

Казачков Е.Л.¹, Шаманова А.Ю.^{1,2,4}, Важенин А.В.^{1,2}, Панова И.Е.³, Семенова А.Б.^{1,2}, Матвеева Т.А.², Шамаева Т.Н.¹, Самкович Е.В.³, DOI 10.25694/URMJ.2020.03.03

Морфологические особенности внутриорганного распространения меланомы хориоидеи и подходы к поиску факторов прогноза её метастазирования

¹ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра Патологической анатомии и судебной медицины, г. Челябинск, Российская Федерация, ²ГБУЗ Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, г. Челябинск, Российская Федерация, 3- ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», Санкт-Петербургский филиал, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 4- МАУЗ Городская клиническая больница №2, г. Челябинск

Kazachkov E. L., Shamanova A. Y., Vagenin A. V., Panova I. E., Semenova A. B., Matveeva T. A., Shamaeva T. N., Samkovich E. V.

Morphological features of the intraorgan spread of melanoma of the choroid and approaches to the search for factors predicting its metastasis

Резюме

В данной работе проведен поиск морфологических особенностей внутриорганной распространенности меланомы хориоидеи (МХ) в зависимости от наличия или отсутствия метастазов опухоли при сроках наблюдения не менее 5 лет от момента хирургического лечения (энуклеации глаза). В 2 группы исследования вошли 14 энуклеированных глаз с верифицированной МХ и наличием метастазов опухоли; 17 глаз с МХ без метастазов. Проведен ретроспективный анализ операционного материала с применением историко-архивных, гистологических, морфометрических и статистических методов исследования. Статистически значимые различия в исследуемых группах обнаружены по наличию опухолевых эмболов в сосудах ($p=0,003^*$), тогда как по другим морфологическим параметрам опухоли различий не обнаружено. Полученные результаты указывают на то, что способность МХ к метастазированию не зависит от большинства морфологических показателей опухоли, таких как, её размер, некоторые параметры внутриорганной распространенности и прочие. Полученные результаты косвенно подтверждают мнение, что на сегодняшний день не существует метода лечения МХ, предупреждающего метастазирование опухоли.

Ключевые слова: меланома хориоидеи; метастаз; опухолевый эмбол; морфология.

Summary

In this work, we searched for morphological features of intra-organ prevalence of choroid melanoma (MX) depending on the presence or absence of tumor metastases at the observation period of 5-7 years from the moment of surgical treatment (eye enucleation). The 2 study groups included 14 enucleated eyes with verified MCh and the presence of tumor metastases; 17 eyes with MCh without metastases. A retrospective analysis of operational material using historical-archival, histological, morphometric and statistical methods of research has been carried out. Statistically significant differences in the studied groups were detected by the presence of tumor emboli in the vessels ($p = 0.003^*$), while other morphological parameters of the tumor showed no differences. The results obtained indicate that the ability of MCh to metastasize does not depend on most morphological parameters of the tumor, such as its size, some parameters of intraorganic prevalence, and others. The obtained results indirectly confirm the opinion that to date there is no treatment method for MCh that prevents tumor metastasis.

Key words: choroid melanoma; metastasis; tumor embolus; morphology.

Введение

В Российской Федерации (РФ) заболеваемость («грубый» показатель) злокачественными новообразованиями (ЗНО) глаза и его придаточного аппарата в различ-

ных возрастно-половых группах населения в 2018 году составил 0,79 на 100 тысяч населения, тогда как данный показатель по Челябинской области составил 1,52 [1]. Данная локализация в общей структуре онкологической

заболеваемости в РФ не входит в перечень ведущих локализаций, однако ЗНО являются социально значимыми болезнями, определяющими качество трудового потенциала страны [2]. При этом, второе место в структуре злокачественных новообразований глазного яблока принадлежит внутриглазным опухолям, 95% которых представлены увеальной меланомой (УМ) с заболеваемостью на территории Челябинской области 0,73 на 100 тысяч населения. При этом, у 93,7% больных опухоль локализуется в хориоидеи (меланома хориоидеи (МХ)) [3-6].

