

Sledování prognosticky významných faktorů a analýza pětiletého přežití pacientů s uveálním melanomem na Oční klinice 3. LF UK a FNKV

Ředinová Vokrojová M.¹, Šach J.², Baráková D.³, Kuchynka P.¹, Vránová J.⁴

¹Oftalmologická klinika 3. LF UK a FNKV, přednosta prof. MUDr. P. Kuchynka, CSc.

²Ústav patologie 3. LF UK a FNKV, přednosta prof. MUDr. V. Mandys, CSc.

³Cornea Lexum, s. r. o., Praha, přednosta doc. MUDr. D. Baráková, CSc.

⁴Ústav lékařské biofyziky a lékařské informatiky 3. LF UK, přednosta doc. MUDr. J. Rosina

SOUHRN

Analýzu přežití a vliv sledovaných prognosticky významných faktorů na délku přežití u 51 pacientů s uveálním melanomem, kteří podstoupili enukleaci bulbu, jsme hodnotili pomocí modelu Kaplan-Meierovy analýzy a Coxova regresního modelu. Studie byla prováděna na Oční klinice 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a FNKV v období od roku 1999 do roku 2007. Mortalita v souvislosti se základní diagnózou byla zjištěna ve 35,3 %.

Pomocí statistické analýzy přežití (Kaplan-Meierova analýza) jsme zjistili, že na délku přežití v našem souboru mají významný vliv tyto sledované prognostické faktory: pTNM ($p = 0,00032$), velikost tumoru ($p = 0,01603$), mitotická aktivita ($p = 0,02889$) a porušení Bruchovy membrány ($p = 0,1446$). Coxova regresní analýza sloužící k určení, která ze vstupních nezávislých veličin nejvíce koreluje s časem přežití, resp. úmrtí, ukázala, že nejsilnější korelaci s dobou přežití měla v našem souboru klasifikace pTNM.

Klíčová slova: uveální melanom, přežití, prognosticky významné faktory

SUMMARY

The Follow up of Prognostic Important Factors and Analysis of Five Years Survival Rate in Patients with Uveal Melanoma at the Department of Ophthalmology, 3rd Medical Faculty, Charles University in Prague and the Faculty Hospital Královské Vinohrady in Prague

The analysis of survival and the influence of the followed up prognostic important factors to the duration of survival in 51 patients with uveal melanoma, treated by enucleation of the eyeball was evaluated by means of Kaplan – Meier analysis and Cox regression model.

The study was performed at the Department of Ophthalmology of the 3rd Medical Faculty, Charles University in Prague and the Faculty Hospital Královské Vinohrady in Prague, Czech Republic, E.U., during the period 1999 to 2007. The mortality rate with the association to the general diagnosis was 35.5 %. By means of the statistical analysis of survival, (Kaplan – Meier analysis) we established that these followed up prognostic factors are important for the duration of the survival period: pTNM (pathologic tumor-node-metastasis) ($p = 0.00032$), the size of the tumor ($p = 0.01603$), mitotic activity ($p = 0.02889$), and the rupture of the Bruch's membrane ($p = 0.1446$). The Cox regression model specifying which of the independent entry values correlates mostly with the period of survival, or the date of death respectively, showed that the strongest correlations with the period of survival duration had in our group the pTNM classification.

Key words: uveal melanoma, survival rate, prognostic important factors

Čes. a slov. Oftal., 65, 2009, No. 1, p. 29–35

ÚVOD

Uveální melanom je nejčastěji se vyskytující primární nitrooční maligní tumor s metastatickým potenciálem v dospělosti (1). Výskyt uveálního melanomu u bílé populace se pohybuje podle dostupných publikovaných studií v rozmezí od 2 do 7 případů za rok na 1 milion obyvatel (2). Jeho incidence v Evropě stoupá z jihu na sever (2 případy Španělsko, 7 případů Norsko) (11). Výskyt uveálního melanomu u černochů a asiátů je velmi vzácný.

Melanomy jsou nádory vycházející z populace tzv. dendritických melanocytů uvey, což jsou buňky roztroušené normálně ve stromatu cévnatky, řasnatého tělíska a duhovky. Smyslem těchto buněk je produkce melaninového pigmentu. V embryonálním vývoji tyto buňky pocházejí z neurální plošky a migrují do uvey (2, 10).

Volba terapie je závislá na velikosti, lokalizaci a tvaru tumoru, na funkci druhého oka, klinickém nález, známkách jeho aktivity (propagace extrasklerálně či invaze do zrakového nervu), věku pacienta a zdravotním stavu pacienta (přítomnost metastáz) (2, 6).

