



Оригинальная статья

Анализ выживаемости больных увеальной меланомой при органосохранном и ликвидационном лечении

Гришина Е.Е.¹ • Лернер М.Ю.² • Гемджян Э.Г.³

Актуальность. Увеальная меланома – наиболее распространенная первичная злокачественная опухоль глаза. **Цель** – оценить продолжительность жизни больных увеальной меланомой, стратифицированных по виду лечения, выявить факторы, значимо связанные с продолжительностью жизни. **Материал и методы.** Материалом исследования послужили данные амбулаторных карт и форм диспансерного учета больных увеальной меланомой Офтальмологической клинической больницы Департамента здравоохранения г. Москвы за период с 1977 по 2012 г. Для оценки продолжительности жизни больных увеальной меланомой использован анализ выживаемости. Проведенный анализ характеризует ситуацию на январь 2013 г. Уточнен жизненный статус (жив, умер) всех больных. Факторы, рассмотренные в исследовании, обусловлены содержанием карт диспансерного учета. Заболеваемость (инцидентность) увеальной меланомой в Москве (на 2012 г.) составляла 0,9 на 100 тыс. населения, распространенность (превалентность) – 11,1 на 100 тыс. населения. **Результаты.** Исследование

охватило 698 больных увеальной меланомой: 260 (37%) мужчин (от 19 до 87 лет, медиана возраста – 60 лет) и 438 (63%) женщин (от 18 до 93 лет, медиана – 63 года); таким образом, женщин состояло на диспансерном учете на 26% больше, чем мужчин. Ликвидационное лечение (преимущественно энуклеацию) получили 358 (51%), органосохранное лечение – 340 (49%) человек. Пяти-, семи-, десятилетняя болезнь-специфическая выживаемость больных увеальной меланомой в группах органосохранного (медиана выживаемости не достигается) и ликвидационного (медиана – 88 месяцев) лечения составляет соответственно: 89 ± 2 , 83 ± 3 , 75 ± 4 против 63 ± 3 , 52 ± 4 , $47 \pm 5\%$ ($p=0,001$). Общая выживаемость и болезнь-специфическая выживаемость в группе с ликвидационным лечением (по сравнению с органосохранным) значительно ниже, что по результатам многофакторного анализа оказалось ассоциировано не столько с видом лечения, сколько с более высокой стадией заболевания (в первую очередь) и более старшим возрастом (> 65 лет) пациентов (во вторую очередь) – факторами, которые статистически значимо

чаще ($p=0,05$; критерий хи-квадрат) имели место в группе больных, получивших ликвидационное лечение. **Заключение.** Большие размеры увеальной меланомы наряду с ее предэкваториальной локализацией и экстрасклеральным распространением, а также возраст пациентов старше 65 лет оказались неблагоприятными прогностическими факторами.

Ключевые слова: увеальная меланома, энуклеация, органосохранное лечение, брахитерапия, эпидемиология, общая выживаемость, болезнь-специфическая выживаемость

Для цитирования: Гришина ЕЕ, Лернер МЮ, Гемджян ЭГ. Анализ выживаемости больных увеальной меланомой при органосохранном и ликвидационном лечении. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):68–75. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-68-75.

Поступила 05.02.2018;
принята к публикации 08.03.2018

Увеальная меланома – наиболее распространенная злокачественная внутриглазная опухоль, по частоте встречаемости занимает второе место после кожной меланомы. По данным разных авторов, она составляет от 5 до 8% от меланом всех локализаций и 85% от всех внутриглазных новообразований [1–4]. Несмотря на значительные успехи в лечении первичной опухоли, меланома сосудистой оболочки глаза относится к наиболее злокачественным опухолям из-за склонности к гематогенному метастазированию. Особенности выявляемости увеальной меланомы и результаты ее лечения требуют постоянного мониторинга и анализа.

Заболеваемость (инцидентность) увеальной меланомой в Москве (на 1 января 2013 г.) составляла 0,9 (на 100 тыс. населения), распространенность

(превалентность) – 11,1 (на 100 тыс. населения). Ранее в лечении увеальной меланомы преобладали ликвидационные методы: энуклеация, расширенная энуклеация глаза, экзентерация орбиты. Но уже с 2008 г. более половины больных увеальной меланомой получают органосохранное лечение [5]. Основным методом органосохранного лечения остается брахитерапия – локальная контактная лучевая терапия опухоли с помощью офтальмоаппликаторов. Есть публикации о более благоприятном витальном прогнозе для больных после брахитерапии по сравнению с энуклеацией [6]. Однако отмечается, что частота метастазирования зависит от исходных размеров опухоли и ее локализации. Сроки появления метастазов зависят от результатов брахитерапии: при полной регрессии опухоли метастазы возникают в среднем



через 7–8 лет, тогда как после вторичной энуклеации, выполненной в связи с неполной регрессией опухоли при ее продолженном росте, сроки метастазирования укорачиваются до 4 лет.

Необходимо отметить, что в последние годы офтальмологи стали чаще выявлять увеальную меланому на более ранних стадиях, несмотря на то что маленькие меланомы протекают бессимптомно и процент их диагностики во всем мире невелик [7]. В России в 76% случаев при первичном осмотре диагностируют большие и средние увеальные меланомы [8]. Кроме того, наметилась тенденция проводить органосохранное лечение не только маленьких и средних меланом, но и опухолей больших размеров. Вопрос о безопасности такого лечения широко дискутируется в отечественной литературе [9].

Целью нашего исследования стала оценка продолжительности жизни больных увеальной меланомой (стратифицированных по виду лечения: органосохранного и ликвидационного) и выявление факторов, связанных с продолжительностью жизни.