В процессе лечения пациентов с УМ используются как органосохраняющие методы лечения (транспупиллярная термотерапия, брахитерапия и др.), так и органоуносящие (энуклеация глазного яблока). В последние годы активно обсуждаются вопросы эндовитреального удаления МХ как альтернативы энуклеации глаза [7].

Имеются публикации по изучению морфологических особенностей МХ при неблагоприятном ее течении: рецидив, продолженный рост, метастазирование. Описано, что веретенчатые МХ имеют более благоприятный прогноз, а ранние клинические стадии МХ гарантируют более благоприятный прогноз в отношении рецидива и метастазирования [8,9,10,12]. По данным ВОЗ классификации опухолей глаза (2018), следующие морфологические параметры являются неблагоприятными прогностическими факторами в отношении рецидива, метастазирования МХ – это экстраокулярный рост, инвазия в цилиохориоидальную зону, большие размеры опухоли, высокая микроваскулярная плотность, повышенное число тумор-инфильтрирующих макрофагов, крупные ядрышки клеток [11].

В доступной литературе последних лет отсутствуют данные о более детальных и комплексных морфологических и иммуногистохимических исследованиях особенностей внутриорганной распространенности метастазирующих МХ, таких как периневральная и периваскулярная опухолевая инвазия, опухолевые эмболы в сосудах, врастание в сетчатку, уровни врастания в склеру. Таким образом, актуальной на сегодняшний день остается задача определения статистически значимых морфологических предикторов метастазирования при УМ на основе комплексного гистологического исследования.

Целью данного исследования явилось изучение морфологических особенностей внутриорганного распространения меланомы хориоидеи глаза в зависимости от наличия отдаленных метастазов.

Материалы и методы

Объектом гистологического исследования явился операционный материал энуклеированных глаз (N=31) за период с 2008 -2015 гг. Критериями включения в исследование послужили проведенное хирургическое лечение (энуклеация глазного яблока); верификация МХ; поражение опухолью структур задней камеры глаза без перехода на иридоцилиарную зону; информированное согласие пациента на проведение исследования операционного материала. Критериями исключения явились: лучевое лечение МХ в анамнезе; опухоль в состоянии терапевти-

ческого патоморфоза; ЗНО иных локализаций в анамнезе.

В ходе ретроспективного исследования были использованы следующие методы: историко-архивный (анализ медицинских карт стационарного больного (форма 033/у)); морфологические методы исследования (цитологическое исследование мазков отпечатков метастазов МХ; гистологический анализ тканей опухоли при обзорной световой микроскопии в окраске гематоксилином и эозином), морфометрический, статистический. Оценивались следующие морфологические параметры опухоли: гистологический тип, уровень инвазии в склеру глаза, периневральная и периваскулярная опухолевая инвазия, опухолевые эмболы в сосудах, инвазия в сетчатку глаза, митотический индекс и др.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 19. Во всех случаях распределение признаков не соответствовало закону нормального распределения. Количественные (интервальные) и порядковые (ординальные) показатели обрабатывались с использованием методов описательной статистики и представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q1 и Q3). Значимость различий по количественным и порядковым данным оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Достоверность различий величин в группах по изучаемым факторам оценивали по критерию Фишера. Ранговые корреляции анализировались с помощью коэффициента Спирмена. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости 0,05. Статистически значимыми считались различия $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У всех пациентов исследуемой выборки было проведено хирургическое лечение в объеме энуклеации глазного яблока (N=31). В зависимости от наличия или отсутствия отдаленных метастазов МХ исследуемую выборку разделили на 2 группы исследования: 1 группа - операционный материал от пациентов с верифицированными метастазами (в печень) (N=14), 2 группа – без метастазов за период наблюдения не менее 5 лет от момента хирургического лечения (N=17). Отдаленные метастазы были верифицированы после биопсии (печени) в ходе цитологического исследования (рис.1) (Примечание редактора: 1,2,5,6,7 рисунки находятся на цветной вставке)

По половому признаку случаи исследования сформировали 19 мужчин (медиана возраста 61,0 (56,0;67,0)) и 12 женщин (медиана возраста 59,5 (47,25; 70,25)). Медиана возраста на момент верификации поражения глазного яблока в 1 группе исследования составила 58,0 (51,75;62,75), во 2 группе – 64,0 (57,0; 73,0).

