

Анализ метастазирования и выживаемости больных увеальной меланомой

С.В. Саакян, Т.В. Ширина

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

Контакты: Татьяна Владимировна Ширина shirinattjn@yandex.ru

Проведен детальный анализ 36 случаев метастазирования у больных увеальной меланомой (УМ) после лечения. Указаны сроки появления и факторы риска развития метастазирования после различных видов лечения УМ.

Ключевые слова: увеальная меланома, метастатическая болезнь, органосохраняющее лечение, энуклеация, продолжительность жизни

Analysis of metastases and survival rates in patients with uveal melanoma

S.V. Saakyan, T.V. Shirina

Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Ministry of Health of Russia

Thirty-six cases of metastatic dissemination were analyzed in detail in patients with uveal melanoma after treatment. The onset time and risk factors of metastatic spread after different treatment options for uveal melanoma are given.

Key words: uveal melanoma, metastatic disease, organ-saving treatment, enucleation, survival

Увеальная меланома (УМ) — наиболее распространенная первичная злокачественная внутриглазная опухоль, склонная к гематогенному метастазированию. Несмотря на значительное увеличение продолжительности жизни больных УМ после правильно проведенного лечения, предупреждение угрозы метастазирования остается актуальнейшей проблемой [1]. В эффективности лечения УМ принято выделять «естественную» конечную точку лечения. Это понятие означает предотвращение опухолевой диссеминации и метастатической болезни у пациентов. По данным литературы, развитие метастазирования УМ наблюдают у 12–16% пациентов [4]. Многие авторы считают, что метастазирование УМ зависит от метода проведенного лечения, и отмечают более благоприятное влияние брахитерапии (БТ) на продолжительность жизни больных [2, 3, 5, 8, 10]. По данным других авторов, степень диссеминации УМ не зависит от метода проведенного лечения [7, 11, 15, 16].

При первичном обследовании пациентов с УМ доступные методы диагностики позволяют выявить метастазы в печени только у 0,5–6,5% больных [4, 5, 12, 14]. В первые 3 года с момента выявления УМ выявляют до 74% метастазов [2, 4–6, 12], некоторые авторы объясняют это тем, что метастазы могли появиться задолго до начала лечения [9, 12, 14]. Метастазы могут появиться через 5–10 лет после лечения и даже через 25 и 40 лет после лечения [4]. По данным литературы, продолжительность жизни пациентов с метастазами составляет в среднем около 7 мес [9, 12, 13]. Низкая продолжительность жизни пациентов с диссеминиро-

ванными формами заболевания определяет актуальность дополнительного изучения этой проблемы.

В данной работе мы поставили **цель** произвести анализ случаев метастазирования у больных УМ и продолжительности жизни больных с метастазами.

Материалы и методы

В исследование были взяты 253 первичных пациента с УМ, которые пролечены в отделе офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России в течение 2 лет (взяты выборочно 1998 и 2003 гг.). Срок наблюдения составил от 72 до 153 мес (в среднем $85 \pm 12,3$ мес). Всем больным проведено хирургическое лечение в условиях отдела. До госпитализации в стационар все пациенты обследованы у общего онколога, проведены ультразвуковые исследования (компьютерная томография или магнитно-резонансная томография) органов брюшной полости, рентгенография грудной клетки для исключения метастазирования.

Из всех 253 больных у 36 (14,2%) после лечения выявлены метастазы УМ. Дальнейший анализ проводился по этим 36 пациентам. Из них 14 мужчин и 22 женщины. Возраст пациентов колебался от 20 до 83 лет (в среднем $52,6 \pm 2,9$ года). Проминенция опухоли составляла от 1,9 до 18 мм (в среднем $7,2 \pm 2,1$ мм). Диаметр опухоли составлял от 8,0 до 19 мм ($14,0 \pm 1,8$ мм); ее локализация была юкстапапиллярной в 6 (16,7%) случаях, цилиохориоидальной — в 11 (30,5%), преэквадриальной без вовлечения цилиарного тела — в 2 (5,5%), постэква-

риальной — в 16 (44,4%). В 1 (2,8%) случае новообразование занимало всю полость глаза.

Обследуемым больным было проведено следующее лечение: энуклеация — 10 пациентам, поднадкостничная экзентерация — 2, БТ и ее комбинация с лазеркоагуляцией — 16, протонотерапия — 1, органосохраняющее лечение (БТ) с последующей энуклеацией вследствие продолженного роста опухоли и невозможности сохранить глаз — 7 пациентам.

Морфологически веретенноклеточная (типы А, В) меланома выявлена у 2 пациентов, смешанноклеточная у 9, эпителиоидно-клеточная у 7, в 1 случае меланома была некротической.

