

По результатам анамнеза у 8% больных выявлено, что индекс массы тела (ИМТ) находился в пределах «19-25», что соответствует норме. Избыточная масса тела (ИМТ «26-29») наблюдалась у 53% больных, ожирение 1-, 2- и 3-й степеней (ИМТ «30-34», «35-39», «более 40») – у 26%, 8% и 4% пациентов соответственно.

Еще одним значимым фактором риска является табакокурение. Распространенность курения в России по разным оценкам составляет около 40%, большую часть составляют мужчины – 73% [3]. В России от употребления табака ежегодно умирает около 350 тысяч человек, что составляет 6,75% смертей происходящих в мире [3]. Среди обследуемых пациентов выявлены 74 (24%) курильщика, из них женщин – 5 (8%), мужчин – 69 (82%). Индекс пачка/лет более 20 у 24%, более 25 – у 76%. Злоупотребление алкоголем выявлено у 26 (8%) мужчин различных возрастных категорий. В группе больных с окклюзиями ЦВС установлено, что при стаже курения более 20 лет в сочетании с злоупотреблением алкоголем чаще развивалась окклюзия по ишемическому типу – в 9% случаев.

Выводы

Окклюзия вен сетчатки чаще развивается у женщин в возрасте старше 60 лет (71%).

Ведущее место среди факторов риска занимают артериальная гипертензия (92%) и сахарный диабет (12%). Развитие венозной ретиальной окклюзии чаще происходит на фоне 2-й стадии гипертонической болезни с средним и высоким риском и при длительности заболевания более 10 лет и уровне АД 180 и 110 мм рт.ст.

Установлено, что ретиальная венозная окклюзия чаще протекает по неишемическому типу: в 82% при поражении центральной вены сетчатки, в 68% – ветвей ЦВС.

Ишемический тип преимущественно развивается при следующих факторах риска: мужской пол, курение более 20 лет и злоупотребление алкоголем, 3-я стадия ГБ с некомпенсированным АД в сочетании с ИБС, инфарктом миокарда, ОНМК, стенозом сонных артерий более 30%.

Не установлена зависимость локализации тромбоза ЦВС от наличия каких-либо факторов риска.

Сведения об авторах статьи:

Хохлова Дарья Юрьевна – клинический ординатор кафедры офтальмологии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России. Адрес: 454000, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. E-mail: xohlova.d@yandex.ru.

Дроздова Елена Александровна – д.м.н., профессор кафедры офтальмологии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России. Адрес: 454000, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. E-mail: dhelena2006@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Даниленко, О.А. Анализ сопутствующей патологии у больных с окклюзией ретиальных сосудов в Курской области / О.А. Даниленко, В.И. Баранов, Н.Г. Филиппенко // Вестник Омского государственного университета. – 2007. – №78. – С. 67-68.
2. Либман, Е.С. Состояние и динамика слепоты и инвалидности вследствие патологии органа зрения в России / Е.С. Либман, Е.В. Шахова // 7 съезд офтальмологов России: тез. докл. – М., 2000. – Ч. 2. – С. 209-214.
3. Михайлова, М.А. Особенности развития окклюзионных поражений сосудов сетчатки и зрительного нерва на фоне сердечно-сосудистых заболеваний / М.А. Михайлова, А.А. Плюхова, Н.В. Балацкая, М.В. Будзинская // Практическая медицина. – 2012. – Т.2. – С. 71-74.
4. Танковский, В. Э. Тромбоз вен сетчатки / В. Э. Танковский. – М., 2000. – 262 с.
5. Тарасова, Л.Н. Глазной ишемический синдром / Л.Н. Тарасова, А.А. Фокин, Т.Н. Киселева. – М.: Медицина, 2003. – 176с.
6. Тульцева, С.Н. Окклюзии вен сетчатки (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение) / С.Н. Тульцева, Ю.С. Астахов. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2010. – 112с.
7. Тульцева, С.Н. Этиологические факторы развития тромбоза вен сетчатки у пациентов молодого возраста / С.Н. Тульцева, Ю.С. Астахов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2004. – № 4 (12). – С. 39-42.
8. Martin S.C., Butcher A., Martin N. et al. Cardiovascular risk assessment in patients with retinal vein occlusion // Br. J. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 86, № 7. – P. 774-776.
9. Rogers S., McIntosh R. L., Cheung N. et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia // Ophthalmology. – 2010. – Vol. 117(2). – P. 313-319.

