

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-2-85-91>

Выживаемость больных увеальной меланомой в отдаленные сроки наблюдения в сопоставлении с клинико-гемодинамическими и морфологическими характеристиками опухоли

С.В. Саакян^{1, 2}, А.Г. Амирян¹ ✉, А.Ю. Цыганков^{1, 2}, М.Р. Хлгатян¹

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² ФГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Цель работы — оценка отдаленных результатов лечения увеальной меланомы (УМ) в зависимости от клинико-гемодинамических и морфологических характеристик опухоли. **Материал и методы.** Проведен анализ отдаленных результатов лечения 394 пациентов в возрасте от 17 до 82 лет (в среднем $53,1 \pm 13,2$ года) с УМ. Медиана наблюдения составила 56 мес. Группу А ($n = 242$, органосохранное лечение) составили пациенты с проминенцией опухоли $5,0 \pm 1,8$ мм, диаметром основания $12,7 \pm 2,9$ мм. В группу Б ($n = 152$, энуклеация) включены больные с проминенцией опухоли $8,3 \pm 2,8$ мм и диаметром основания $15,2 \pm 4,1$ мм. Определяли общую выживаемость и выживаемость в зависимости от заболевания. **Результаты.** Кумулятивная 3-, 5-, 7-летняя выживаемость пациентов с меланомой хориоидеи составила $91,6 \pm 1,7$, $84,0 \pm 2,5$, $74,0 \pm 3,8$ %, а с меланомой цилиохориоидальной зоны — $84,2 \pm 5,6$, $79,9 \pm 5,8$ и $53,0 \pm 14,7$ % соответственно ($p = 0,048$). В группе А 5-летняя выживаемость больных при грибовидной и неправильной формах составила $80,6 \pm 5,9$ и $74,6 \pm 10,9$ % соответственно, а при куполообразной УМ — $96,0 \pm 2,0$ %. Худшие показатели 5-летней выживаемости выявлены у пациентов со стабилизацией опухолевого процесса, а лучшие — у пациентов с полной резорбцией опухоли ($\chi^2 = 6,880$, $p = 0,008$). У больных с постлучевой оптической нейропатией ($n = 193$) показатели 5-летней выживаемости ($90,3 \pm 2,9$ %) лучше, чем у больных ($n = 49$) без нейропатии ($77,5 \pm 8,0$ %). В группе Б кумулятивная однолетняя выживаемость составила $95,2 \pm 1,9$ %, 2-летняя — $89,2 \pm 2,8$ %, 3-летняя — $84,9 \pm 2,9$ %, 4-летняя — $81,8 \pm 3,6$ %, 5-летняя — $77,5 \pm 4,0$ %, 6-летняя — $67,9 \pm 4,8$ %, 7-летняя — $64,7 \pm 5,2$ %. В общей когорте больных при эпителиоидноклеточном, смешанноклеточном и веретенноклеточном типе УМ 5-летняя выживаемость составила $46,3 \pm 12,0$, $70,7 \pm 8,0$ и $84,8 \pm 5,4$ % соответственно ($\chi^2 = 11,571$, $p = 0,004$). Пятилетняя выживаемость больных с экстрабульбарным ростом составила $56,0 \pm 10,4$ %, а без экстрабульбарного роста — $81,7 \pm 4,0$ %. **Заключение.** При органосохранном лечении совокупность комплекса прогностических факторов позволяет стратифицировать пациентов исходя из риска раннего метастазирования и проводить персонализированное динамическое наблюдение с учетом витального прогноза для конкретного больного.

Ключевые слова: увеальная меланома; общая выживаемость; выживаемость, зависящая от основного заболевания; брахитерапия; энуклеация; комбинированное лечение

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю., Хлгатян М.Р. Выживаемость больных увеальной меланомой в отдаленные сроки наблюдения в сопоставлении с клинико-гемодинамическими и морфологическими характеристиками опухоли. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (2): 85-91. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-2-85-91>

Long-term survival of uveal melanoma patients with respect to clinical, hemodynamic and morphological characteristics of the tumor

Svetlana V. Saakyan^{1, 2}, Anush G. Amiryan¹ , Alexander Yu. Tsygankov^{1, 2}, Mariam R. Khlgatyan¹

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² Yevdokimov Moscow State Medical Stomatological University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya St.,

Moscow, 127473, Russia

amiryan@yandex.ru

Purpose. Evaluation of long-term results of uveal melanoma (UM) treatment in patients depending on clinical, hemodynamic and morphological parameters of the tumor. **Material and methods.** Long-term results of treatment were analyzed in 394 UM patients aged 17 to 82 (mean age 53.1 ± 13.2). The median follow-up was 56 months. Group A ($n = 242$, organ-preserving treatment) consisted of patients with a tumor height of 5.0 ± 1.8 mm and base diameter of 12.7 ± 2.9 mm. Group B ($n = 152$, enucleation) included patients with 8.3 ± 2.8 mm tumor height and 15.2 ± 4.1 mm base diameter. Overall survival and disease-dependent survival were determined. **Results.** The cumulative 3-, 5-, and 7-year survival rates of patients with choroidal melanoma were 91.6 ± 1.7 , 84.0 ± 2.5 , 74.0 ± 3.8 %, and those with ciliochoroidal melanoma were 84.2 ± 5.6 , 79.9 ± 5.8 , and 53.0 ± 14.7 %, respectively ($p = 0.048$). In group A, the 5-year survival rates of patients with mushroom-shaped and irregular forms were 80.6 ± 5.9 and 74.6 ± 10.9 %, respectively, and 96.0 ± 2.0 % for dome-shaped UM. The worst 5-year survival rates were shown by patients with tumor stabilization, and the best ones, by patients with complete tumor resorption ($\chi^2 = 6.880$, $p = 0.008$). Patients with post-radiation optical neuropathy ($n = 193$) had better 5-year survival rates (90.3 ± 2.9 %) than patients ($n = 49$) without neuropathy (77.5 ± 8.0 %). In group B, cumulative 1-year survival was 95.2 ± 1.9 %, 2-year survival, 89.2 ± 2.8 %, 3-year survival, 84.9 ± 2.9 %, 4-year survival, 81.8 ± 3.6 %, 5-year survival, 77.5 ± 4.0 %, 6-year survival, 67.9 ± 4.8 %, and 7-year survival was 64.7 ± 5.2 %. In epithelioid-cell, mixed-cell, and spindle-cell types of UM, the 5-year survival rates were 46.3 ± 12.0 , 70.7 ± 8.0 %, and 84.8 ± 5.4 %, respectively ($\chi^2 = 11.571$, $p = 0.004$). The 5-year survival rate of patients with extrascleral growth was 56.0 ± 10.4 % and without extrascleral growth it was 81.7 ± 4.0 %. **Conclusion.** In organ-preserving treatment, the combination of prognostic factors allows us to stratify the patients based on the risk of early metastasis, which allows for personalized dynamic monitoring, taking into account the vital prognosis of a particular patient.