Материал и методы

Нами ретроспективно изучены данные амбулаторных карт и форм диспансерного учета больных увеальной меланомой Офтальмологической клинической больницы Департамента здравоохранения г. Москвы за период с 1977 по 2012 г. Формы диспансерного учета были составлены на основании выписок из медицинских карт стационарного больного злокачественными новообразованиями (Ф. 027-1/у) и/или извещений о больном с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования (Ф. 090/у). Все пациенты, состоявшие на диспансерном учете в Московском городском офтальмоонкологическом центре с 1977 по 2012 г., были жителями Москвы и получали лечение в различных клиниках города.

Статистический анализ. Выполнен анализ выживаемости. Оценки (в %) общей выживаемости (ОВ) и болезнь-специфической выживаемости (БСВ) методом Каплана – Мейера (с логранговым критерием) приводятся со стандартной ошибкой (кривые представлены с 95% доверительными областями). Многофакторный анализ выполнен с использованием модели Кокса. Время отсчитывалось от начала лечения (которое практически совпадает с датой установления диагноза). Расчеты проводились в статистическом пакете SAS 9.4.

Результаты

Исследование охватило 698 больных увеальной меланомой (в возрасте от 18 до 93 лет,

Гришина Елена Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. офтальмологического отделения¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–11, Российская Федерация. Тел.: +7 (905) 703 18 63. E-mail: eyelena@mail.ru

Лернер Марина Юрьевна – канд. мед. наук, заведующая Московским городским офтальмоонкологическим центром²

Гемджян Эдуард Георгиевич – ст. науч. сотр. лаборатории биостатистики³

медиана возраста – 63 года): 260 (37%) мужчин (от 19 до 87 лет, медиана возраста – 60 лет) и 438 (63%) женщин (от 18 до 93 лет, медиана – 63 года) (рис. 1). Ликвидационное лечение (преимущественно энуклеацию) получили 358, органосохранное лечение – 340 человек. Соотношение мужчин и женщин в целом (а также в каждой из групп видов лечения) составляет 1:1,7.

Распределения больных по стадиям заболевания (таблица) статистически значимо различны (точный критерий Фишера, $p=0,01$).

Доля больных, умерших от метастазов, в группе с ликвидационным лечением (по сравнению с органосохранным) была вдвое больше (рис. 2). Однако больные увеальной меланомой, получившие органосохранное лечение, были в среднем на 10 лет моложе ($p=0,05$) и имели опухоли меньших размеров (около 80% пациентов из этой группы имели опухоль в стадии T_1-T_2). Многофакторный анализ показал, что возраст (> 65 лет) и высокая стадия заболевания (отражающая также и размер опухоли) являются независимыми статистически значимыми неблагоприятными факторами исхода заболевания.

Пяти-, семи- и десятилетняя общая выживаемость (ОВ) больных увеальной меланомой (медиана выживаемости – 128 мес.) составляет 71 ± 2 , 60 ± 2 и $50 \pm 3\%$ соответственно (рис. 3).

По оценкам как ОВ, так и БСВ продолжительности жизни больных, получивших органосохранное лечение, оказалась выше, чем у больных, получивших ликвидационное лечение (рис. 4–6). Согласно результатам многофакторного анализа, более низкие показатели выживаемости при ликвидационном лечении связаны с более высокими (по сравнению с органосохранной группой) значениями стадии заболевания и возраста у больных в этой группе.

Выживаемость больных увеальной меланомой в стадии T_2 , получивших органосохранное лечение, по сравнению с ликвидационным, была выше (рис. 7). Аналогичный результат получен и в отношении больных увеальной меланомой в стадии T_3 (рис. 8). В группе с органосохранным лечением показатели выживаемости были статистически значимо выше для больных увеальной меланомой со стадией T_1 по сравнению со стадиями T_2 и T_3 (последние две значимо не различаются) (рис. 9). Максимальная разница в оценках выживаемости имела место при сравнении увеальной меланомы в стадиях T_1 (маленькая меланома) и T_4 (меланомы с экстрасклеральным ростом) (рис. 10).

Необходимо отметить, что стадии заболевания, указанные в медицинской документации, не единообразно отражали размеры опухоли, так

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² Филиал № 1 ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» ДЗ г. Москвы; 123001, г. Москва, Мамоновский пер., 7, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; 125167, г. Москва, Новый Зыковский пр., 4, Российская Федерация

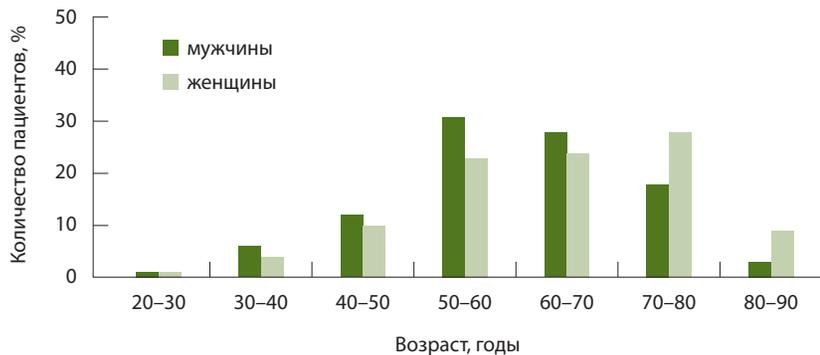


Рис. 1. Распределение больных увеальной меланомой по полу и возрасту: мужчины (n = 260), женщины (n = 438)

Распределение больных увеальной меланомой по стадиям заболевания в зависимости от вида лечения (органосохранного и ликвидационного)

Стадия увеальной меланомы	Количество больных, n (%)	
	органосохранное лечение	ликвидационное лечение
1	57 (17)	0 (0)
2	211 (62)	50 (16)
3	72 (21)	227 (70)
4	0 (0)	46 (14)

как могли использоваться разные классификации стадии опухоли в зависимости от времени и места (медицинского центра г. Москвы) проведения лечения увеальной меланомы.

Статистический анализ показал, что неблагоприятность прогноза заболевания увеличивается при высоких значениях стадии заболевания (больше размер опухоли) и возраста пациента (старше 65 лет).