УДК 616-006.81.04

© А.Ю. Цыганков, С.В. Саакян, А.Г. Амирян, 2014

А.Ю. Цыганков, С.В. Саакян, А.Г. Амирян
**РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ВЫЖИВАЕМОСТИ
ПАЦИЕНТОВ С УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ ЦИЛИОХОРИОИДАЛЬНОЙ
ЛОКАЛИЗАЦИИ**

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца», г. Москва

Уvealная меланома (УМ) – одна из наиболее частых внутриглазных опухолей. Цилиохориоидальная локализация УМ относится к прогностически наименее благоприятным факторам. Целью исследования явилось определение значимости фактора вовлечения в опухолевый процесс цилиарного тела при УМ и выявление характерных молекулярно-генетических особенностей у данных пациентов. Впервые на большой группе пациентов (n=37) показана частота молекулярно-генетических изменений при цилиохориоидальной локализации УМ. Определение молекулярно-генетических aberrаций проводили методом ПЦР-ПДРФ анализа. Двухвыборочный анализ выявил статистически значимые различия в двух группах по ряду признаков. Убедительно показана высокая частота таких прогностически значимых признаков, как высокий диаметр основания опухоли (p=0,043), смешанно-клеточный тип УМ (p=0,019) и моносомия хромосомы 3 (p=0,004), а также низкая частота более благоприятного веретенчатого типа УМ (p=0,025) в группе пациентов с УМ цилиохориоидальной и иридоцилохориоидальной локализации. При анализе выживаемости в двух группах показано существенное ее снижение в группе пациентов с УМ с вовлечением в опухолевый процесс цилиарного тела по сравнению с группой хориоидальных УМ (59,4% и 74,6%, соответственно).

Ключевые слова: увеальная меланома, цилиарное тело, моносомия хромосомы 3, генетика, выживаемость.

A. Yu. Tsygankov, S.V. Saakyan, A.G. Amiryan

THE ROLE OF MOLECULAR GENETIC FACTORS IN SURVIVAL OF CILIOCHOROIDAL UVEAL MELANOMA PATIENTS

Uveal melanoma (UM) is one of the most frequent intraocular tumors. Ciliochoroidal localization of UM is considered to be one of the worst prognostic factors. The aim of our study was to evaluate an importance of ciliary body involvement in UM and to determine the typical molecular and genetic aberrations in this group of patients. We have demonstrated for the first time on the large group of patients (n=37) with ciliochoroidal UM the frequency of molecular and genetic aberrations with the help of PCR-RFLP analysis. Two-sample analysis in two groups has revealed a significant difference in two groups. We have shown a high frequency of a big tumor basal diameter (p=0.043), mixed cell type (p=0.019) and monosomy of chromosome 3 (p=0.004) in a ciliochoroidal/iridociliochoroidal group, as also a high frequency of spin cell type in a control group (p=0.025). The survivability of patients with the ciliary body involvement was much lower, than in the control group (59.4% and 74.6%, respectively).

Key words: uveal melanoma, ciliary body, monosomy of chromosome 3, genetics, survivability.

Уvealная меланома (УМ) является наиболее частой первичной злокачественной внутриглазной опухолью, составляющей 12% от меланом всех локализаций и 90% от всех внутриглазных новообразований у взрослых [1]. Отмечены также отдельные случаи развития УМ у детей и подростков [2]. Заболеваемость УМ в различных регионах неравнозначна: за год в ряде стран Западной Европы эту опухоль диагностировали у 7 из 1 млн. человек, в то же время в Средней Азии, Испании и некоторых районах Италии этот показатель оказался значительно меньше (2 на 1 млн. населения), а в Скандинавских странах, напротив, отмечено его увеличение до 8-10 на 1 млн. человек [12]. В России заболеваемость УМ по обращению в различных регионах колеблется от 6,23 до 8 человек на 1 млн. взрослого населения в год [4]. УМ выявляется у пациентов в возрасте 30-80 лет, пик заболеваемости приходится на пятое-шестое десятилетие жизни [7].