Keywords: uveal melanoma; overall survival; disease-dependent survival; brachytherapy; enucleation; combined treatment

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Saakyan S.V., Amiryan A.G., Tsygankov A.Iu., Khlgatyan M.R. Long-term survival of uveal melanoma patients with respect to clinical, hemodynamic and morphological characteristics of the tumor. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (2): 85-91 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-2-85-91>

Уvealная меланома (УМ) — наиболее распространенная внутриглазная злокачественная опухоль, характеризующаяся неблагоприятным витальным прогнозом. Витальный прогноз заболевания после локального лечения остается дискуссионным в связи с тем, что лечение УМ проводят практически сразу после постановки диагноза [1–2]. При отказе пациента от лечения средняя выживаемость составляет около 5 лет, вместе с тем описаны и единичные случаи 15-летней выживаемости [3]. Наиболее высокие показатели смертности от УМ отмечаются в течение 2–3 лет после ликвидационного лечения. В ряде работ показано, что выживаемость пациентов как после энуклеации, так и после органосохранного лечения схожа при сопоставимых размерах опухоли и не зависит от длительности наблюдения [4, 5]. По данным литературы, 10-летняя выживаемость больных УМ после локального лечения составляет около 60 %, после чего отмечается дальнейшее снижение на 1 % в год [4, 6]. При этом 5-, 10-, 15-летняя выживаемость составляет около 73, 60 и 54 % соответственно [7].

Прогноз при УМ зависит от многих факторов. Известны клинические, патоморфологические и молекулярно-генети-

ческие факторы риска неблагоприятного течения УМ [4, 8]. Меньшие размеры опухоли ассоциированы с более низким риском развития метастазов по сравнению с опухолью больших размеров [9], хотя метастазирование возможно и при начальной меланоме. В одной из работ показана вероятность метастазирования УМ при высоте опухоли 1,5 мм и диаметре основания 3 мм [10]. В ряде работ показано, что продолженный рост опухоли после брахитерапии (БТ) увеличивает вероятность метастазирования [11]. Показано, что раннее метастазирование УМ коррелирует со скоростью регрессии опухоли после ее локального облучения. [12].

УМ может давать отдаленные метастазы на любом этапе развития, однако многочисленные исследования демонстрируют, что с увеличением размеров опухоли резко возрастает кумулятивный метастатический потенциал [1]. Метастазирование УМ происходит главным образом гематогенным путем, случаи распространения опухоли в регионарные лимфатические узлы редки и наблюдаются преимущественно при экстрабульбарном росте опухоли [1]. Данные отличия могут быть ассоциированы с цитогенетическими и молекулярно-генетическими особенностями опухолей [13].

До 95 % УМ метастазируют в печень, при этом только у 5 % больных при распространенном поражении не определяют метастатические очаги в печени [14–16]. Помимо печени у больных метастатической формой УМ выявляют очаги в легких, коже, костях и головном мозге [16, 17]. Выявление отдаленных метастазов ассоциировано с крайне неблагоприятным витальным прогнозом [18]. Ожидаемая продолжительность жизни у больных метастатической УМ не превышает одного года [19], крайне редко, при наличии единичных очагов — до 3–4 лет [20].

Имея большой опыт работы, мы поставили себе целью на случайной выборке больных определить отдаленные результаты выживаемости больных УМ в зависимости от комплекса различных факторов риска.

ЦЕЛЬ работы — оценка влияния комплекса факторов на выживаемость больных УМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Анализ отдаленных результатов лечения проведен у 394 пациентов УМ в возрасте от 17 до 82 лет (в среднем $53,1 \pm 13,2$ года), из них 63,2 % составляли женщины. Локализацию опухоли в хориоиде отмечали у 341 больного, цилиохориоидальную (ЦХ) локализацию — у 53 больных.

Во всех случаях проведено комплексное клинично-инструментальное обследование. В режиме В-сканирования определяли размеры опухоли (проминенцию и диаметр основания, локализацию, эхографическую форму (грибовидная, шарообразная, куполообразная, неправильная), степень вторичной отслойки сетчатки, наличие экстрабульбарного роста). В режиме цветового доплеровского картирования определяли гиповаскулярный (единичные, до трех, цветовые картограммы в проекции опухоли) и гипervasкулярный (множественные цветовые картограммы в проекции опухоли) варианты УМ. Помимо этого определяли 7 вариантов ангиоархитектоники опухоли: в центральной ее части, ближе к верхушке, в периферических отделах, равномерное распределение, в основании и центральной части, в центральной части и периферическим отделе, а также в основании опухоли. Ультразвуковое исследование проведено с применением ультразвуковой системы Voluson® 730Pro (General Electric Healthcare, Германия).

До начала лечения все пациенты консультированы онкологом с целью исключения отдаленных метастатических очагов.