Жизненный статус больных выясняли путем переписки с ними и их родственниками. Патологоанатомическое подтверждение причин смерти получено в 4 случаях. Для исследования выживаемости пациентов после лечения использовали статистический метод множительных оценок Каплана–Майера, для сравнения групп — двухвыборочный анализ с использованием критерия Гехана–Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

Следует отметить, что метастазировали в основном меланомы размеров Т2 и Т3: 9 случаев (25% опухолей) относились к категории больших (по классификации COMS 2004 г.), 24 случая (66,6%) — к категории средних и только 3 случая к категории малых (8,3%). По локализации преобладали постэкваториальные меланомы, однако, если посмотреть процентное соотношение числа больных с метастазами каждой локализации от общего числа пролеченных пациентов этой локализации, то получается явное преобладание метастазирования у пациентов с цилиохориоидальным расположением опухоли (табл. 1). Возможно, это объясняется особенностями васкуляризации цилиарного тела и ростом опухоли из «немой» зоны, вследствие чего при выявлении таких опухолей они уже имеют большие размеры.

Обращает на себя внимание тот факт, что метастазирование отмечалось при различных клеточных вариантах УМ, в том числе веретенноклеточных. Метастазирование УМ в зависимости от морфологического типа УМ представлено в табл. 2.

Среди наблюдаемых 36 больных метастазы в печень имелись у 34 (94,4%) пациентов. Из них множественные метастазы в печень и легкие у 10 (27,7%) человек, в печень и головной мозг у 2 (5,5%), у 1 (2,7%) больной — в печень, брюшину и яичники. Метастазы в легких — у 2 (5,5%) пациентов.

Сроки появления метастазов и продолжительность жизни пациентов после их выявления в зависимости от метода лечения УМ представлены в табл. 3. Сроки появления метастазов после проведенного лечения составили от 6 до 72 мес (в среднем $35,5 \pm 18,6$ мес),

Таблица 1. Число больных с метастазами в зависимости от локализации УМ

Локализация новообразования	Общее число обследованных больных	Число больных с метастазами
Юкстапапиллярная	44	6 (13,6%)
Цилиохориоидальная	41	11 (26,8%)
Преэкваториальная	15	2 (13,3%)
Постэкваториальная	151	16 (10,6%)

Таблица 2. Метастазирование УМ в зависимости от морфологического типа УМ

Гистологический тип меланомы	Общее число больных	Число больных с метастазами (число, %)
Веретенноклеточный	27	2 (7,4%)
Смешанноклеточный	16	9 (56,2%)
Эпителиоидноклеточный	16	7 (43,7%)
Некротический	1	1 (100%)

что согласуется с данными многих исследований [2, 4–6, 11]. Как и по данным других авторов [2, 3, 5, 8, 10], по данным нашего исследования продолжительность жизни больных зависит от метода проведенного лечения УМ. Срок появления метастазов после ликвидационного лечения в 1,2 раза короче, чем после проведения органосохраняющего лечения ($p = 0,009$). Продолжительность жизни больных после обнаружения метастазов УМ составила от 7 до 62 мес (в среднем $22,7 \pm 11,8$ мес). Статистически значимых различий

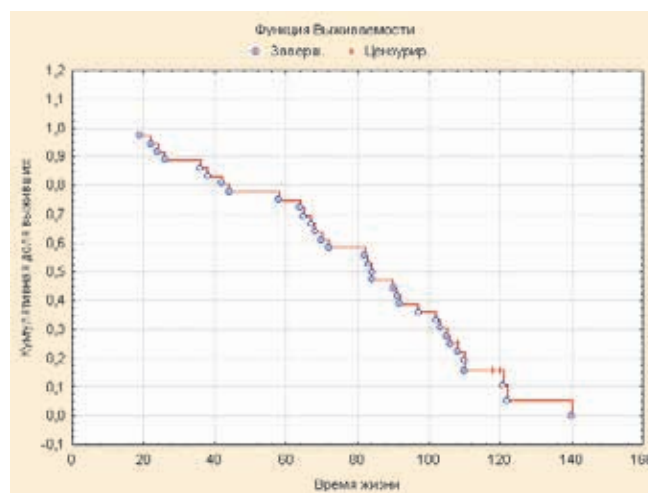


Рис. 1. График выживаемости пациентов по Каплану–Майеру

Таблица 3. Сроки появления метастазов УМ после лечения и продолжительность жизни больных в зависимости от метода лечения УМ