Витальный прогноз при УМ всегда серьезен, а поздняя диагностика опухоли его резко отягощает [6]. Метастазы развиваются у значительной части пациентов с УМ [5]. При этом к одним из наиболее значимых прогностических клинико-морфологических факторов при УМ наряду с размерами опухоли, наличием эпibuльбарного роста, эпителиоидно-клеточным (ЭК) и смешанно-клеточным (СК) типом УМ относится и распространение опухоли на область цилиарного тела, иногда с захватом области радужки. Так, по данным Шириной Т.В. (2013), меланомы цилиохориоидальной локализации чаще метастазируют

вне зависимости от вида проведенного лечения [6]. Аналогичные данные приводят и зарубежные авторы. Еще в 1983 году J.M. Seddon и соавт. показали отрицательное влияние вовлечения в опухолевый процесс цилиарного тела на витальный прогноз у этой группы пациентов [11]. До сих пор причина такой взаимосвязи окончательно не изучена. По данным В. Damato и S. Coupland, большие УМ часто прорастают в цилиарное тело [9]. Вместе с тем при таких УМ зачастую обнаруживают противоречивые гистологические и генетические факторы риска [8]. В связи с этим нами была поставлена цель – определить значимость фактора вовлечения в опухолевый процесс цилиарного тела при УМ и выявить характерные молекулярно-генетические особенности у данной группы пациентов.

Материал и методы

В исследование вошли 104 пациента, пролеченные в отделе офтальмоонкологии и радиологии МНИИ ГБ имени Гельмгольца в 2005-2007 гг. Возраст пациентов составил 22 – 84 года (средний возраст 53,68 ±12,21 года). Из них женщин 66 (63,4%), мужчин – 38 (36,6%). Срок наблюдения составил 41-84 месяца (60,9 ±8,8 месяцев). У 101 (97,1%) пациента было проведено ликвидационное лечение (энуклеация), у 3 (2,9%) пациентов по показаниям была проведена блокэксцизия опухоли. У 4 (3,85%) пациентов ликвидационному лечению предшествовало органосохранное (курс брахитерапии с применением Ru/Rh офтальмоаппликаторов). По локализации выделяли меланому цилиохориоидальной зоны у 26 (25%) пациентов, хориоидеи у 67 (64,4%)

пациентов, радужки у 4 (3,9%) пациентов и иридоцилиохоориоидальной зоны у 7 (6,7%) пациентов.

После энуклеации пораженного глаза биопсийный материал опухоли и относительно неповрежденной хориоидеи, а также образцы периферической крови (консервант – 0,5М раствор ЭДТА) сохраняли при -20°C . Для исследования образцов ТИАБ материал собирали с цитологических препаратов.

Геномную ДНК из образцов опухолей, условно интактной хориоидеи и периферической крови выделяли с помощью протеиназы К с последующей фенол-хлороформной экстракцией. При выделении ДНК из цитологических препаратов собранный со стекла материал обрабатывали лизирующим буфером, содержащим протеиназу К и полученный лизат использовали в качестве матрицы для постановки ПЦР.

Потерю гетерозиготности (ПГ) в хромосомных районах 1p36, 1p31.3, 3p25.3, 3p21.3, 3p14.2, 3q12, 3q26.3, 3q28 идентифицировали с использованием высокополиморфных маркеров *DIS243*, *DIS2145*, *DIS1635*, *DIS407*, *DIS3669*, *DIS438*, *D3S1038*, *D3S1317*, *D3S1568*, *D3S966*, *D3S1300*, *D3S1234*, *D3S2459*, *16xTG_3q26.31*, *D3S3520*, *D3S2398*. Контролем служила ДНК лейкоцитов периферической крови.

Для определения метилирования CpG-островков промоторных областей генов применяли метод метилчувствительной полимеразной цепной реакции. В качестве матрицы для ПЦР использовали ДНК из клеток меланомы, предварительно гидролизованную рестриктазами *HpaII* (для гена *RASSF1A*).

Статистический анализ проводили с применением точного критерия Фишера и его значимости. Для исследования выживаемости пациентов после лечения использовался статистический метод множительных оценок Каплана-Мейера, а для оценки различия между двумя выборками – двухвыборочный критерий Вилкоксона (Манна-Уитни) и регрессионная модель Кокса. Расчеты проводили в пакетах программ для Windows (Microsoft Excel, STATISTICA 6.1 RUS).

Результаты и обсуждение

Все пациенты были разделены на 2 группы, при этом группу I составили пациенты с вовлечением в опухолевый процесс цилиарного тела и радужки (n=37; 35,6%), а группу II – с УМ хориоидальной локализации (n=67; 64,4%). Для каждой из групп приведены клинические, патоморфологические и мо-

лекулярно-генетические характеристики (см. таблицу).