Для определения структурных и гемодинамических особенностей опухолей с учетом метрических характеристик все больные распределены на 5 групп, ранжированных по уровню проминенции очага. I группу ($n = 59$) составили больные с проминенцией УМ до 3,0 мм, II группу ($n = 163$) — от 3,1 до 6,0 мм, III группу ($n = 140$) — от 6,1 до 9,0 мм, IV группу ($n = 71$) — от 9,1 до 12,0 мм и V группу ($n = 12$) — от 12,1 мм и более. В зависимости от вида проведенного лечения выделены группы А и Б. Группу А ($n = 242$) составили пациенты с проминенцией опухоли $5,0 \pm 1,8$ (1,5–9,6) мм, диаметром основания — $12,7 \pm 2,9$ (6,1–19,8) мм. У 242 пациентов группы А проведен анализ отдаленных результатов после органосохранного лечения, из которых мужчины составили 36,8 %, а женщины — 63,2 %. Из данной группы 192 пациентам проведена БТ, 50 пациентам — комбинированное лечение, включая БТ отграничительную лазеркоагуляцию (ЛК). В группу Б ($n = 152$) включены больные с проминенцией опухоли $8,3 \pm 2,8$ (2,2–18,5) мм и диаметром основания $15,2 \pm 4,1$ (6,0–26,8) мм, которым проводили ликвидационное лечение (энуклеацию). После лечения пациенты находились под динамическим наблюдением врача-офтальмолога и врача-онколога.

Для оценки отдаленных результатов лечения определяли как общую выживаемость, так и выживаемость, зависящую от заболевания. Медиана наблюдения в общей когорте больных составила 56 мес [35; 73].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Microsoft Windows®7 и IBM SPSS Statistics 23.0. Рассчитывали средние значения, стандартное (среднее квадратичное) отклонение (σ), медианы (Me), 25-й и 75-й процентиля, максимальные и минимальные значения. Для определения вероятности развития события и оценки выживаемости применяли метод множительных оценок Каплана — Мейера. Для сравнения вероятности развития события или оценки выживаемости в двух и более исследуемых группах применен логранк-тест (логарифмический ранговый тест).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ отдаленных результатов лечения УМ в общей когорте пациентов. Наблюдения показали, что за весь период наблюдения от метастатической болезни умерли 64 пациента. Кумулятивная 1-, 3-, 5-, 7-, 9-летняя выживаемость в общей когорте больных составила $97,8 \pm 0,8$, $91,3 \pm 1,6$, $84,1 \pm 2,3$, $76,9 \pm 2,9$ и $51,4 \pm 12,3$ % соответственно (рис. 1, А).

Показано, что около трети больных ($n = 20$) умерли в первые два года после хирургического лечения, что может свидетельствовать о наличии невыявленных микрометастазов на момент проведения лечения.

Доказано, что увеличение проминенции опухоли снижает кумулятивную выживаемость ($p = 0,021$) (рис. 1, Б). При оценке кумулятивной 5-летней выживаемости пациентов различных метрических групп I, II, III, IV и V она составила $89,9 \pm 7,1$, $85,8 \pm 3,3$, $84,5 \pm 3,9$, $73,9 \pm 6,3$ и $77,1 \pm 14,5$ % соответственно. Определены отличия в выживаемости больных с меланомой хориоидеи (52/341 пациента, высота опухоли — $5,96 \pm 2,7$ мм, диаметр основания — $13,0 \pm 3,5$ мм) и ЦХ меланомой (12/53 пациентов, высота опухоли — $8,3 \pm 3,0$ мм, диаметр основания — $16,1 \pm 3,2$ мм). Так, кумулятивная 3-, 5-, 7-летняя выживаемость пациентов с меланомой хориоидеи составила $91,6 \pm 1,7$, $84,0 \pm 2,5$, $74,0 \pm 3,8$ %, а с меланомой ЦХ зоны — $84,2 \pm 5,6$, $79,9 \pm 5,8$ и $53,0 \pm 14,7$ % соответственно (метод оценок Каплана — Мейера, логранк-тест, $p = 0,048$) (рис. 1, В). У пациентов с пигментированными УМ выживаемость была ниже, чем при беспигментных опухолях (значимо на уровне тенденции $0,05 < p < 0,1$) (рис. 1, Г) [21]. Показано ухудшение показателей выживаемости при увеличении высоты вторичной отслойки сетчатки ($p = 0,026$) (рис. 1, Д). Плоскую отслойку сетчатки определяли при ее высоте менее 2 мм, невысокую — от 2 до 6 мм и высокую — более 6 мм. Данный результат может быть связан с высотой опухоли, так как с ее увеличением выявляется и увеличение степени выраженности вторичной экссудативной отслойки сетчатки ($r = 0,380$, $p < 0,001$). В одной из работ показано усиление токсического влияния на ретикулярную ткань при активном течении онкологического процесса [22].

Определена зависимость выживаемости больных исходя из их возраста: смертность пациентов в возрастной группе более 70 лет была значимо выше, чем в группе до 30 лет ($p = 0,040$) (рис. 1, Е).

При анализе 5-летней выживаемости пациентов с гипо- ($n = 191$, высота опухоли — $6,56 \pm 2,92$ мм, диаметр основания — $13,80 \pm 3,54$ мм) и гипervasкулярными ($n = 250$, высота опухоли — $6,14 \pm 2,80$ мм, диаметр основания — $13,20 \pm 3,63$ мм) вариантами опухоли значимых отличий не выявлено ($p > 0,05$) (рис. 1, Ж). Кумулятивная 5-летняя выживаемость больных с