Обсуждение

По результатам анализа, проведенного с учетом возрастной популяционной смертности населения, выявлена связь возраста больных увеальной меланомой со значениями показателей выживаемости. Возраст старше 65 лет оказался неблагоприятным прогностическим фактором как при ликвидационных методах лечения увеальной меланомы, так и при органосохранном лечении. Этот вывод полностью совпадает с данными литературы [10, 11]. Отметим, что в Москве наблюдается увеличение возраста пациентов, у которых диагностируется увеальная меланома, та же тенденция отмечается за рубежом [10–12].

Существует мнение, что БСВ пациентов с увеальной меланомой зависит от размеров опухоли и проведенного лечения: пятилетняя

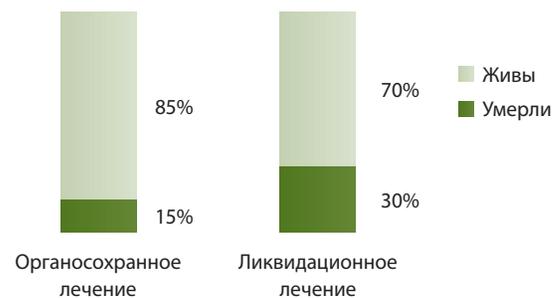


Рис. 2. Сравнение соотношения живых и умерших (от метастазов увеальной меланомы) в группах органосохранного (n = 295: жив = 250, умер = 45) и ликвидационного (n = 327: жив = 227, умер = 100) лечения (p = 0,01, критерий хи-квадрат)

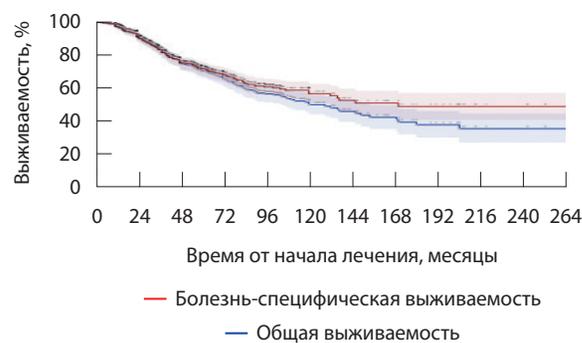


Рис. 3. Общая выживаемость (медиана выживаемости = 120 мес., пяти- и десятилетняя выживаемость – 70 ± 2 и 50 ± 2%) и болезнь-специфическая выживаемость (медиана выживаемости = 170 мес., пяти- и десятилетняя выживаемость – 72 ± 2 и 57 ± 3%) больных увеальной меланомой (n = 698)

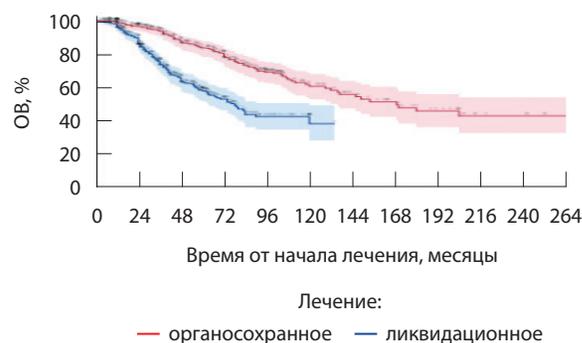


Рис. 4. Общая выживаемость (ОВ) больных увеальной меланомой в группах органосохранного (медиана – 169 мес.) и ликвидационного (медиана – 78 мес.) лечения. Пяти-, семи-, десятилетняя ОВ равны: 83 ± 2, 74 ± 3, 61 ± 4 и 58 ± 3, 44 ± 4, 38 ± 5% соответственно (p = 0,001)

выживаемость при органосохранном лечении выше, чем при ликвидационных методах [13]. Некоторое время назад этот факт объясняли диссеминацией опухолевых эмболов в вортикозные вены, возникающей вследствие перепада внутриглазного давления в момент перерезки зрительного

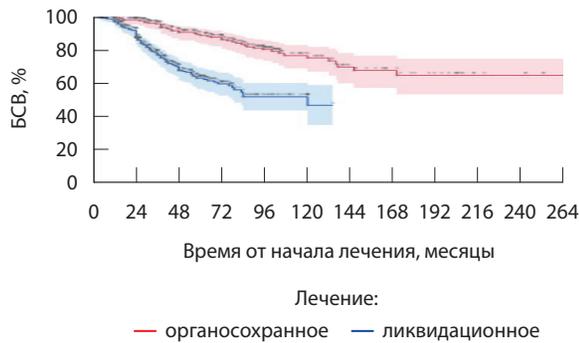


Рис. 5. Болезнь-специфическая выживаемость (БСВ) больных увеальной меланомой в группах органосохранного (медиана выживаемости не достигается) и ликвидационного (медиана – 88 мес.) лечения. Пяти-, семи-, десятилетняя БСВ равны: 89 ± 2 , 83 ± 3 , 75 ± 4 и 63 ± 3 , 52 ± 4 , $47 \pm 5\%$ соответственно ($p = 0,001$, логранговый критерий)

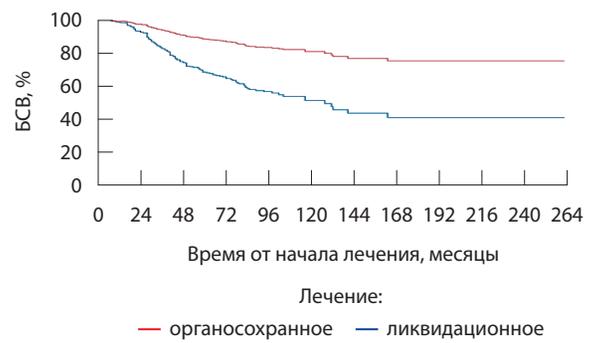


Рис. 6. Болезнь-специфическая выживаемость (БСВ) больных увеальной меланомой в группах органосохранного (медиана выживаемости не достигается) и ликвидационного (медиана 125 мес.) лечения. Пяти-, семи-, десятилетняя БСВ равны: 90 ± 2 , 87 ± 3 , 83 ± 4 и 70 ± 3 , 62 ± 4 , $53 \pm 5\%$ соответственно ($p = 0,001$, Gray's test), оценка (отличающаяся от оценки Каплана – Мейера) проведена (только в данном случае) по модели Fine – Gray