V současné době je léčba melanomů výrazně konzervativnější než v době minulé, kdy metodou volby byla enukleace bulbu. V současnosti se nejčastěji používají tyto léčebné metody:

1. radioterapie: brachyterapie, stereotaktická radiochirurgie (Leksellův gama nůž),
2. laserová terapie: fotokoagulace, transpupilární termoterapie,
3. chirurgická terapie: enukleace bulbu, endoresekcí tumoru via pars plana.

Výše zmíněné léčebné metody se dají kombinovat (6). Histopatologická verifikace nitroočního melanomu je dů-

ležitá, neboť přináší cenné informace k odhadu prognózy přežití pacienta. Mnohé studie prokázaly vztah mezi některými morfologickými detaily uveálního melanomu a prognózou u pacientů s uveálním melanomem (3, 4, 5, 7, 9). Tyto morfologické detaily, u kterých byla prokázána souvislost, označujeme jako prognosticky významné faktory. Mezi prognosticky významné faktory se řadí velikost tumoru, cytologická typizace, mitotická aktivita, známky lokální invaze, infiltrace skléry, extrasklerální invaze, pigmentace a specifické cévní kličky (2, 3, 4, 5, 7, 9, 10).

Cíl práce

Cílem práce bylo zhodnotit přežívání pacientů, u nichž byla provedena enukleace bulbu pro uveální melanom, nevhodný k radiační, laserové terapii nebo k chirurgické resekci nádoru. Dále jsme zkoumali vliv sledovaných prognosticky významných faktorů na délku přežívání u souboru pacientů, a to pomocí modelu Kaplan-Meierovy analýzy a Coxova regresního modelu.

METODIKA A MATERIÁL

Prospektivní studie byla prováděna na Oční klinice 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a FNKV v období od roku 1999 do roku 2007. Soubor tvoří celkem 51 pacientů po enukleaci bulbu pro maligní melanom žilnatky.

Soubor tvořilo 20 žen (39,2 %) a 31 mužů (60,8 %). Průměrný věk v době stanovení diagnózy byl u žen 60,10 roků (33–78), u mužů 56 roků (27–80).

Enukleaci bulbu jsme indikovali v případě, že nádor byl prominence 8 mm a více, báze 16 mm a více nebo v případě, že byla zjištěna extrasklerální propagace nebo invaze do zrakového nervu. U každého pacienta se indikace prováděla přísně individuálně s ohledem na zrakové funkce postiženého i druhého oka a na celkový zdravotní stav. U žádného pacienta nebyl nádor před enukleací léčen jiným způsobem. Jednalo se o pacienty, u nichž vzhledem k velikosti, lokalizaci či povaze nádoru nebyla vhodná radiační nebo laserová ošetření nádoru či jeho chirurgická resekce.

V 68,6 % (35) byla enukleace provedena u pacientů s prominencí tumoru větší než 8 mm, ve 21,6 % (11) pro nepříznivou lokalizaci tumoru v centrální či peripapilární oblasti, v 5,9 % (3) u tumorů s prominencí menší než 2 mm, ale s bází větší než 16 mm, a ve 3,9 % (2) u tumorů s extrabulbární propagací.

Histopatologické vyšetření bylo prováděno ve specializované laboratoři v Ústavu patologie 3. LF UK a FNKV. V histologickém hodnocení nádoru jsme se zaměřovali na tyto morfologické parametry: cytologická typizace, stanovení velikosti tumoru, mitotická aktivita nádoru, pigmentace, lokalizace tumoru, makroskopický tvar, známky lokální invaze tumoru, známky sklerální invaze a extrasklerální progresi.

V cytologické typizaci tumoru jsme vycházeli z Callenderovy klasifikace, a v našem sledování jsme klasifikovali tumory do následujících skupin: vřetenobuněčný A+B, vřetenobuněčný B, smíšený s převahou vřetenobuněčné komponenty B, smíšený, smíšený s převahou epiteloidní komponenty a epiteloidní.

Pro účely další statistické analýzy jsme nádory zařadili do následujících 3 skupin: skupina A – vřetenobuněčný typ nádoru A nebo B, nebo směs obou. Skupina B – smíšený typ nádoru, vyjma případů smíšeného typu s převahou epiteloidní komponenty. Skupina C – epiteloidní typ nádoru nebo smíšený typ s převahou epiteloidní komponenty.