В ходе гистологического исследования микропрепаратов опухоли в окраске гематоксилином и эозином оценивалось: протяженность инвазии опухоли в сосудистой оболочке, сетчатке, склере; очаги врастания в склеру и сетчатку; опухолевая инвазия в зрительный нерв, периневральная инвазия, опухолевая инвазия в сосуды в строме опухоли, опухолевая инвазия в сосуды вне опу-

холи, экстрасклеральный рост опухоли. Вне зависимости от наличия или отсутствия метастазов МХ, определялись очаги врастания опухоли в сетчатку с максимальной протяженностью врастания до 0,4см. При этом, в большинстве случаев наблюдалось субтотальное отслоение сетчатки за счет, вероятно, выраженной экссудативной реакции (рис.2).

При оценке в группах сравнения протяженности инвазии МХ в склеру и в сосудистой оболочке в миллиметрах не было обнаружено статистически значимых различий (рис. 3,4). Для 1 группы исследования медиана протяженности инвазивного роста в склеру составил 6,0 (3,5; 10,75), для 2 группы – 6,0 (1,75; 13,75). Медиана протяженности инвазии опухоли в сосудистой оболочке составила 15,0 (7,0;23,0) и 13,0 (9,0;26,0) соответственно (рис. 3,4).

В таблице 1 показаны результаты, полученные при статистическом анализе некоторых морфологических параметров опухоли. Статистически значимых различий в группах сравнения не получено при анализе гистологического типа опухоли (веретенноклеточная, эпителиоидная и смешанная) ($p = 0,534; 0,423$ и $0,234$ соответственно); митотического индекса ($p=0,582$); протяженности опухолевой инвазии в сетчатку, сосудистую оболочку и склеру ($p=0,948; 0,479; 0,820$ соответственно). При анализе таких относительных показателей, как: опухолевая инвазия в зрительный нерв, периневральная инвазия, опухолевая инвазия в сосуды в строме опухоли,

ли, опухолевая инвазия в сосуды вне опухоли, инвазия в склеру, экстрасклеральный рост опухоли, опухолевая инвазия в сетчатку - использовали точный критерий Фишера (таб. 1). Только по единственному оцениваемому морфологическому параметру было обнаружено статистически значимое различие: опухолевые эмболы в сосудах – ($p=0,003$) (рис. 5,6,7). Причем, в большинстве случаев опухолевые эмболы представляли собой конгломерат опухолевых клеток различной морфологии (веретенновидных и эпителиоидных при смешанноклеточных гистологический типах МХ, пигментированных и непигментированных клеток).

При корреляционном анализе (анализ коэффициента Спирмена) в 1 исследуемой группе с наличием отдаленных метастазов, статистически значимые связи были обнаружены только между протяженностью инвазии в сетчатку и склеру. Так, коэффициент корреляции Спирмена (r) составил $r_s= 0,504, p=0,047$, что характеризует прямую среднюю по силе корреляционную связь. А также между протяженностью инвазии в склеру и уровнем экспрессии антиапоптотического маркера Bcl-2 (соответственно, $r_s= 0,575, p=0,020$ - прямая средняя корреляционная связь). Полагаем, что это может быть обусловлено большим количеством неликвидированных в процессе апоптоза клеток опухоли, имеющих адгезивный контакт со склеральной и сосудистой оболочками, что, в свою очередь, обуславливается большой инвазивный компонент опухоли.

