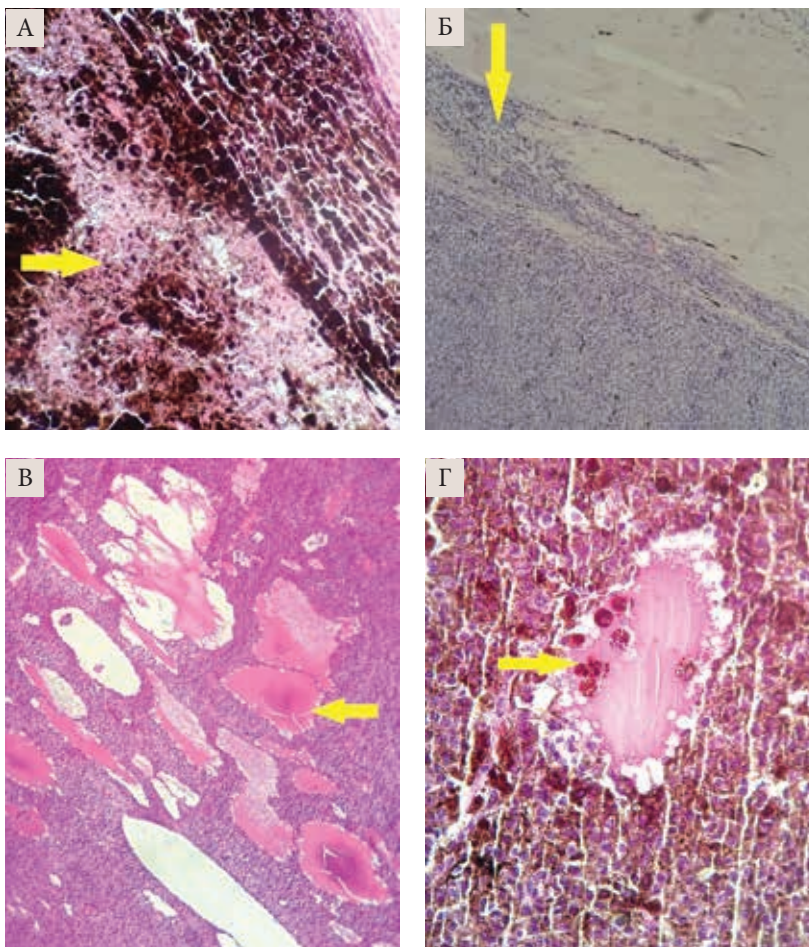


Рис. 3. Больной В. Неблагоприятные прогностические морфологические признаки увеальной меланомы: некрозы, 400-кратное увеличение (А); вращание опухолевых клеток в эмиссарий, 200-кратное увеличение (Б); большое количество крупных опухолевых сосудов синусоидального типа, 400-кратное увеличение (В); опухолевые клетки в просвете сосуда, 400-кратное увеличение (Г); окраска гематоксилин-эозином

с умеренно пигментированной ($67,8 \pm 9,3$ месяца) и слабопигментированной ($88,4 \pm 3,6$ месяца) ($p > 0,05$).

При неблагоприятных патоморфологических факторах, таких как некрозы в строме опухоли, врастание в эмиссарии склеры, большое количество опухолевых сосудов (рис. 3), имело место близкое по срокам время выживаемости ($80,9 \pm 19,5$, $81,6 \pm 19,5$ и $69,7 \pm 13,7$ месяца соответственно) ($p > 0,05$).

Разницу в корреляции выживаемости и критериев «клеточный тип опухоли» (метод оценок Каплана – Мейера, log-rank тест, $\chi^2 = 7,968$, $p < 0,05$) (рис. 4) и «диаметр основания» (метод оценок Каплана – Мейера, log-rank тест, $\chi^2 = 14,087$, $p < 0,05$) (рис. 5) можно считать неслучайной. При этом наиболее низкие сроки выживаемости зафиксированы у пациентов с наибольшим диаметром основания и эпителиоидноклеточным типом опухоли (рис. 6).

Обсуждение

Увеальная меланوما – злокачественная опухоль, патогенез и прогноз которой до конца не изучены [3, 6, 7]. Размеры опухоли имеют значение в развитии метастатической болезни [4, 8]. Вовлечение в опухолевый процесс области цилиарного тела и ДЗН является неблагоприятным прогностическим



фактором [9]. Пигментированная УМ эпителиоидноклеточного типа характеризуется наличием некрозов в ее строме в 66% случаев [10]. По мнению ряда авторов, низкая выживаемость (60%) имеет место при беспигментных опухолях, что обусловлено трудностями их выявления и поздним диагностированием по сравнению с пигментированной меланомой [11]. Вращание опухолевых клеток в сетчатку [12] и эмиссарии служат неблагоприятным прогностическим фактором, негативно влияющим на продолжительность жизни пациентов с УМ [12, 13]. Высокая плотность микрососудистой сети может коррелировать с непродолжительной выживаемостью [14].