Měření velikosti tumoru (prominence, báze): u každého enukleovaného bulbu bylo provedeno bioptické měření prominence a báze tumoru pomocí posuvného měřítka s noniovou stupnicí s rozlišením 0,1 mm na disekovaném prefixo-

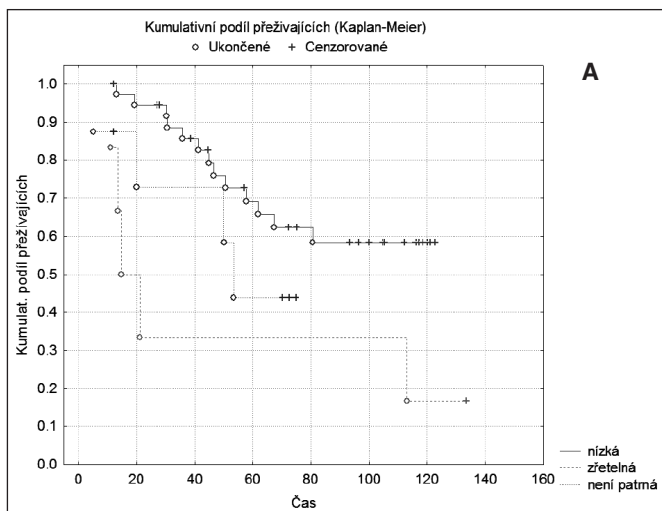
Tab. 1. Histopatologické charakteristiky u sledovaného souboru pacientů

| Histologická morfologická kritéria | N= 51 | |
|-------------------------------------|-------|------|
| | Počet | % |
| Cytologická typizace: | | |
| Vřetenobuněčný B | 25 | 49,0 |
| vřetenobuněčný A+B | 2 | 3,9 |
| Smíšený | 6 | 11,8 |
| Smíšený s převahou vřeten.B | 15 | 29,4 |
| Smíšený s převahou piteloid. | 1 | 2,0 |
| Epiteloidní | 2 | 3,9 |
| Mitotická aktivita: | | |
| nepřítomna | 8 | 15,7 |
| nízká | 37 | 72,5 |
| zřetelná | 6 | 11,8 |
| Pigmentace: | | |
| mírná | 15 | 29,4 |
| střední | 14 | 27,4 |
| silná | 18 | 35,3 |
| nepřítomná, nelze difer. | 0 | 0 |
| Lokalizace tumoru: | | |
| 1.cévnatka dorsálně od ekvátoru | 25 | 49,0 |
| 2.cévnatka ventrálně od ekvátoru | 9 | 17,6 |
| 3.cévn. ventr. od ekvát a řasn.těl. | 15 | 29,4 |
| 4.řasnaté tělísko | 0 | 0 |
| 5.duhovka a řasnaté tělísko | 1 | 2,0 |
| 6.duhovka | 1 | 2,0 |
| Stav Bruchovy membrány: | | |
| intaktní | 17 | 33,3 |
| porušená | 34 | 66,7 |
| Známky lokální invaze tumoru: | | |
| Nepřítomné | 19 | 37,3 |
| Přítomné | 32 | 62,7 |
| Retinální invaze | | |
| Invaze do disku opt.nervu | 4 | 7,8 |
| Tumorózní bb.ve sklivci | | |
| Invaze do vertikálních vén | 3 | 5,9 |
| Invaze do emisárií | | |
| Invaze Schlem. kanal. | 8 | 15,7 |
| Sklerální invaze: | | |
| Žádná až 1/3 | 32 | 62,7 |
| Více než1/3 | 19 | 37,3 |
| Extrasklerální progresse: | | |
| nepřítomná | 45 | 88,2 |
| mikroskopická | 5 | 9,8 |
| makroskopická | 1 | 2,0 |

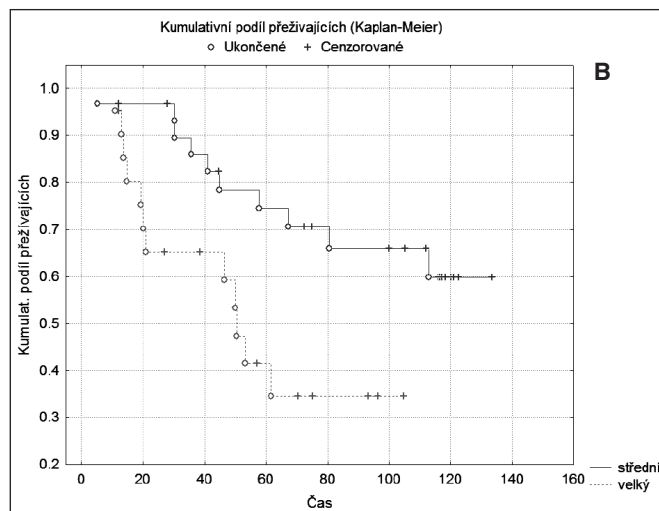
Tab. 2. Výsledky Kaplan-Meierovy analýzy – porovnání více skupin pro diskrétní veličiny histopatologického vyšetření (n = 51)