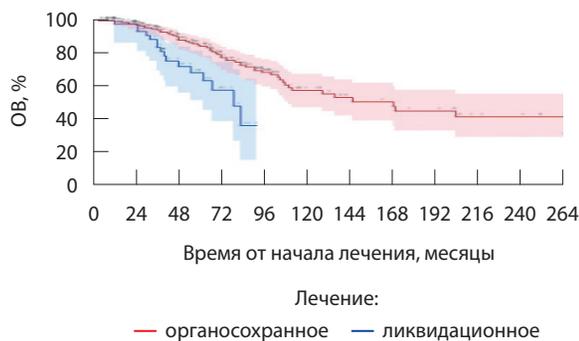


Рис. 7. Общая выживаемость (ОВ) больных увеальной меланомой в стадии T_2 , получивших органосохранное (медиана – 169 мес.) и ликвидационное лечение (медиана – 79 мес.). Пяти-, семилетняя ОВ равна: 84 ± 3 , $73 \pm 4\%$ (десятилетняя ОВ – $58 \pm 5\%$) и 84 ± 6 , $68 \pm 8\%$ соответственно ($p = 0,01$). Пяти-, семилетняя болезнь-специфическая выживаемость: 90 ± 3 , $79 \pm 4\%$ (десятилетняя – $65 \pm 5\%$) и 89 ± 6 , $73 \pm 8\%$ соответственно ($p = 0,01$)

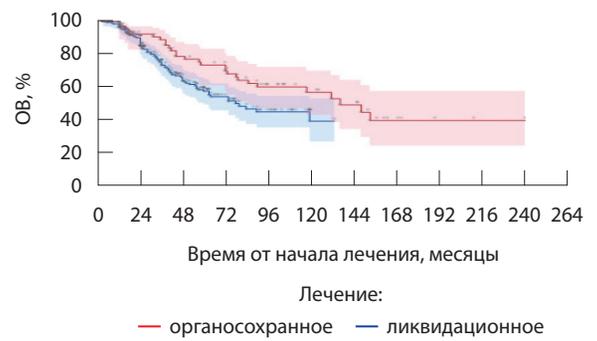


Рис. 8. Общая выживаемость (ОВ) больных увеальной меланомой в стадии T_3 , получивших органосохранное (медиана – 137 мес.) и ликвидационное лечение (медиана – 78 мес.). Пяти-, семи-, десятилетняя ОВ равна: 74 ± 6 , 64 ± 6 , 57 ± 7 и 57 ± 4 , 47 ± 5 , $39 \pm 7\%$ соответственно ($p = 0,02$). Пяти-, семи-, десятилетняя болезнь-специфическая выживаемость: 80 ± 5 , 70 ± 6 , 64 ± 7 и 89 ± 4 , 73 ± 5 , $41 \pm 7\%$ соответственно ($p = 0,01$)

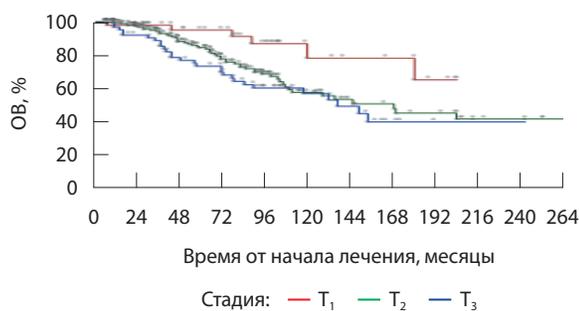


Рис. 9. Общая выживаемость (ОВ) больных увеальной меланомой, получивших органосохранное лечение, в стадиях T_1 (медиана ОВ не достигается), T_2 (медиана – 169 мес.) и T_3 (медиана – 137 мес.). Пяти-, семи-, десятилетняя ОВ равна: 95 ± 3 , 91 ± 5 , $78 \pm 10\%$ (для T_1), 84 ± 3 , 73 ± 4 , 58 ± 5 (для T_2) и 74 ± 6 , 64 ± 6 , 57 ± 7 (для T_3) ($p = 0,01$ для T_1 против T_2/T_3). Для болезнь-специфической выживаемости различия такие же

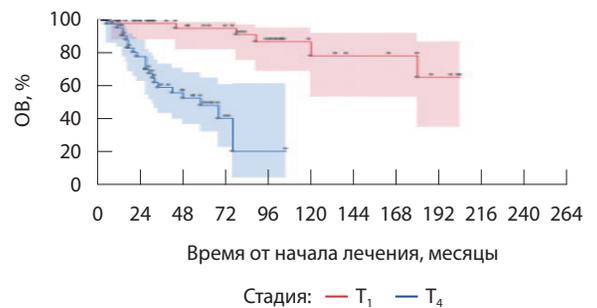


Рис. 10. Общая выживаемость (ОВ) больных увеальной меланомой в стадиях T_1 (лечение только органосохранное, медиана не достигается) и T_4 (лечение только ликвидационное, медиана 58 мес.). Пяти-, семилетняя ОВ равны: 95 ± 3 , $91 \pm 5\%$ (десятилетняя ОВ – $78 \pm 10\%$) и 48 ± 9 , $20 \pm 15\%$ соответственно ($p = 0,02$). Пяти-, семилетняя болезнь-специфическая выживаемость: 99 ± 2 , $97 \pm 6\%$ (десятилетняя – $84 \pm 9\%$) и 53 ± 9 , $25 \pm 15\%$ соответственно ($p = 0,001$)



нерва [14]. Однако последующие работы показали несостоятельность этой гипотезы. Удаление пораженного глаза проводится при больших опухолях, и, по данным ряда авторов, за несколько месяцев до энуклеации уже имеются микрометастазы опухоли [15]. Многоцентровые рандомизированные исследования COMS (2012) не выявили разницы в пяти- и двенадцатилетней специфической выживаемости больных увеальной меланомой средних размеров после брахитерапии и энуклеации [16]. Это согласуется с выводами других исследователей, анализирующих результаты ликвидационного и лучевого лечения больших меланом [17–19].