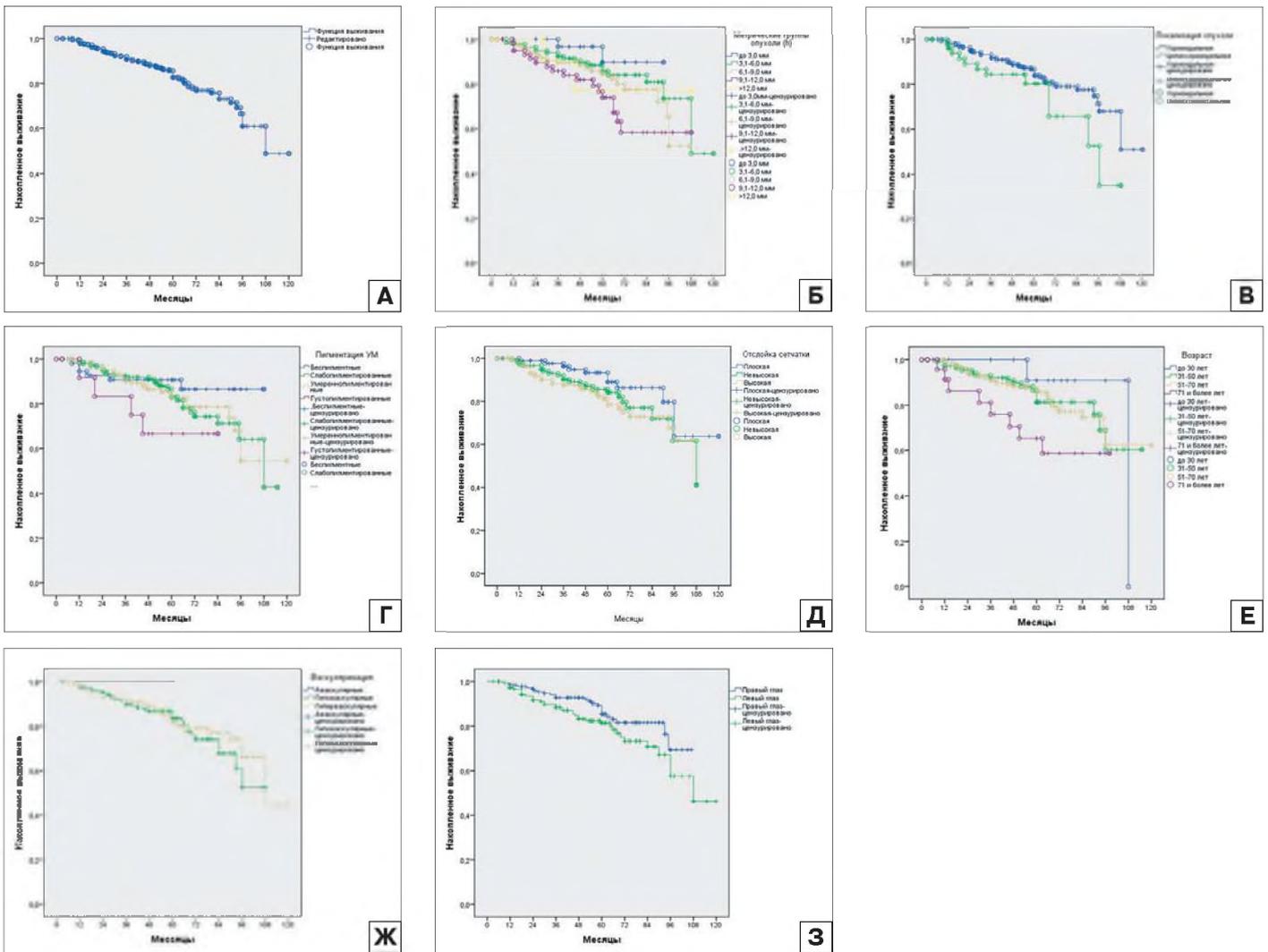


Рис. 1. Выживаемость больных УМ в зависимости от различных факторов: А — выживаемость, зависящая от заболевания, Б — метрической группы опухоли (по h), В — локализации опухоли, Г — пигментации опухоли, Д — степени выраженности вторичной отслойки сетчатки, Е — возраста больных, Ж — характера васкуляризации; З — поражения правого/левого глаза (метод оценок Каплана — Мейера)
Fig. 1. Survival curves of patients with UM depending on different factors: А — disease-dependent survival, Б — tumor metric group (by h), В — tumor localization, Г — tumor pigmentation, Д — severity of secondary retinal detachment, Е — patient age, Ж — nature of vascularization; З — right/left eye lesion (Kaplan — Meyer estimation method)

гиперваскулярным вариантом опухоли составила $82,6 \pm 3,1\%$, гиповаскулярным вариантом — $84,2 \pm 2,9\%$. Значимых отличий в группах пациентов с различными вариантами архитектоники опухоли выявить не удалось ($p > 0,05$), что может быть связано с влиянием на гемодинамику УМ ряда других факторов, таких как ее локализация, размеры и конфигурация.

Различий в выживаемости в зависимости от ряда клинических характеристик опухоли, включая наличие субретинальных экссудатов, геморрагий на поверхности опухоли, пола пациента и полей оранжевого пигмента не обнаружено ($p > 0,1$). Исходные параметры опухоли в зависимости от латеральности не отличались и составили $5,1 \pm 1,9$ и $5,5 \pm 2,0$ мм для толщины опухоли и $12,4 \pm 2,8$ и $13,0 \pm 3,0$ мм для диаметра основания для правого и левого глаза соответственно (рис. 1, 3).

Выживаемость больных увеальной меланомой в отдаленные сроки после органосохранного лечения (группа А). Смертность за весь период наблюдения составила $12,8\%$ ($n = 31$), из них от метастатической болезни — $11,1\%$ ($n = 27$). Анализ выживаемости в данной группе пациентов приведен на рисунке 2.

В таблице 1 представлены данные об общей выживаемости и выживаемости, зависящей от заболевания в отдаленном периоде наблюдения.

Определена ассоциация выживаемости с наличием куполообразной (проминенция — $4,9 \pm 1,6$ мм) или неправильной (проминенция — $3,9 \pm 1,8$ мм) формы опухоли по данным эхографии (логранк-тест, $\chi^2 = 5,851$, $p = 0,045$; Breslow $\chi^2 = 13,348$, $p = 0,001$) (рис. 3). Пятилетняя выживаемость больных при грибовидной (проминенция — $6,8 \pm 1,6$ мм) и неправильной формах составила $80,6 \pm 5,9$ и $74,6 \pm 10,9\%$ соответственно, а при куполообразной УМ — $96,0 \pm 2,0\%$.