Таблица 1. Статистические различия по некоторым исследуемым морфологическим параметрам меланомы хориоидеи в зависимости от наличия и отсутствия метастазов (1 и 2 группы исследования)

Исследуемые показатели	Критерий p
Гистотип меланомы хориоидеи:	
Веретенноклеточная	0,534
Эпителиоидная	0,423
смешанная	0,234
Опухолевая инвазия в зрительный нерв	0,656
Периневральная инвазия	0,708
Опухолевая инвазия в сосуды в строме опухоли	0,141
Опухолевая инвазия в сосуды вне опухоли	0,656
Инвазия в склеру	0,622
Экстрасклеральный рост опухоли	1,0
Опухолевые эмболы в сосудах *	0,003*
Опухолевая инвазия в сетчатку <i>Точный критерий Фишера</i>	1,000
Митотический индекс	0,582
Протяженность инвазии в сетчатку, мм	0,948
Протяженность инвазии в сосудистой оболочке, мм	0,479
Протяженность инвазии в склеру, мм	0,820

Примечание: * статистически значимые различия ($p < 0,05$)

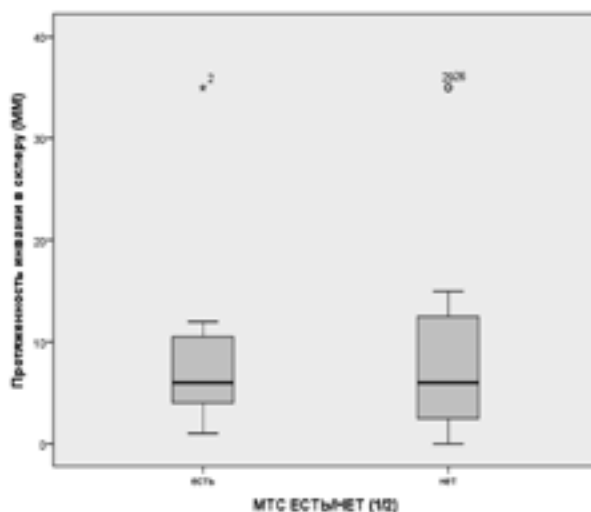


Рисунок 3. Соотношение протяженности опухолевой инвазии в склере (размер в миллиметрах) в зависимости от наличия (есть) или отсутствия (нет) отдаленных метастазов

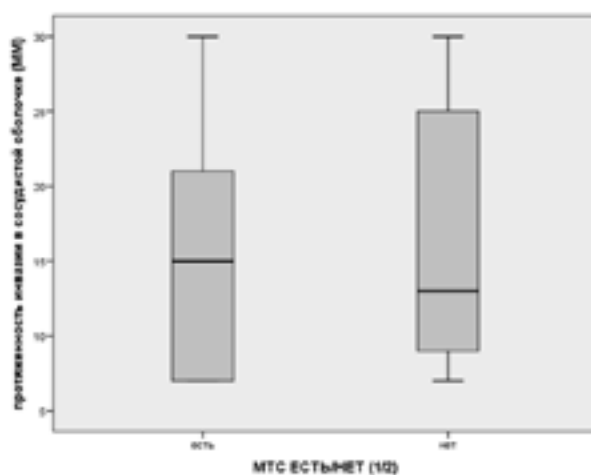


Рисунок 4. Соотношение протяженности опухолевой инвазии в сосудистой оболочке (размер в миллиметрах) в зависимости от наличия (есть) или отсутствия (нет) отдаленных метастазов

Заключение

Анализ морфологических особенностей злокачественных опухолей (в том числе меланомы хориоидеи), склонных к формированию метастазов – одна из актуальных задач онкоморфологии с целью поиска возможных предикторов метастазирования ЗНО.

При сравнении двух групп исследования с МХ без метастазов и с верифицированными вторичными опухолями было обнаружено статистически значимое различие по наличию опухолевых эмболов в сосудах, что подтверждает факт склонности МХ к гематогенному метастазированию. Тогда, как параметры внутриорганный распространения меланомы хориоидеи не имеют статистически значимых различий, что косвенно указывает на невозможность предотвращения метастазирования МХ путем выбора какого-то определенного вида лечения (органосохранного или ликвидационного лечения), что согласуется с результатами исследований некоторых отечественных авторов [13].