В единичных отечественных работах предпринята попытка сравнить результаты лечения больных увеальной меланомой средних и больших размеров. Так, С.В. Саакян и соавт. (2011) в ходе анализа выживаемости в двух группах больных с сопоставимыми по размерам опухолями пришли к выводу, что органосохранное лечение обеспечивает более благоприятный витальный прогноз, а срок появления метастазов после энуклеации в 1,2 раза короче, чем после органосохранного лечения [20, 21]. В другой работе был проведен анализ выживаемости больных увеальной меланомой высотой $8,4 \pm 1$ мм и диаметром основания опухоли $13,7 \pm 2,3$ мм. На основании оценки пятилетней выживаемости больных увеальной меланомой после органосохранного лечения и энуклеации авторы исследования сделали следующее заключение: использование брахитерапии опухоли в комбинации с транспупиллярной термотерапией не повышает риска диссеминации опухоли по сравнению с первичной энуклеацией [22]. Заметим, что этот вывод основан на анализе выживаемости небольшой группы больных и наблюдение за ними составило только пять лет.

По мнению других исследователей, энуклеация глаза по поводу большой меланомы обеспечивает более благоприятный витальный прогноз [23]. Существует даже такая точка зрения: качество жизни больных после первичной энуклеации выше, чем у пациентов после брахитерапии, так как у первых ниже частота тревожных состояний, связанных с риском развития рецидива меланомы [24].

Болезнь-специфическая выживаемость больных увеальной меланомой ассоциирована не только с видом лечения, но, в большей степени, с размерами опухоли на момент ее диагностики [25, 26]. Так, при сравнении увеальной меланомы в стадии T_1 – T_4 по классификации AJCC (American Joint Committee on Cancer) установлено, что смертность от метастазов пациентов с меланомой в стадии T_2 в 3 раза выше, а меланомой в стадии T_3 в 10 раз выше, чем пациентов с меланомой в стадии T_1 [27].

По мнению некоторых авторов, остается открытым вопрос, почему БСВ после проведения органосохранного лечения увеальной меланомы выше, чем после энуклеации. Связано ли это с методом лечения или с размерами опухоли? Анализ 7516 больных увеальной меланомой показал, что, несмотря на увеличение доли органосохранных методов лечения, БСВ не изменилась за период с 1973 по 2012 г. [28, 29].

Хорошо известны такие факторы неблагоприятного прогноза увеальной меланомы, как большие диаметр и толщина опухоли, ее цилиохориоидальная локализация, экстрасклеральное распространение, эпителиоидноклеточное строение, наличие выраженной сосудистой сети, лимфоцитарная и макрофагальная инфильтрация, высокий уровень экспрессии инсулиноподобного фактора роста и др. [30]. В последние годы появилось большое количество работ, освещающих роль молекулярно-генетических нарушений в прогнозе увеальной меланомы. Выделены класс I генетического профиля увеальной меланомы с низким риском метастазирования и класс II – с высоким риском метастазирования [31]. По данным ряда исследователей, по мере увеличения размеров опухоли возрастает и количество молекулярно-генетических нарушений, связанных с неблагоприятным прогнозом [32].

Большой размер опухоли наряду с ее предэкваториальной локализацией и экстрасклеральным распространением являются неблагоприятными прогностическими факторами. Это диктует необходимость выработки строгих показаний для органосохранных методов лечения, применяемых прежде всего для лечения меланом малых и средних размеров [25]. Решение о возможности проведения органосохранного лечения принимается индивидуально с учетом размеров опухоли, ее локализации, отсутствия экстрасклерального роста, возраста больного и его настроения, зрительных функций пораженного глаза [23, 33].

Заключение

Большие размеры увеальной меланомы наряду с ее предэкваториальной локализацией и экстрасклеральным распространением, а также возраст пациентов более 65 лет оказались неблагоприятными прогностическими факторами. Остро стоит вопрос ранней диагностики бессимптомно протекающих маленьких увеальных меланом. Для раннего выявления требуется «онкологическая настороженность» офтальмологов первичного звена и увеличение времени приема одного пациента для осмотра глазного дна с широким зрачком. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Е.Е. Гришина с 1987 по 2009 г. – заведующая Московским городским офтальмоонкологическим центром, с 2009 по 2012 г. – главный врач Офтальмологической клинической больницы ДЗ г. Москвы (ныне Филиал № 1 ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» ДЗ г. Москвы).