Проведенное лечение	Число больных	Сроки появления метастазов после лечения	Продолжительность жизни после выявления метастазов
Органосохраняющее лечение	17	от 24 до 70 мес (ср. 39,4 ± 15,4 мес)	от 9 до 62 мес (ср. 24,5 ± 18,7 мес)
Ликвидационное лечение	19	от 6 до 72 мес (ср. 33,5 ± 18,3 мес)	от 7 до 42 мес (ср. 22,1 ± 9,1 мес)
Всего	36	от 6 до 72 мес (ср. 35,5 ± 18,7 мес)	от 7 до 62 мес (ср. 22,7 ± 11,8 мес)

Таблица 4. Продолжительность жизни больных с метастазами УМ в зависимости от лечения у онкологов

Проведенное лечение	Число больных	Продолжительность жизни после выявления метастазов	Живы на момент исследования
Без лечения	15	от 7 до 18 мес (ср. 9,9 ± 3,8 мес)	0 больных
ПХТ	13	от 10 до 60 мес (ср. 33,3 ± 14,6 мес)	2 больных
ПХТ + ИТ	8	от 24 до 62 мес (ср. 34,0 ± 9,7 мес)	1 больной

в этом случае между всеми группами отмечено не было ($p = 0,27$).

Лечение метастазов УМ у онкологов получал 21 (58,33%) больной: полихимиотерапию (ПХТ) — 13 пациентов, ПХТ и иммунотерапию (ИТ) — 8 человек. Никакого лечения у онкологов не получали 15 больных. Продолжительность жизни пациентов с метастазами в зависимости от проведения лечения у онкологов представлена в табл. 4. Продолжительность жизни больных, получающих лечение у онкологов, дольше (в среднем на $23,4 \pm 5,4$ мес), чем у больных, не получающих лечения. Метод двувывборочного анализа позволил показать статистически значимое увеличение продолжительности жизни пациентов с метастазами УМ в 3,36 раза при проведении ПХТ ($p = 0,004$). Сред-

няя продолжительность жизни больных с метастазами по данным нашего исследования выше, чем по данным литературы. Летальность пациентов с метастазами УМ составила 91,6% (33 пациента). Живы 3 (8,3%) больных, все они находятся под наблюдением онкологов и получают ПХТ, 1 больной получает также ИТ интерлейкином-2.

Проведен анализ выживаемости по всем 36 пациентам. Цензурированных исследований из них 3 (8,3%), нецензурированных — 33 (91,67%). При проведении множительных оценок Каплана–Майера получена кумулятивная выживаемость $S(t) = 0,053$. Оценку точности приближения кривой выживаемости дает стандартная ошибка, рассчитываемая по формуле Гринвуда. В данном исследовании $S(t) = 0,0479$. На рис. 1 представлен график выживаемости больных с метастазами УМ. Продолжительность жизни пациентов от начала лечения УМ до наступления исхода (смерти) составляет от 15 до 142 мес. Проведен двувывборочный анализ с использованием критерия Гехана–Вилкоксона. Группирующей переменной являлся метод проведенного лечения. На рис. 2 представлен график выживаемости в зависимости от вида лечения УМ. Количество цензурируемых исследований при проведении органосохраняющего лечения — 1 (5,88%), нецензурируемых — 16 (94,12%); цензурируемых исследований при проведении ликвидационного лечения — 2 (10,53%), нецензурируемых — 17 (89,47%). При сравнении группы органосохраняющего лечения и группы ликвидационного лечения $p = 0,04$, т. е. имеются значимые различия. Более высокая выживаемость пациентов с метастазами получена после органосохраняющего лечения, что можно объяснить появлением метастазов в более поздние сроки по сравнению с энуклеацией.

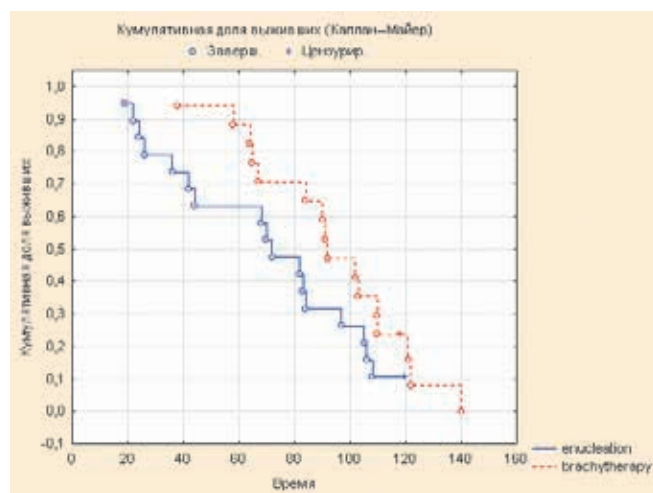


Рис. 2. График выживаемости больных с метастазами в зависимости от метода проведенного лечения

Выводы

1. Группу риска составляют УМ средних и больших размеров цилиохориоидальной и юкстапапиллярной локализаций.