| Tvar tumoru HP | Přežití % | | p modelu | Počet | |
|---|------------------|-------|-----------------|---------------|-------------|
| | 3leté | 5leté | | necenzorovaní | cenzorovaní |
| polokulovitý | 88,24 | 59,61 | 0,7158 | 7 | 11 |
| hřibovitý | 74,82 | 60,67 | | 14 | 18 |
| Infiltrace skléry | Přežití % | | p modelu | Počet | |
| | 3leté | 5leté | | necenzorovaní | cenzorovaní |
| menší nebo rovna 1/3 | 84,07 | 55,13 | 0,8607 | 14 | 18 |
| větší než 1/3 | 71,35 | 64,87 | | 8 | 11 |
| Mitotická aktivita | Přežití % | | p modelu | Počet | |
| | 3leté | 5leté | | necenzorovaní | cenzorovaní |
| nízká | 88,79 | 66,15 | 0,02889 | 13 | 24 |
| zřetelná | 33,33 | 33,33 | | 5 | 1 |
| není patrná | 72,22 | 43,33 | | 4 | 4 |
| Pigmentace | Přežití % | | p modelu | Počet | |
| | 3leté | 5leté | | necenzorovaní | cenzorovaní |
| malá | 73,33 | 60,00 | 0,7433 | 6 | 9 |
| střední | 85,19 | 68,51 | | 4 | 10 |
| vysoká | 82,2 | 44,58 | | 9 | 9 |
| nepravidlená | 75,00 | 75,00 | | 3 | 1 |
| Lokalita | Přežití % | | p modelu | Počet | |
| | 3leté | 5leté | | necenzorovaní | cenzorovaní |
| 1 | 87,76 | 68,70 | 0,2493 | 8 | 17 |
| 2 | 75,63 | 61,88 | | 4 | 5 |
| 3 | 72,80 | 41,05 | | 9 | 6 |
| Velikost tumoru HP | Přežití % | | p modelu | Počet | |
| | 3leté | 5leté | | necenzorovaní | cenzorovaní |
| střední | 89,58 | 74,47 | 0,01603 | 10 | 20 |
| velký | 65,18 | 34,46 | | 12 | 9 |
| Porušení Bruchovy membrány | Přežití % | | p modelu | Počet | |
| | 3leté | 5leté | | necenzorovaní | cenzorovaní |
| porušena | 74,86 | 42,69 | 0,1446 | 17 | 17 |
| není porušena | 88,26 | 75,11 | | 5 | 12 |
| Stav dalších struktur | Přežití % | | p modelu | Počet | |
| | 3leté | 5leté | | necenzorovaní | cenzorovaní |
| postižení | 76,43 | 56,58 | 0,7760 | 13 | 19 |
| bez postižení | 84,21 | 61,90 | | 9 | 10 |
| pTNM | Přežití % | | p modelu | Počet | |
| | 3leté | 5leté | | necenzorovaní | cenzorovaní |
| T2a+T2b+T2c | 93,59 | 75,80 | 0,00032 | 9 | 24 |
| T3+T4 | 54,89 | 27,68 | | 13 | 5 |
| Buněčná cytologie dle Callendera * | Přežití % | | p modelu | Počet | |
| | 3leté | 5leté | | necenzorovaní | cenzorovaní |
| A | 88,21 | 65,60 | 0,3299 | 8 | 19 |
| B | 71,02 | 48,60 | | 12 | 9 |
| C | 66,67 | 66,67 | | 2 | 1 |