В результате исследования не получено статистически значимых различий по полу и возрасту пациентов, таким морфологическим параметрам опухоли, как гистологический тип, митотический индекс, протяженности опухолевой инвазии в сетчатку, сосудистую оболочку и склере, опухолевая инвазия в зрительный нерв, периневральная инвазия, опухолевая инвазия в сосуды в строме опухоли, опухолевая инвазия в сосуды вне опухоли, инвазия в склере, экстрасклеральный рост опухоли, опухолевая инвазия в сетчатку. Полученные данные отличаются от результатов ряда исследователей, что может быть обусловлено меньшим объемом выборки в нашем исследовании [10].■

Казачков Е.Л. - д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой Патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск. *Шаманова А.Ю.* – канд-т мед. наук, врач-патологоанатом ГБУЗ ЧОКЦОиЯМ, г. Челябинск;

врач-офтальмолог отделения Патологии рефракции и лазерной хирургии глаза, МАУЗ ГКБ №2, г. Челябинск; доцент кафедры Патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск. **Панова И.Е.** – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГАУ «НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова», Санкт-Петербургский филиал, Санкт-Петербург. **Важенин А.В.** – академик РАН, д-р мед. наук, профессор, Заслуженный врач РФ, главный врач ГБУЗ ЧОКЦОиЯМ, заведующий кафедрой Онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск. **Семенова А.Б.** - д-р мед. наук, зав. лабораторно-диагностической службой,

ГБУЗ ЧОКЦОиЯМ, г. Челябинск; **Матвеева Т.А.** – врач клинической лабораторной диагностики, ГБУЗ ЧОКЦОиЯМ, г. Челябинск. **Шамаева Т.Н.** – канд-т пед. наук, доцент кафедры математики, медицинской информатики, информатики и статистики, физики ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск. **Самкович Е.В.** - младший научный сотрудник, врач – офтальмолог 3-го хирургического отделения, ФГАУ «НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова», Санкт-Петербургский филиал, Минздрава России, Санкт-Петербург. Автор, ответственный за переписку – Шаманова Анна Юрьевна, 454087, г. Челябинск, ул.Блюхера, д. 42б, ГБУЗ ЧОКЦОиЯМ, тел. 8-906-89-00-770, e-mail: anna-sha@bk.ru

Литература:

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. ред. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Москва; 2019.
2. Перечень социально значимых заболеваний: Постановление правительства РФ от 01.12.2004 г. № 715 [Электронный ресурс]. – Режим доступа <http://base.garant.ru/12137881/> (дата обращения 12.06.2019).
3. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология. Руководство для врачей. Москва; 2002.
4. Важенин А.В., Панова И.Е. Избранные вопросы онкоофтальмологии. Москва; 2006.
5. Shields C. L., Kaliki S., Furuta M., Mashayekhi A., Shields J. A. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. *Retina*. 2012; 32 (7):1363-1372.
6. Бровкина А. Ф., Панова И. Е., Саакян С. В. Офтальмоонкология: новое за последние два десятилетия. *Вестник офтальмологии*. 2014; 130 (6): 13-19.
7. Яровой А.А., Горшков И.М., Коробов Е.Н. Современные подходы к эндорезекции меланомы хориоидеи. *Практическая медицина*. 2017; 2: 272- 275.
8. Жидкова А.С., Куренков Е.Л., Панова И.Е., Брехман С.Е. Особенности гистологического строения увеальных меланом. *Морфологические ведомости*. 2008; 1-2: 236-239.
9. Цыганков А.Ю., Амирян А.Г., Саакян С.В. Роль патоморфологических и молекулярно-генетических факторов в развитии экстраульбарного роста увеальной меланомы. *Клиническая медицина*. 2016; 8(2): 76-83.
10. Панова И.Е., Власова О.С., Гюнтнер Е.И., Самкович Е.В., Шаманова А.Ю. Клинико-инструментальные критерии риска метастазирования меланомы хориоидеи. *Российский офтальмологический журнал*. 2019; 12(3): 30-36.
11. Grossniklaus H.E., Eberhart C.G., Kivela T.T. ed. *WHO Classification of tumours of the eye*. Lyon; 2018.
12. Саакян С.В., Ширина Т.В. Анализ метастазирования и выживаемости больных увеальной меланомой. *Опухоли головы и шеи*. 2012; 2: 53-55.
13. Стояхина А.С., Чесалин И.П. Выживаемость больных меланомой хориоидеи больших размеров. *Вестник офтальмологии*. 2014; 4: 39-44.