Проведен анализ выживаемости пациентов при различной степени резорбции опухоли после органосохранного лечения. Полная резорбция УМ достигнута у 124 (51,2%) пациентов из 242, частичная резорбция — у 97 (40,1%) больных, стабилизация процесса — у 7 (2,9%), и у 14 (5,8%) отмечен продолженный рост опухоли. В таблице 2 приведены данные о выживаемости пациентов в зависимости от степени резорбции УМ. Худшие показатели (удельный вес) 5-летней выживаемости показаны для пациентов с продолженным

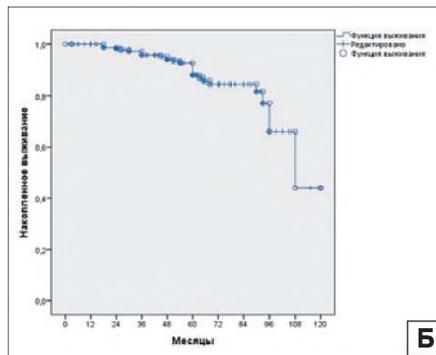
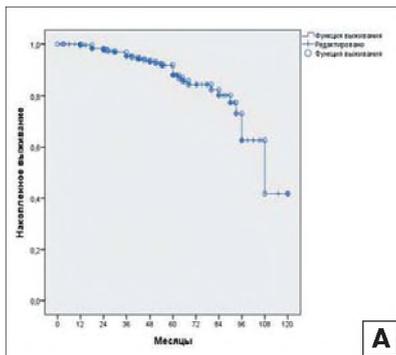


Рис. 2. Кривые выживаемости больных после брахитерапии и комбинированного лечения (брахитерапия и лазеркоагуляция) (метод оценок Каплана — Мейера): А — общая, Б — в зависимости от заболевания

Fig. 2. Survival curves of patients after BT and combined treatment (BT + LC) (Kaplan — Meier scoring method): A — overall, Б — as a function of disease

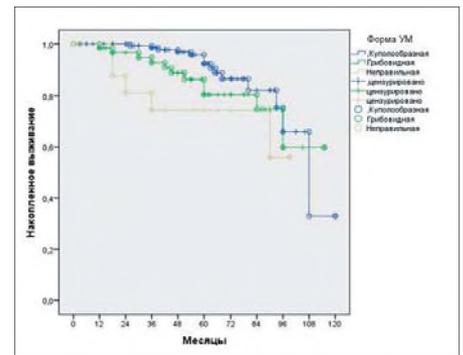


Рис. 3. Кривые выживаемости больных УМ после органосохранного лечения при различных эхографических формах опухоли (метод оценок Каплана — Мейера)

Fig. 3. Survival curves of patients with UM after organ-preserving treatment for different echographic forms of tumor (Kaplan — Meier estimation method)

ростом опухоли, а лучшие — пациентов с полной резорбцией опухоли (метод оценок Каплана — Мейера, логранк-тест, $\chi^2 = 6,880$, $p = 0,008$). Данные результаты свидетельствуют о необходимости максимального полного разрушения опухоли.

Показано, что у больных с постлучевой оптической нейропатией ($n = 193$) после БТ или комбинированного лечения определены лучшие показатели 5-летней выживаемости ($90,3 \pm 2,9\%$), чем у больных ($n = 49$) без нейропатии ($77,5 \pm 8,0\%$) (49 больных) (метод оценок Каплана — Мейера, Breslow-тест, $\chi^2 = 7,349$, $p = 0,006$) (рис. 4, А). Средние значения толщины опухоли у пациентов с нейропатией или без нее были схожими и составили $5,0 \pm 2,0$ и $5,1 \pm 1,8$ мм соответственно ($p > 0,05$), что позволило нивелировать влияние метрического фактора. К возможным причинам различий в выживаемости относится как взаимосвязь оптической нейропатии с полной регрессией опухоли после

органосохранного лечения, так и облитерация центральной артерии и вены сетчатки после лучевой терапии. Различий в выживаемости пациентов с наличием или отсутствием гемопталгии не выявлено ($p > 0,05$) (рис. 4, Б).

Вторичная энуклеация выполнена у 15 (6,2%) пациентов. Из них от метастатической болезни погибли 2 больных (5-летняя выживаемость — $87,9 \pm 2,8\%$), а в группе пациентов без вторичной энуклеации — 25 из 227 (5-летняя выживаемость — $89,0 \pm 10,6\%$). Медиана выживаемости пациентов из групп с отсутствием и наличием вторичной энуклеации составила $101,6 \pm 3,7$ мес [95%-ный ДИ, 93,9–108,0] и $96,9 \pm 6,0$ мес [95%-ный ДИ, 85,3–107,9] соответственно. Данные различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$), что может быть связано с ассоциацией частоты выполнения вторичных энуклеаций и осложнений после лучевого лечения.

Таблица 1. Выживаемость больных после органосохранного лечения в отдаленном периоде наблюдения

Table 1. Survival rate of patients after organ-preserving treatment at long-term follow-up

Сроки наблюдения Follow-up	Общая кумулятивная выживаемость, % Total cumulative survival rate, %	Кумулятивная выживаемость, зависящая от заболевания, % Cumulative disease-dependent survival rate, %
5 лет/years	$87,0 \pm 2,8$	$89,0 \pm 2,7$
7 лет/years	$80,1 \pm 4,2$	$81,9 \pm 4,5$
9 лет/years	$42,0 \pm 18,1$	$43,9 \pm 19,0$

Таблица 2. Выживаемость больных в зависимости от степени резорбции опухоли после локального лечения

Table 2. Survival rate of patients depending on the degree of tumor resorption after local treatment

Эффективность локального лечения опухоли Effectiveness of local tumor treatment	5-летняя кумулятивная выживаемость, зависящая от заболевания, % 5-year cumulative disease-dependent survival rate, %	Медианы для времени выживания, мес Medians for survival time, months
Полная резорбция Full resorption $n = 109$	$95,7 \pm 3,0$	$104,1 \pm 5,0$ [95%-ный ДИ, 96,3–113,7]
Частичная резорбция Partial resorption $n = 92$	$83,6 \pm 4,6$	$98,4 \pm 4,0$ [95%-ный ДИ, 90,7–105,9]
Стабилизация процесса Process stabilization $n = 7$	$82,0 \pm 11,8$	$91,7 \pm 5,0$ [95%-ный ДИ, 81,9–101,4]
Продолженный рост Continued growth $n = 14$	37,8	$59,9 \pm 5,1$ [95%-ный ДИ, 53,8–65,9]