2. Метастазирование УМ может наблюдаться при любом морфологическом типе меланомы и после любого вида лечения.

3. Метастазы УМ после лечения выявлены у 14,2% больных. Основным органом-мишенью УМ является печень (94,4% всех метастазов).

4. Большая часть метастазов УМ выявляется в сроки $35 \pm 18,6$ мес после лечения.

5. По данным нашего исследования, продолжительность жизни пациентов зависит от метода проведенного

лечения УМ. Срок появления метастазов после энуклеации в 1,2 раза короче, чем после органосохраняющего лечения.

6. Продолжительность жизни больных после выявления метастазов УМ не зависит от метода проведенного лечения УМ и составляет от 7 до 62 мес (в среднем $22,7 \pm 11,85$ мес). Выживаемость больных с метастазами УМ на данный момент составила 5,3%.

7. Пациенты, получавшие лечение у онкологов (ПХТ, ИТ) в среднем живут в 3,36 раза дольше, чем больные, не получавшие никакого лечения по поводу метастазов. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о необходимости постановки на учет к общим онкологам всех пациентов с УМ и раннего начала лечения метастатической болезни.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Амирян А.Г., Саакян С.В., Вальский В.В. Регрессия увеальной меланомы после брахитерапии в зависимости от вида ее васкуляризации. Современные технологии лечения внутриглазных новообразований. Сб-к научн. тр. Всеросс. научн.-практ. конф. Москва, окт. 2007 г. С. 145–9.

2. Безруков А.В. Клинико-трудовой прогноз и трудоспособность лиц с меланомой увеального тракта. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1988.

3. Бровкина А.Ф. Современные аспекты лечения меланом хориоидеи: проблемы, дискуссионные вопросы. Вестник офтальмологии 2006;1:13–5.

4. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2002. 421 с.

5. Бровкина А.Ф., Вальский В.В., Зарубей Г.Д. Метастатическое поражение печени у больных с увеальной меланомой. Вестник офтальмологии 1998; 1:21–2.

6. Бровкина А.Ф., Вальский В.В и др. Риск метастазирования меланом хориоидеи после брахитерапии. Вестник офтальмологии 2003;2:26–8.

7. Буйко А.С., Вит В.В. Увеальная мела-

нома в Украине: эпидемиология, заболеваемость, выявления, особенности выживаемости. Сб-к научн. тр. Всеросс. научн.-практ. конф. «Современные технологии в дифференциальной диагностике и лечении внутриглазных опухолей». М., 2007. С. 8–15.

8. Линник Л.Ф., Яровой А.А., Семикова Т.С. и др. Меланомы хориоидеи высотой больше 6 мм: органосохраняющее лечение на основе брахитерапии и лазерной ТТТ или первичная энуклеация? Сравнительный анализ частоты метастазирования. Сб-к научн. тр. Всеросс. научн.-практ. конф. «Современные технологии в дифференциальной диагностике и лечении внутриглазных опухолей». М., 2007. С. 214–20.

9. Манохина И.К., Скларова Н.В., Саакян С.В., Залетаев Д.В. Генетические аспекты увеальной меланомы: хромосомные нарушения и идентификация генов, вовлеченных в канцерогенез. Сб-к научн. тр. Всеросс. научн.-практ. конф. «Современные технологии в дифференциальной диагностике и лечении внутриглазных опухолей». М., 2007. С. 93–8.

10. Терентьева Л.С., Вит В.В. Современные технологии в диагностике и лечении

увеальной меланомы. Сб-к научн. тр. Росс. общенац. офтальмолог. форума. М., 2009. Т. 2. С. 23–5.

11. Augsburger J.J., Correa Z.M., Freire J., Brady L.W. Long-term survival choroidal and ciliary body melanoma after enucleation versus plaque radia therapy. Ophthalmology 1998;105:1670–78.

12. Damato B. The management of uveal melanoma in the next millennium. Ophthalmology Clinics of North America 1999; 12(4):493–505.

13. Eskelin S., Pyrhonen S., Summanen P. et al. Tumor doubling times in metastatic malignant melanoma of the uvea: tumor progression before and after treatment. Ophthalmology 2000;107(8):1443–9.

14. Singh A.D., Rennie I.G., Kivela T. et al. The Zimmerman-McLean-Foster hypothesis: 25 years later. Br J Ophthalmol 2004;88(6):962–7.

15. Zakka K.A., Foos R.Y., Omphroy C.A., Straatsma B.R. Malignant melanoma. Analysis of an autopsy population. Ophthalmology 1980;87:549–56.

16. Zografos L., Bercher R., Chamot L. et al. Cobalt-60-treatment of choroidal hemangioma. Am J Ophthalmol 1996; 121(2):190–9.