Как показали результаты собственных исследований, более короткие сроки выживаемости пациентов с начальной и средней стадией УМ коррелируют с нарастанием диаметра основания опухоли, вовлечением области ДЗН, эпителиоидноклеточным типом, значительной степенью пигментации, наличием некрозов в строме опухоли, вращанием в эмиссарии склеры, большим количеством крупных опухолевых сосудов, что согласуется с мнением отечественных и зарубежных ученых [8–12].

Заключение

У пациентов с УМ малых и средних размеров пятилетняя выживаемость достигла 79%, десятилетняя – 73%. Меньшая продолжительность жизни отмечалась при эпителиоидноклеточном типе меланомы, увеличении диаметра основания опухоли, вовлечении в процесс области ДЗН, значительной степени пигментации, наличии некрозов в строме опухоли, вращании в эмиссарии склеры, большом количестве опухолевых сосудов.

Таким образом, установлено, что продолжительность жизни пациентов с УМ малых и средних размеров и смертность от метастатической болезни связаны с клинико-патоморфологическими показателями. ●

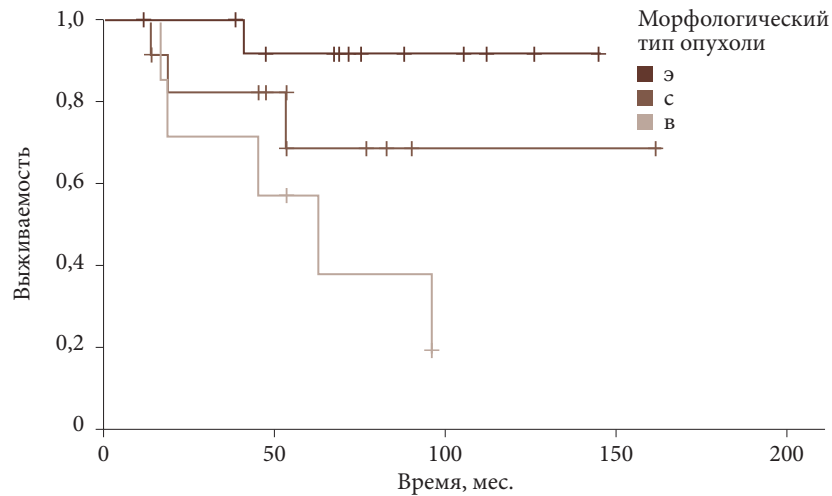


Рис. 4. Выживаемость больных с УМ малых и средних размеров в зависимости от клеточного типа опухоли

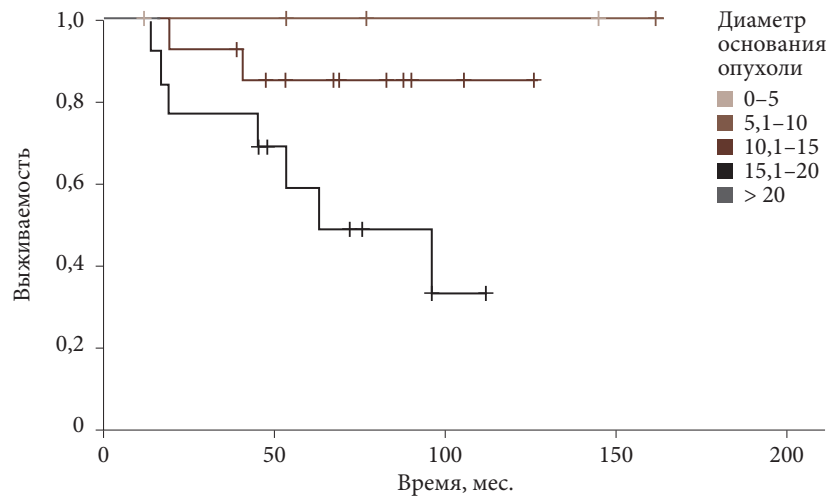


Рис. 5. Выживаемость больных с УМ малых и средних размеров в зависимости от диаметра основания опухоли

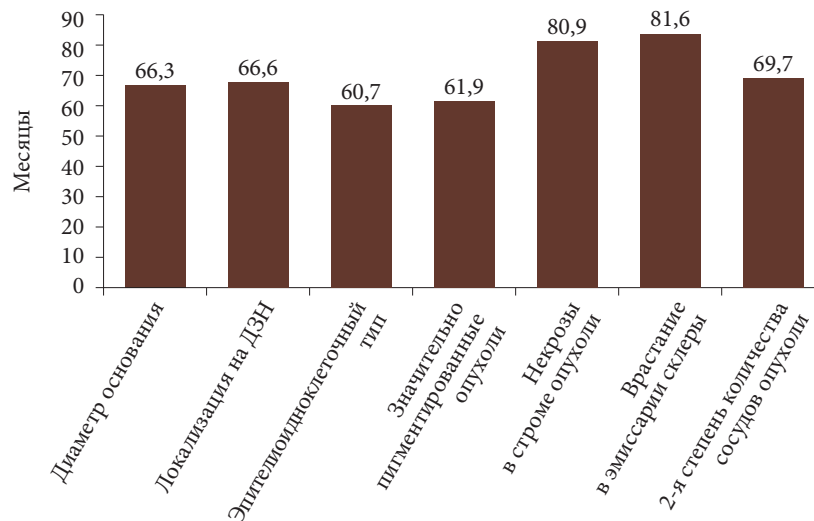


Рис. 6. Показатели, связанные с меньшей продолжительностью жизни, у пациентов с УМ малых и средних размеров