Таблица
Клинические, патоморфологические и молекулярно-генетические особенности пациентов с УМ цилиохориоидальной локализации

Показатели	Группа I (n=37)	Группа II (n=67)
Возраст на момент операции, лет	53±9,2	54±9,6
Мужчины	9 (24,3%)	29 (43,3%)
Женщины	28 (75,6%)	38 (56,7%)
Высота опухоли, мм	9,6±2,7	9,3±2,4
Диаметр основания опухоли, мм	17,2±4,4*	15±3,6*
Веретенчатый тип	9 (24,3%)*	36 (53,7%)*
Смешанно-клеточный тип	21 (56,8%)*	16 (23,9%)*
Эпителиоидно-клеточный тип	7 (18,9%)	15 (22,4%)
Пигментированная	33 (89,2%)	55 (82,1%)
Беспигментная	4 (10,8%)	12 (17,9%)
Гемофтальм	8 (21,6%)	24 (35,8%)
Отслойка сетчатки	21 (56,8%)	50 (74,6%)
Субретинальный экссудат	6 (16,2%)	14 (20,9%)
Видимые собственные сосуды	21 (56,8%)	33 (49,2%)
Эпibuльбарный рост	5 (13,5%)	6 (8,9%)
Отягощенный семейный анамнез по онкопатологии	5 (13,5%)	14 (20,9%)
Моносомия хромосомы 3	26 (70,3%)*	21 (31,3%)*
Потеря гетерозиготности в хромосоме 1p	11 (29,7%)	19 (28,3%)
Метилирование гена RASSF1A	5 (13,5%)	18 (26,8%)

*Выделенные жирным шрифтом ассоциации статистически значимы ($p < 0.05$).

Диаметр основания опухоли в группе I был несколько больше, чем в группе II ($p=0,043$). Данный признак традиционно принято считать одним из наиболее прогностически значимых. По данным ряда авторов, увеличение диаметра основания опухоли сопровождается и увеличением площади сосудистой сети, что в свою очередь приводит к увеличению частоты метастазирования и ухудшению витального прогноза [8]. Также в группе I мы отмечали преобладание неблагоприятных морфологических типов УМ (суммарная частота ЭК- и СК-типов – 75,7% против 46,3% в группе II), при этом значимые отличия получены в частоте веретенчатых ($p=0,025$) и СК ($p=0,019$) типов. Моносомия хромосомы 3 (M3) относится к числу наименее благоприятных прогностических факторов, существенно ухудшающих витальный прогноз [3,10]. В группе I частота M3 составила 70,3% по сравнению с 31,3% в группе II ($p=0,004$). При анализе других клинических, патоморфологических и генетических факторов риска статистически значимых различий выявлено не было.

При анализе общей пятилетней выживаемости пациентов (n=104) смертность составила 30,8% (n=32), при этом учитывалась только смертность от метастатической болезни. Живые на момент исследования (n=65, 62,5%) и умершие по другим причинам (n=7, 6,7%) составили 69,2% от общего количества пациентов. Нами был проведен анализ выжи-

ваемости в группах I и II. Так, смертность в группе I составила 40,6% по сравнению с 25,4% в группе II, при этом средние сроки наблюдения в обеих группах различались незначительно и составили $58,9 \pm 8,3$ и $60,6 \pm 8,5$ месяца соответственно (см. рисунок).

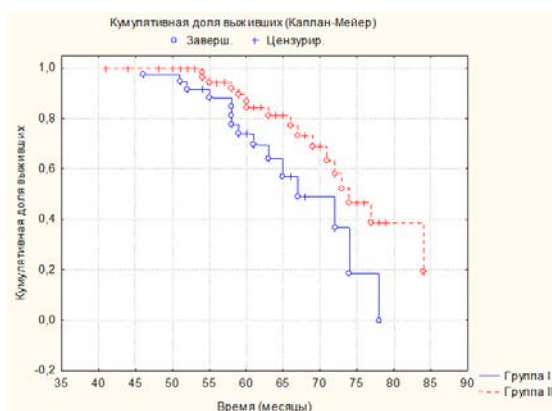


Рис. Выживаемость пациентов в I и II группе

Заключение

Впервые на большой группе пациентов показана частота молекулярно-генетических изменений при цилиохориоидальной локализации УМ. Частота моносомии хромосомы 3