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



Литература

- Бровкина АФ, ред. Офтальмоонкология. М.: Медицина; 2002. 424 с.
- McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 2005;103(5): 1000–7. doi: 10.1002/cncr.20866.
- Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973–1997. *Ophthalmology*. 2003;110(5):956–61. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00078-2.
- Зиангирова ГГ, Лихванцева ВГ. Опухоли сосудистого тракта глаза. М.: Последнее слово; 2003. 455 с.
- Гришина ЕЕ, Лернер МЮ, Гемджян ЭГ. Эпидемиология увеальной меланомы в г. Москве. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(4):321–5. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-321-325.
- Бровкина АФ, Вальский ВВ, Гусев ГА, Пантелеева ОГ, Юровская НН. Риск метастазирования меланом хориоидеи после брахитерапии. *Вестник офтальмологии*. 2003;119(2): 26–8.
- Vicente N, Saornil MA, García-Álvarez C, Almaraz A, Alonso Martínez P, Frutos-Baraja JM, López-Lara F. Uveal melanoma: clinical characteristics, treatment and survival in a series of 500 patients. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2013;88(11):433–8. doi: 10.1016/j.oftal.2013.06.003.
- Панова ИЕ, Пилат АВ, Бухтиярова НВ, Семенова ЛЕ, Важенина ДА, Ушенина ЛА. Многокомпонентное лечение увеальной меланомы. *Офтальмохирургия*. 2007;(2):24–7.
- Бровкина АФ. Современные аспекты лечения меланом хориоидеи: проблемы, дискуссионные вопросы. *Вестник офтальмологии*. 2006;122(1):13–6.
- Sagus M, Bedikian AY. Uveal melanoma in the first 4 decades of life. *South Med J*. 2015;108(3): 158–63. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000248.
- Jancar B, Budihna M, Drnovsek-Olup B, Andrejčič KN, Zupancic IB, Pahor D. Prognostic factors of choroidal melanoma in Slovenia, 1986–2008. *Radiol Oncol*. 2016;50(1):104–12. doi: 10.1515/raon-2015-0009.
- Andreoli MT, Mieler WF, Leiderman YI. Epidemiological trends in uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(11):1550–3. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306810.
- Chew AL, Spilsbury K, Isaacs TW. Survival from uveal melanoma in Western Australia 1981–2005. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015;43(5):422–8. doi: 10.1111/ceo.12490.
- Zimmerman LE, McLean IW, Foster WD. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells. *Br J Ophthalmol*. 1978;62(6):420–5. doi: 10.1136/bjo.62.6.420.
- Singh AD, Rennie IG, Kivela T, Seregard S, Grossniklaus H. The Zimmerman-McLean-Foster hypothesis: 25 years later. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(7):962–7. doi: 10.1136/bjo.2003.029058.
- 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. doi: 10.1001/archophth.124.12.1684.
- Furdova A, Slezak P, Chorvath M, Waczulikova I, Sramka M, Kralik G. No differences in outcome between radical surgical treatment (enucleation) and stereotactic radiosurgery in patients with posterior uveal melanoma. *Neoplasma*. 2010;57(4):377–81. doi: 10.4149/neo_2010_04_377.
- Gambrelle J, Grange JD, Devouassoux Shisheboran M, Rivoire M, Baggetto LG, Jean-Louis B, Fleury J, Kodjikian L. Survival after primary enucleation for choroidal melanoma: changes induced by the introduction of conservative therapies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245(5): 657–63. doi: 10.1007/s00417-006-0477-1.
- Krohn J, Monge OR, Skorpen TN, Mørk SJ, Dahl O. Posterior uveal melanoma treated with I-125 brachytherapy or primary enucleation. *Eye (Lond)*. 2008;22(11):1398–403. doi: 10.1038/sj.eye.6702911.
- Саакян СВ, Пантелеева ОГ, Ширина ТВ. Оценка выживаемости больных увеальной меланомой после органосохранного лечения и энуклеации. *Российский офтальмологический журнал*. 2011;(1):67–70.
- Саакян СВ, Пантелеева ОГ, Ширина ТВ. Особенности метастатического поражения и выживаемости больных с увеальной меланомой в зависимости от метода проведенного лечения. *Российский офтальмологический журнал*. 2012;5(2):55–8.
- Яровой АА, Магарамов ДА. Меланома хориоидеи стадии T2 высотой более 6,0 мм: органосохраняющее лечение с использованием брахитерапии и транспупиллярной термотерапии или энуклеация? Анализ выживаемости. *Вестник офтальмологии*. 2011;127(1):43–5.
- Стоюхина АС, Чесалин ИП. Выживаемость больных меланомой хориоидеи больших размеров. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(4):39–44.
- Melia M, Moy CS, Reynolds SM, Hayman JA, Murray TG, Hovland KR, Earle JD, Kurinij N, Dong LM, Miskala PH, Fountain C, Cella D, Mangione CM; Collaborative Ocular Melanoma Study-Quality of Life Study Group. Quality of life after iodine 125 brachytherapy vs enucleation for choroidal melanoma: 5-year results from the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS QOLS Report No. 3. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(2):226–38. doi: 10.1001/archophth.124.2.226.
- Бровкина АФ, Стоюхина АС, Чесалин ИП. Метрическая классификация меланом хориоидеи и ее роль в выборе лечения. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(2):4–7. doi: 10.17116/oftalma201613224-7.
- Krantz BA, Dave N, Komatsubara KM, Marr BP, Carvajal RD. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:279–89. doi: 10.2147/OPHT.S89591.
- Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Fulco E, Alarcon C, Shields JA. American Joint Committee on Cancer Classification of Uveal Melanoma (Anatomic Stage) Predicts Prognosis in 7,731 Patients: The 2013 Zimmerman Lecture. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1180–6. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.026.
- Mahendraraj K, Lau CS, Lee I, Chamberlain RS. Trends in incidence, survival, and management of uveal melanoma: a population-based study of 7,516 patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (1973–2012). *Clin Ophthalmol*. 2016;10:2113–9. doi: 10.2147/OPHT.S113623.
- Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1881–5. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040.
- Kaliki S, Shields CL, Shields JA. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(2):93–102. doi: 10.4103/0301-4738.154367.
- Onken MD, Worley LA, Char DH, Augsburger JJ, Correa ZM, Nudleman E, Aaberg TM Jr, Altaweel MM, Bardenstein DS, Finger PT, Gallie BL, Harocopos GJ, Hovland PG, McGowan HD, Milman T, Mruthyunjaya P, Simpson ER, Smith ME, Wilson DJ, Wirotko WJ, Harbour JW. Collaborative Ocular Oncology Group report number 1: prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1596–603. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.02.017.



32. Shields CL, Say EAT, Hasanreisoglu M, Saktanasate J, Lawson BM, Landy JE, Badami AU, Sivalingam MD, Mashayekhi A, Shields JA, Ganguly A. Cytogenetic abnormalities in uveal melanoma based on tumor features and size

in 1059 patients: The 2016 W. Richard Green lecture. *Ophthalmology*. 2017;124(5):609–18. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.12.026.