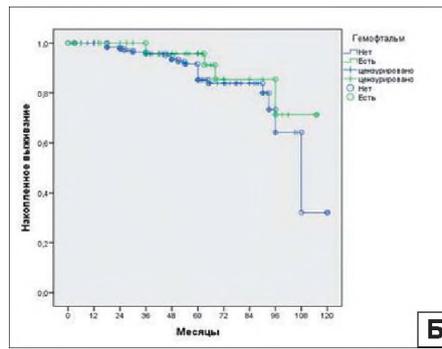
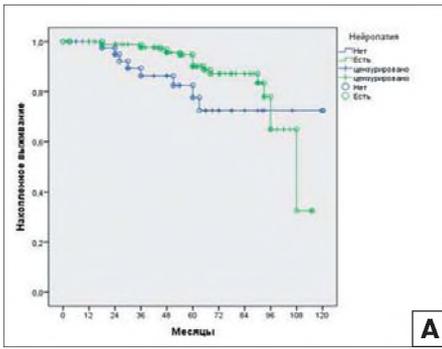


Рис. 4. Кривые оценки выживаемости больных в зависимости от наличия некоторых лучевых осложнений: А — нейропатии, Б — гемофтальма

Fig. 4. Survival curves of patients depending on the presence of some radiation complications: А — neuropathy, Б — hemophthalmos

Выживаемость больных УМ в отдаленные сроки после энуклеации в зависимости от клинко-морфологических данных (группа Б). Период динамического наблюдения составил от 7 до 110 мес, медиана — 55,7 [27,5; 68,4] мес. В этот период от метастатической болезни погибли 38 (25 %) пациентов. Медиана выживаемости в группе Б составила 85,9 ± 3,4 мес [95%-ный ДИ; 80,0–92,5]. Кумулятивная однолетняя выживаемость составила 95,2 ± 1,9 %, 2-летняя — 89,2 ± 2,8 %, 3-летняя — 84,9 ± 2,9 %, 4-летняя — 81,8 ± 3,6 %, 5-летняя — 77,5 ± 4,0 %, 6-летняя — 67,9 ± 4,8 %, 7-летняя — 64,7 ± 5,2 % (рис. 5).

Худшие показатели 5-летней выживаемости отмечали у пациентов с эпителиоидноклеточным вариантом опухоли (46,3 ± 12,0 %), а лучшие — при веретенноклеточном морфологическом типе (84,8 ± 5,4 %). При смешанноклеточном морфологическом типе показатели выживаемости были средними (70,7 ± 8,0 %) (метод оценок Каплана — Мейера, логранк-тест, $\chi^2 = 11,571$, $p = 0,004$) (рис. 6, А).

Многими авторами было показано, что экстрабульбарный рост (ЭБ) УМ относится к числу наиболее неблагоприятных прогностических факторов [23–25]. В нашем исследовании 5-летняя выживаемость больных с ЭБ составила 56,0 ± 10,4 %, а без ЭБ — 81,7 ± 4,0 % ($p = 0,046$) (рис. 6, Б). Медиана выживаемости пациентов с ЭБ составила 63,0 ± 6,1 мес [95%-ный ДИ, 51,5–74,4], а без такового — 89,8 ± 3,6 мес [95%-ный ДИ, 81,3–95,0].

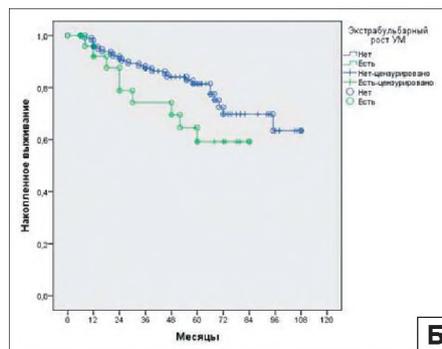
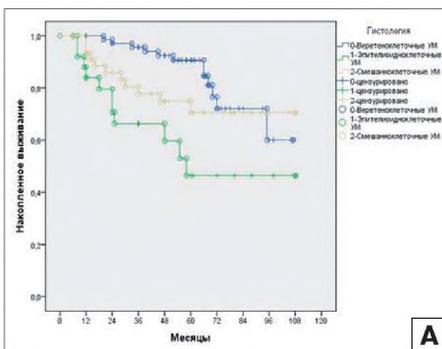


Рис. 6. Общая выживаемость больных: А — при различных морфологических вариантах УМ, Б — в зависимости от наличия или отсутствия экстрабульбарного роста опухоли (метод оценок Каплана — Мейера, логранк-тест)

Fig. 6. Overall survival of patient: А — with different morphological variants of UM, Б — depending on the presence or absence of tumor extrascleral growth (Kaplan — Meier estimation method, log-rank test)

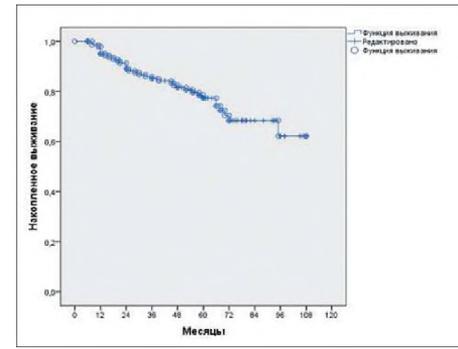


Рис. 5. Общая выживаемость больных УМ после энуклеации (метод оценок Каплана — Мейера)

Fig. 5. Overall survival of UM patients after enucleation (Kaplan — Meier estimation method)