при УМ с вовлечением в процесс составила 70,3%, что значительно повышает частоту данной аберрации в II группе. Частоты потери гетерозиготности в хромосоме 1p и метилирования гена *RASSF1A* составили 29,7% и 13,5% соответственно. Двухвыборочный анализ в обеих группах выявил статистически значимые различия по ряду признаков. Так, нами убедительно показана высокая частота таких прогностически значимых признаков, как высокий диаметр основания опухоли, смешанно-клеточный тип УМ и моносомия хромосомы 3, а также низкая частота более благоприятного веретенчатого типа УМ в группе пациентов с УМ цилио- и иридоцилиохоориоидальной локализации. При анализе выживаемости в двух группах показано существенное ее снижение в группе пациентов с УМ с вовлечением в опухолевый процесс цилиарного тела по сравнению с группой хориоидальных УМ (59,4% и 74,6% соответственно). Все это свидетельствует о значимости вовлечения цилиарного тела в опухолевый процесс при УМ как прогностического фактора и его высокой ассоциации с моносомией хромосомы 3.

Сведения об авторах статьи:

Цыганков Александр Юрьевич – аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии МНИИ ГБ им. Гельмгольца. Адрес: 105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19. E-mail: alextsygankov1986@yandex.ru.

Саакян Светлана Владимировна – д.м.н., профессор, руководитель отдела офтальмоонкологии и радиологии МНИИ ГБ им. Гельмгольца. Адрес: 105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19. E-mail: svsaakyan@yandex.ru.

Амирян Ануш Гамлетовна – к.м.н., старш. научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии МНИИ ГБ им. Гельмгольца. Адрес: 105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19. E-mail: amiryan@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Саакян, С.В. Достижения и перспективы онкоофтальмологии / С.В. Саакян // «Современные технологии в дифференциальной диагностике и лечении внутриглазных опухолей»: сборник научных трудов. – М. 2007. – С. 1-17.
2. Саакян, С.В. Особенности клинического течения и витальный прогноз при увеальной меланоме у пациентов молодого возраста / С.В. Саакян, А.Г. Амирян, А.Ю. Цыганков // Вестник офтальмологии 2013. – № 6. – С. 4-9.
3. Саакян, С.В. Молекулярно-генетические нарушения при увеальной меланоме / С.В. Саакян [и др.] // Онкохирургия. – 2013. – Т.5, №1. – С.117.
4. Опухоли сосудистой оболочки глаза / С.В. Саакян, А.Ф. Бровкина // В кн.: Офтальмоонкология: руководство для врачей / под ред. А.Ф.Бровкиной. – М.: Медицина, 2002. – С. 235-298.
5. Саакян, С.В. Особенности метастатического поражения и выживаемости больных с увеальной меланомой в зависимости от метода проведенного лечения / С.В. Саакян, О.Г. Пантелеева, Т.В. Ширина // Российский офтальмологический журнал. – 2012. – Том 5, №2. – С.55-57.
6. Ширина, Т.В. Витальный прогноз при увеальной меланоме в отдаленные сроки после лечения / Т.В. Ширина: автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 2013. – С. 22-23.
7. Albert, D.M. Ocular Oncology, 1st edition / D.M. Albert, A. Polans // Informa Health Care 2003. ISBN-10: 0824740165. – 492 p.
8. Damato, B. Legacy of the collaborative ocular melanoma study / B. Damato // Arch. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 125. – p. 966-968.
9. Damato, B. A reappraisal of the significance of largest basal diameter of posterior uveal melanoma / B. Damato, S.E. Coupland // Eye. – 2009. – Vol. 23. – p. 2152-2160.
10. Prescher, G. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. / Prescher G., [et all] // Lancet. – 1996. - Vol. 347. – P. 1222-1225.
11. Seddon, J.M. A prognostic factor study of disease-free interval and survival following enucleation for uveal melanoma / Seddon, J.M. [et all] // Arch. Ophthalmol. – 1983. – Vol. 101. – P. 1894-1899.
12. Virgili, G. EURO CARE Working Group. Incidence of uveal melanoma in Europe / Virgili G., [et all] // Ophthalmology. – 2007. – Vol. 114, № 12. – P. 2309-2315.