33. Rao YJ, Sein J, Badiyan S, Schwarz JK, DeWees T, Grigsby P, Rao PK. Patterns of care and

survival outcomes after treatment for uveal melanoma in the post-coms era (2004–2013): a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *J Contemp Brachytherapy*. 2017;9(5): 453–65. doi: 10.5114/jcb.2017.70986.

References

1. Brovkina AF, editor. *Ophthalmooncology*. Moscow: Meditsina; 2002. 424 p. Russian.
2. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 2005;103(5): 1000–7. doi: 10.1002/cncr.20866.
3. Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973–1997. *Ophthalmology*. 2003;110(5):956–61. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00078-2.
4. Ziangirova GG, Likhvantseva VG. Tumors of uvea. Moscow: Poslednee slovo; 2003. 455 p. Russian.
5. Grishina EE, Lerner MYu, Gemdzhian EG. Epidemiology of uveal melanomas in Moscow. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(4):321–5. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-321-325.
6. Brovkina AF, Val'skii VV, Gusev GA, Panteleeva OG, Iurovskaia NN. A risk of metastasis of uveal melanomas after brachytherapy. *Annals of Ophthalmology*. 2003;119(2):26–8. Russian.
7. Vicente N, Saornil MA, García-Álvarez C, Almaraz A, AlonsoMartínez P, Frutos-Baraja JM, López-Lara F. Uveal melanoma: clinical characteristics, treatment and survival in a series of 500 patients. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013;88(11):433–8. doi: 10.1016/j.oftal.2013.06.003.
8. Panova IE, Pilat AV, Bukhtiyarova NV, Semenova LE, Vazhenina DA, Ushenina LA. Multicomponent treatment of uveal melanoma. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2007;(2): 24–7. Russian.
9. Brovkina AF. Current aspects of treatment for choroidal melanomas: problems, controversial questions. *Annals of Ophthalmology*. 2006;122(1):13–6. Russian.
10. Sagus M, Bedikian AY. Uveal melanoma in the first 4 decades of life. *South Med J*. 2015;108(3):158–63. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000248.
11. Jancar B, Budihna M, Drnovsek-Olup B, Andrejic KN, Zupancic IB, Pahor D. Prognostic factors of choroidal melanoma in Slovenia, 1986–2008. *Radiol Oncol*. 2016;50(1):104–12. doi: 10.1515/raon-2015-0009.
12. Andreoli MT, Mieler WF, Leiderman YI. Epidemiological trends in uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(11):1550–3. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306810.
13. Chew AL, Spilsbury K, Isaacs TW. Survival from uveal melanoma in Western Australia 1981–2005. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015;43(5):422–8. doi: 10.1111/ceo.12490.
14. Zimmerman LE, McLean IW, Foster WD. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells. *Br J Ophthalmol*. 1978;62(6):420–5. doi: 10.1136/bjo.62.6.420.
15. Singh AD, Rennie IG, Kivela T, Seregard S, Grossniklaus H. The Zimmerman-McLean-Foster hypothesis: 25 years later. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(7):962–7. doi: 10.1136/bjo.2003.029058.
16. 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. doi: 10.1001/archophth.124.12.1684.
17. Furdova A, Slezak P, Chorvath M, Waczulikova I, Sramka M, Kralik G. No differences in outcome between radical surgical treatment (enucleation) and stereotactic radiosurgery in patients with posterior uveal melanoma. *Neoplasma*. 2010;57(4):377–81. doi: 10.4149/neo_2010_04_377.
18. Gambrelle J, Grange JD, Devouassoux Shisheboran M, Rivoire M, Baggetto LG, Jean-Louis B, Fleury J, Kodjikian L. Survival after primary enucleation for choroidal melanoma: changes induced by the introduction of conservative therapies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245(5): 657–63. doi: 10.1007/s00417-006-0477-1.
19. Krohn J, Monge OR, Skorpen TN, Mørk SJ, Dahl O. Posterior uveal melanoma treated with I-125 brachytherapy or primary enucleation. *Eye (Lond)*. 2008;22(11):1398–403. doi: 10.1038/sj.eye.6702911.
20. Saakyan SV, Panteleeva OG, Shirina TV. Estimation of long-term survival in uveal melanoma after organ-preserving treatment and enucleation. *Russian Ophthalmological Journal*. 2011;(1):67–70. Russian.
21. Saakyan SV, Panteleeva OG, Shirina TV. Metastatic disease characteristics and survival of patients with uveal melanoma depending on the method of treatment of the primary tumor. *Russian Ophthalmological Journal*. 2012;5(2): 55–8. Russian.
22. Yarovoy AA, Magaramov DA. Choroidal melanoma stage T2 higher than 6.0 mm: organ-preserving treatment with brachytherapy and transpupillary thermotherapy vs enucleation? Survival analysis. *Annals of Ophthalmology*. 2011;127(1):43–5. Russian.
23. Stoiukhina AS, Chesalin IP. Survival rates for large choroidal melanomas. *Annals of Ophthalmology*. 2014;130(4):39–44. Russian.
24. Melia M, Moy CS, Reynolds SM, Hayman JA, Murray TG, Hovland KR, Earle JD, Kurinij N, Dong LM, Miskala PH, Fountain C, Cella D, Mangione CM; Collaborative Ocular Melanoma Study-Quality of Life Study Group. Quality of life after iodine 125 brachytherapy vs enucleation for choroidal melanoma: 5-year results from the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS QOLS Report No. 3. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(2): 226–38. doi: 10.1001/archophth.124.2.226.
25. Brovkina AF, Stoyukhina AS, Chesalin IP. Size-based classification of choroidal melanoma and its role in treatment decision-making. *Annals of Ophthalmology*. 2016;132(2):4–7. Russian. doi: 10.17116/oftalma201613224-7.
26. Krantz BA, Dave N, Komatsubara KM, Marr BP, Carvajal RD. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:279–89. doi: 10.2147/OPHT.S89591.
27. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Fulco E, Alarcon C, Shields JA. American Joint Committee on Cancer Classification of Uveal Melanoma (Anatomic Stage) Predicts Prognosis in 7,731 Patients: The 2013 Zimmerman Lecture. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1180–6. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.026.
28. Mahendraraj K, Lau CS, Lee I, Chamberlain RS. Trends in incidence, survival, and management of uveal melanoma: a population-based study of 7,516 patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (1973–2012). *Clin Ophthalmol*. 2016;10:2113–9. doi: 10.2147/OPHT.S113623.
29. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1881–5. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040.
30. Kaliki S, Shields CL, Shields JA. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(2):93–102. doi: 10.4103/0301-4738.154367.