Отдельно проводили анализ выживаемости у пациентов двух групп исходя из вида проведенного лечения (рис. 7). Пятилетняя выживаемость больных, подвергшихся энуклеации, составила 77,2 ± 4,0 %, а локальному лечению — 89,0 ± 2,7 %, ($\chi^2 = 7,481$, $p = 0,005$). При анализе 8-летней выживаемости данные показатели практически сравнялись и составили 62,3 ± 7,4 % после ликвидационного лечения и 63,9 ± 8,6 % после локального лечения соответственно ($p > 0,05$). Лучшие показатели 5-летней выживаемости в группе А могут быть связаны и с исходными различиями в метрических характеристиках опухоли в двух исследуемых группах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе проведен анализ комплекса клинко-инструментальных и морфологических факторов, включая возраст больных, исходную высоту опухоли, цилиохориоидальную ее локализацию, наличие пигментации, высокую вторичную отслойку сетчатки, эпителиоидноклеточный тип опухоли, влияющих на витальный прогноз больных УМ. Прогноз в отношении выживаемости должен суммироваться из ряда представленных характеристик опухоли, он также зависит от особенностей ее регрессии после проведенного локального лечения. При органосохранном лечении совокупность данных прогностических факторов позволит стратифицировать пациентов исходя из риска

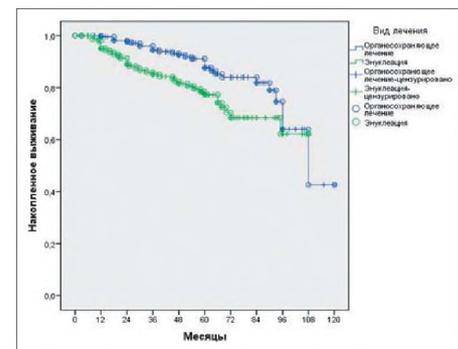


Рис. 7. Отдаленные результаты локального лечения и энуклеации (сравнительный анализ) (метод оценок Каплана — Мейера, логранк-тест, $\chi^2 = 6,222$, $p = 0,013$)

Fig. 7. Long-term results after local treatment and enucleation (comparative analysis) (Kaplan — Meier method, log-rank test, $\chi^2 = 6.222$, $p = 0.013$)

раннего метастазирования и проводить персонализированное динамическое наблюдение с учетом витального прогноза конкретного больного.