Литература

1. Бровкина А.Ф., Вальский В.В., Зарубей Г.Д. Метастатическое поражение печени у больных с увеальной меланомой // Вестник офтальмологии. 1998. № 1. С. 21–22.
2. Schmittel A., Vechrakis N.E., Martus P. et al. Independent prognostic factors for distant metastases and survival in patients with primary uveal melanoma // Eur. J. Cancer. 2004. Vol. 40. № 16. P. 2389–2395.
3. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю. и др. Клинические, патоморфологические и молекулярно-генетические особенности увеальной меланомы с высоким риском метастазирования // Российский офтальмологический журнал. 2015. Т. 8. № 2. С. 47–52.
4. Саакян С.В., Пантелеева О.Г., Ширина Т.В. Особенности метастатического поражения и выживаемости больных увеальной меланомой в зависимости от метода проведенного лечения // Российский онкологический журнал. 2012. Т. 5. № 2. С. 55–58.
5. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours, 8th ed. Switzerland: Springer, 2017.
6. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Кричевская Г.И. и др. Обследование больных увеальной меланомой на наличие герпесвирусных инфекций // Вопросы вирусологии. 2016. Т. 61. № 6. С. 284–287.
7. Саакян С.В., Захарова Г.П., Мякошина Е.Б. Тучные клетки в микроокружении увеальной меланомы // Архив патологии. 2019. Т. 81. № 6. С. 63–70.
8. Shields C.L., Furuta M., Thangappan A. et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes // Arch. Ophthalmol. 2009. Vol. 127. № 8. P. 989–998.
9. Isager P., Ehlers N., Overgaard J. Prognostic factors for survival after enucleation for choroidal and ciliary body melanomas // Acta Ophthalmol. Scand. 2004. Vol. 82. № 5. P. 517–525.
10. Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS report № 6 // Am. J. Ophthalmol. 1998. Vol. 125. № 6. P. 745–766.
11. Саакян С.В., Пантелеева О.Г., Ширина Т.В. Оценка выживаемости больных увеальной меланомой после органосохранного лечения и энуклеации // Российский офтальмологический журнал. 2011. Т. 4. № 1. С. 67–70.
12. Kaliki S., Shields C.L., Shields J.A. Uveal melanoma: estimating prognosis // Indian J. Ophthalmol. 2015. Vol. 63. № 2. P. 93–102.
13. Gorham J.P., Szalai E., Wells J.R. et al. Retinoinvasive uveal melanoma: report of 2 cases and review of the literature // Ocul. Oncol. Pathol. 2017. Vol. 3. № 4. P. 292–295.
14. Graham C.H., Rivers J., Kerbel R.S. et al. Extent of vascularization as a prognostic indicator in thin (<0.76 mm) malignant melanomas // Am. J. Pathol. 1994. Vol. 145. № 3. P. 510–514.

Survival of Patients with Small to Medium Sized Uveal Melanoma

S.V. Saakyan, PhD, Prof., Ye.B. Myakoshina, PhD, G.P. Zakharova, PhD, D.D. Garry

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases

Contact person: Yelena B. Myakoshina, myakoshina@mail.ru

Purpose – to evaluate the survival of patients with small to medium sized uveal melanoma.

Material and methods. For a prospective study, 33 patients with T1–2N0M0 stages of uveal melanoma were selected for the period from June 2005 to July 2018 at an average age of 54 ± 2.7 years, who underwent enucleation with further pathomorphological research.

Results. During the study period of observation after enucleation due to uveal melanoma, 9 (27.3%) of 33 patients died from metastatic disease (2 with small and 7 with average tumor size). The timing of the appearance of metastases ranged from 15 to 96 (average 41.3 ± 34.5) months. The median follow-up was 64.5 (95% confidence interval (CI) 29.3–99.7) months. 5-year survival of patients with small and medium-sized UM after enucleation was 79%, 10-year – 73%. A decrease in life expectancy was revealed in the case of the epithelioid cell type of uveal melanoma, large diameter of the base of the tumor, involvement of the area of optic disc and ciliary body, a significant degree of pigmentation, the presence of necrosis in the stroma of the tumor, ingrowth in the sclera emissary, and the presence of a large number of vessels in the stroma of the tumor.

Conclusion. Studies have revealed a certain relationship between the life expectancy of patients with clinical and pathological signs.

Key words: small and medium sized uveal melanoma, survival