31. Onken MD, Worley LA, Char DH, Augsbu-
ger JJ, Correa ZM, Nudleman E, Aaberg TM Jr,
Altaweel MM, Bardenstein DS, Finger PT,
Gallie BL, Harocopos GJ, Hovland PG, Mc-
Gowan HD, Milman T, Mruthyunjaya P, Simp-
son ER, Smith ME, Wilson DJ, Wirostko WJ,
Harbour JW. Collaborative Ocular Oncol-
ogy Group report number 1: prospective
validation of a multi-gene prognostic as-

say in uveal melanoma. *Ophthalmology*.
2012;119(8):1596–603. doi: 10.1016/j.opht-
tha.2012.02.017.

32. Shields CL, Say EAT, Hasanreisoglu M, Sakta-
nasate J, Lawson BM, Landy JE, Badami AU,
Sivalingam MD, Mashayekhi A, Shields JA,
Ganguly A. Cytogenetic abnormalities in uveal
melanoma based on tumor features and size in
1059 patients: The 2016 W. Richard Green lec-

ture. *Ophthalmology*. 2017;124(5):609–18. doi:
10.1016/j.opht.2016.12.026.

33. Rao YJ, Sein J, Badiyan S, Schwarz JK, DeWees T,
Grigsby P, Rao PK. Patterns of care and survival
outcomes after treatment for uveal melanoma
in the post-coms era (2004–2013): a surveil-
lance, epidemiology, and end results analysis.
J Contemp Brachytherapy. 2017;9(5):453–65.
doi: 10.5114/jcb.2017.70986.

Survival analysis of patients with uveal melanoma after organ preserving and liquidation treatment

E.E. Grishina¹ • M.Yu. Lerner² • E.G. Gemdzhan³

Rationale: Uveal melanoma is the most common primary malignancy of the eye. **Aim:** To evaluate survival in patients with uveal melanoma stratified according to the type of treatment and to identify factors significantly associated with their survival. **Materials and methods:** The study was performed on the data extracted from medical files and follow-up forms of patients with uveal melanoma seen in the Ophthalmological Clinical Hospital of the Department of Healthcare, Moscow, from 1977 to 2012. Analysis of survival was used to assess the life longevity of patients with uveal melanoma. The analysis was censored at January 2013, when vital status (dead or alive) of all patients was assessed. The factors included into the study analysis, were those taken from the follow-up forms. The incidence of uveal melanoma in Moscow (2012) was 0.9 per 100,000 of the population, whereas its prevalence was 11.1 per 100,000. **Results:** 698 patients with uveal melanoma were included into the study, among them 260 (37%) men (aged from 19 to 87 years, median age 60 years) and 438 (63%) women (aged from 18 to 93 years, median age 63 years); therefore, the proportion of women under the follow-up monitoring was by 26% higher than that of men. The liquidation treatment (mostly enucleation) was performed in 358 (51%) of the patients, whereas the organ preserving treatment in 340 (49%). At 5, 7, and 10 years of the follow-up, the disease-specific survival of patients with uveal melanoma after the organ preserving treatment (median survival

has not been reached) and after the liquidation treatment (median, 88 months) were 89 ± 2 , 83 ± 3 , and $75 \pm 4\%$ versus 63 ± 3 , 52 ± 4 , and $47 \pm 5\%$, respectively ($p=0.001$). Overall survival and disease-specific survival of the patients after the liquidation treatment were significantly lower than in the patients after the organ-preserving treatment. According to multiple regression analysis, this was associated not with the type of treatment, but rather with higher initial grade of the disease (as the most significant factor) and with older age (> 65 years; the second significant factor). Both factors were significantly more prevalent ($p=0.05$; chi-square test) among the patients who underwent the liquidation treatment. **Conclusion:** The large size of the uveal melanoma, with its pre-equator location and extrascleral spread, as well as the age above 65 years can be considered as unfavorable prognostic factors.

Key words: uveal melanoma, enucleation, organ preserving treatment, brachytherapy, epidemiology, overall survival, disease-specific survival

For citation: Grishina EE, Lerner MYu, Gemdzhan EG. Survival analysis of patients with uveal melanoma after organ preserving and liquidation treatment. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):68–75. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-68-75.

Received 5 February 2018; accepted 8 March 2018

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

From 1987 to 2009, E.E. Grishina was Director of the Moscow Municipal Center of Ophthalmic Oncology; from 2009 to 2012, she was Chief Doctor of the Ophthalmological Clinical Hospital of the Department of Healthcare, Moscow (currently Branch No. 1 of City Clinical Hospital named after S.P. Botkin (Moscow)).

Elena E. Grishina – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Ophthalmology Department¹
✉ 61/2–11 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (905) 703 18 63.
E-mail: eyelena@mail.ru

Marina Yu. Lerner – MD, PhD, Director of the Moscow Municipal Center of Ophthalmic Oncology²

Eduard G. Gemdzhan – Senior Research Fellow, Biostatistics Laboratory³

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² City Clinical Hospital named after S.P. Botkin (Moscow), Branch No. 1, Ophthalmological Hospital; 7 Mamonskiy pereulok, Moscow, 123001, Russian Federation

³ National Research Center for Hematology; 4 Novyy Zykovskiy proezd, Moscow, 125167, Russian Federation