Литература/References

1. *Damato B.E., Heimann H., Kalirai H., Coupland S.E.* Age, survival predictors, and metastatic death in patients with choroidal melanoma: tentative evidence of a therapeutic effect on survival. *JAMA Ophthalmol.* 2014; 132 (5): 605–13. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.77
2. *Damato B.* Does ocular treatment of uveal melanoma influence survival? *Br. J. Cancer.* 2010; 103 (3): 285–90. doi: 10.1038/sj.bjc.6605765
3. *Singh A.D., Zabor E.C., Radivoyevich T.* Estimating cured fractions of uveal melanoma. *JAMA Ophthalmol.* 2021; 139 (2): 174–181. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.5720
4. *Амирян А.Г., Саакян С.В.* Факторы прогноза увеальной меланомы. *Вестник офтальмологии.* 2015; 131 (1): 90–5. [Amiryani A.G., Saakyan S.V. Prognostic factors for uveal melanoma. *Vestnik Oftal'mologii.* 2015; 131 (1): 90–5 (in Russian)]. doi: 10.17116/oftalma2015131190-94
5. 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; 124 (12): 1684–93.
6. *Саакян С.В., Пантелеева О.Г., Ширин Т.В.* Особенности метастатического поражения и выживаемости больных увеальной меланомой в зависимости от метода проведенного лечения. *Российский онкологический журнал.* 2012; 5 (2): 55–8. [Saakyan S.V., Panteleeva O.G., Shirina T.V. Metastatic disease characteristics and survival of patients with uveal melanoma depending on the method of treatment of the primary tumor. *Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal.* 2012; 5 (2): 55–8 (in Russian)].
7. *Kujala E., Makitie T., Kivela T.* Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44 (11): 4651–9. doi: 10.1167/iov.03-0538
8. *Цыганков А.Ю., Саакян С.В., Амирян А.Г., Складорова Н.В., Залетаев Д.В.* Роль клинических, патоморфологических и молекулярно-генетических факторов в выживаемости больных увеальной меланомой. Эффективная фармакотерапия. 2016; 39: 52–59. [Tsygankov A.Yu., Saakyan S.V., Amiryani A.G., Sklyarova N.V., Zaletaev D.V. A role of clinical, pathomorphology and genetic factors in survival of patients with uveal melanoma. *Effective pharmacotherapy journal.* 2016; 39: 52–9 (in Russian)].
9. *Bergman L., Nilsson B., Lundell G., Lundell M., Seregard S.* Ruthenium brachytherapy for uveal melanoma, 1979–2003: survival and functional outcomes in the Swedish population. *Ophthalmology.* 2005; 112 (5): 834–40. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.11.038
10. *Yonekawa Y., Kim I.K.* Epidemiology and management of uveal melanoma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2012; 26 (6): 1169–84. doi: 10.1016/j.hoc.2012.08.004
11. *Papageorgiou K.I., Cohen V.M., Bunce C., Kinsella M., Hungerford J.L.* Predicting local control of choroidal melanomas following. *Ru plaque brachytherapy.* *Br. J. Ophthalmol.* 2011; 95 (2): 166–70. doi: 10.1136/bjo.2009.176198
12. *Kaiserman I., Antebi I., Chowers I., et al.* Post-brachytherapy initial tumour regression rate correlates with metastatic spread in posterior uveal melanoma. *Br. J. Ophthalmol.* 2004; 88 (7): 892–5. doi: 10.1136/bjo.2003.036285
13. *Нероев В.В., Саакян С.В., Амирян А.Г. и др.* Выживаемость больных увеальной меланомой в отдаленные сроки после энуклеации в зависимости от молекулярно-генетических aberrаций. Альманах клинической медицины. 2018; 46 (4): 338–46. [Neroev V.V., Saakyan S.V., Amiryani A.G., et al. Long-term survival of uveal melanoma patients after enucleation, depending on molecular genetic aberrations. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2018; 46 (4): 338–46 (in Russian)]. doi:10.18786/2072-0505-2018-46-4-338-346
14. *Панова И.Е., Власова О.С., Гюнтер Е.И., Самкович Е.В., Шаманова А.Ю.* Клинико-инструментальные критерии риска метастазирования меланомы хориоидеи. *Российский офтальмологический журнал.* 2019; 12 (3): 30–6. [Panova I.E., Vlasova O.S., Gyuntner E.I., Samkovich E.V., Shamanova A.Yu. Determining the risk of metastasis of choroidal melanoma: clinical and instrumental criteria. *Russian Ophthalmological Journal.* 2019; 12 (3): 30–6 (in Russian)]. doi:10.21516/2072-0076-2019-12-3-30-36
15. *Damato B.E., Coupland S.E.* Ocular melanoma. *Saudi J. Ophthalmol.* 2012; 26 (2): 137–44. doi: 10.1016/j.sjopt.2012.02.004
16. *Missotten G.S., Keunen J.E.* Screening for uveal melanoma metastasis. *Literature review.* *Bull. Soc. Belge Ophtalmol.* 2004; (294): 13–22. PMID: 15682915.
17. *Zardi E.M., Cacioli G., Giorgi C., Rafano Carna E.P., Zardi D.M.* Rare left ventricular metastasis from uveal melanoma. *Cardiol. J.* 2017; 24 (6): 712–4. doi: 10.5603/CJ.2017.0150
18. *Kodjikian L., Grange J.D., Rivoire M.* Prolonged survival after resection of liver metastases from uveal melanoma and intra-arterial chemotherapy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2005; 243 (6): 622–4. doi: 10.1007/s00417-004-1057-x
19. *Cai L., Paez-Escamilla M., Walter S.D., et al.* Gene expression profiling and PRAME status versus tumor-node-metastasis staging for prognostication in uveal melanoma. *Am. J. Ophthalmol.* 2018; 195: 154–60. doi: 10.1016/j.ajo.2018.07.045
20. *Rowcroft A., Loveday B.P.T., Thomson B.N.J., Banitt S., Knowles B.* Systematic review of liver directed therapy for uveal melanoma hepatic metastases. *HPB (Oxford).* 2020; 22 (4): 497–505. doi: 10.1016/j.hpb.2019.11.002
21. *Shields C.L.* The hunt for the secrets of uveal melanoma. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2008; 36 (3): 277–80. doi: 10.1111/j.1442-9071.2008.01717.x
22. *Miguel D., de Frutos-Baraja J.M., Lopez-Lara F., et al.* Radiobiological doses, tumor, and treatment features influence on outcomes after episcleral brachytherapy. A 20-year retrospective analysis from a single-institution: part II. *J. Contemp. Brachytherapy.* 2018; 10 (4): 347–59. doi: 10.5114/jcb.2018.77955
23. *Coupland S.E., Campbell I., Damato B.* Routes of extraocular extension of uveal melanoma: risk factors and influence on survival probability. *Ophthalmology.* 2008; 115 (10): 1778–85. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.04.025
24. *Нероев В.В., Саакян С.В., Амирян А.Г., Вальский В.В.* Факторы риска экстрабульбарного роста после локального лечения увеальной меланомы. *Вестник офтальмологии.* 2011; 127 (5): 21–5. [Neroev V.V., Saakyan S.V., Amiryani A.G., Valsky V.V. Risk factors of extraocular spread after local treatment of uveal melanoma. *Vestnik ofal'mologii.* 2011; 127 (5): 21–5 (in Russian)].
25. *Цыганков А.Ю., Амирян А.Г., Саакян С.В.* Роль патоморфологических и молекулярно-генетических факторов в развитии экстрабульбарного роста увеальной меланомы. *Современные технологии в медицине.* 2016; 8 (2): 76–83. [Tsygankov A.Yu., Amiryani A.G., Saakyan S.V. The role of pathologic and molecular genetic factors in development of uveal melanoma extrabulbar growth. *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2016; 8 (2): 76–83 (in Russian)]. doi:10.17691/stm2016.8.2.11

Вклад авторов в работу: С.В. Саакян — написание текста, научное редактирование; А.Г. Амирян — набор материала, обработка материала, статистический анализ, написание текста; А.Ю. Цыганков — набор материала, написание текста, техническое редактирование; М.Р. Хлгатыян — набор и обработка материала.

Authors' contribution: S.V. Saakyan — article writing and scientific editing; A.G. Amiryani — data collection, statistical processing, article writing; A.Yu. Tsygankov — article writing, technical editing, finalization of references; M.R. Khlgtatyan — data collection, article writing.

Поступила: 09.07.2021. Переработана: 01.12.2021. Принята к печати: 06.12.2021

Originally received: 09.07.2021. Final revision: 01.12.2021. Accepted: 06.12.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Светлана Владимировна Саакян — чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, зав. учебной частью кафедры глазных болезней ФДПО²

Ануш Гамлетовна Амирян — д-р мед. наук, главный научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹

Александр Юрьевич Цыганков — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, ассистент кафедры глазных болезней ФДПО²

Мариам Рубеновна Хлгатыян — аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии¹

Для контактов: Ануш Гамлетовна Амирян, amiryani@yandex.ru

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya st., Moscow, 105062, Russia

² Yevdokimov Moscow State Medical Stomatological University of Medicine and Dentistry, 20/1, Deletatskaya st., Moscow, 127473, Russia

Svetlana V. Saakyan — corresponding member of RAS, Dr. of Med. Sci., professor, head of ocular oncology and radiology department¹, deputy director of education, chair of ophthalmology²

Anush G. Amiryani — Dr. of Med. Sci., leading researcher, ocular oncology and radiology department¹

Alexander Yu. Tsygankov — Cand. of Med. Sci., researcher, ocular oncology and radiology department¹, assistant of chair of ophthalmology faculty²

Mariam R. Khlgtatyan — PhD student, ocular oncology and radiology department¹

For contacts: Anush G. Amiryani, amiryani@yandex.ru