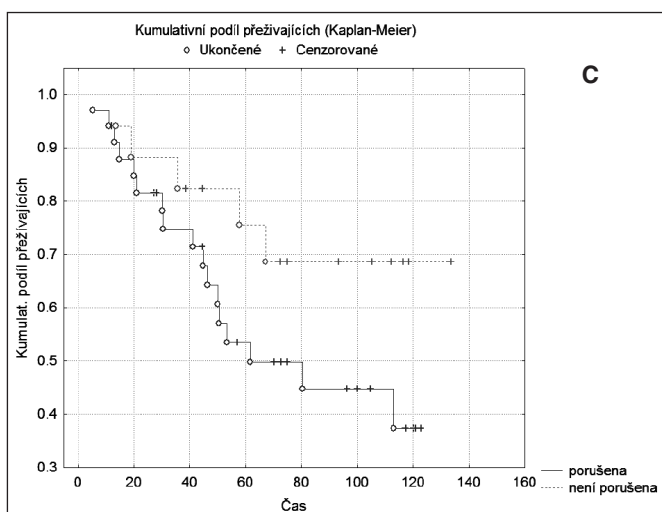
* pro zjednodušení statistického vyhodnocení jsme jednotlivé cytologické typy nádoru sloučili do následujících skupin: skupina A: vřetenobuněčný B a vřetenobuněčný A+B, skupina B: smíšený a smíšený s převahou vřetenobuněčných B, skupina C: epiteloidní a smíšený s převahou epiteloidních



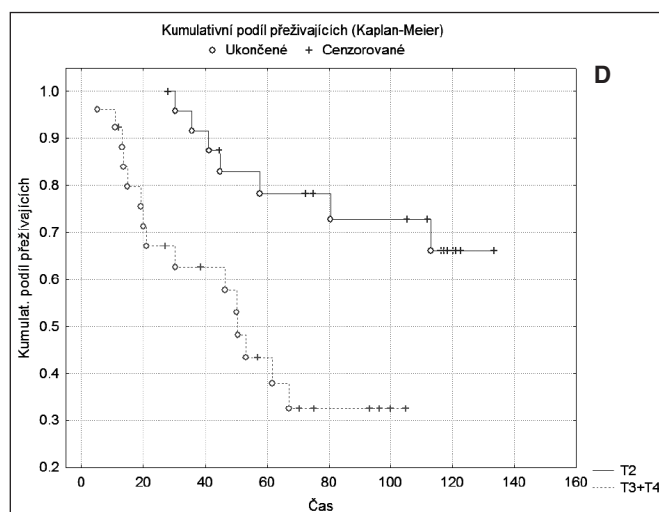
Graf 1a. Kaplan-Meierova křivka: Mitotická aktivita nízká vs. zřetelná vs. není patrná



Graf 1b. Kaplan-Meierova křivka: Velikost tumoru HP: střední vs. velký



Graf 1c. Kaplan-Meierova křivka: Porušení Bruchovy membrány: porušena vs. není porušena



Graf 1d. Kaplan-Meierova křivka: pTNM: T2 vs. T3+T4

vaném bulbu (minimálně pětidenní fixace v 5% formaldehydu).

V bioptickém měření byla jako maximální promínence proměřována vzdálenost mezi vnitřním povrchem skléry pod nádorem a povrchem sítnice nad vrcholovou částí nádoru. Báze byla proměřována jako distance nejvzdálenějších bodů v přechodu mezi povrchem nádoru a okolní stěnou bulbu.

Na základě měření velikosti tumoru jsme tumory klasifikovali do následujících skupin dle COMS kritérií: malý tumor: 1–2,5 mm promínence, báze do 5,0 mm, středně velký tumor: 2,5–10 mm promínence, báze do 16 mm, velký tumor: promínence nad 10 mm, báze nad 16 mm, a promínence do 2,0 mm s bází nad 16 mm.

Makroskopický tvar nádoru jsme popisovali na disekovaném fixovaném bulbu v rámci podrobného makropopisu, a to v následujících kategoriích: polokulovitý, hřibovitý a lobulární.

K posouzení mitotické aktivity jsme použili semikvantitativní stupnici:

mitotická aktivita nepřítomná – v nádoru nebyly v histologických řezech zastiženy mitotické figury, mitotická aktivita nízká – v nádoru byly v histologických řezech nalezeny ojedinelé mitózy, v průměrném počtu do 5 mitóz na 10 HPF (10 zorných polí v mikroskopu při zvětšení, konkrétně při pozoro-

ování objektivem 40) a zřetelná mitotická aktivita – v nádoru byly pozorovány mitózy v histologických řezech v průměrném počtu 5–7 mitóz na 10 HPF.

K posouzení přítomnosti pigmentu v nádoru jsme použili následující semikvantitativní stupně hodnocení. Malá pigmentace v nádoru – v nádorových buňkách lze nalézt pigment, avšak je třeba jej cíleně hledat při mikroskopickém vyšetření, střední pigmentace v nádoru – v nádoru je patrná pigmentace již při malém mikroskopickém zvětšení, bez cíleného pátrání, pigment však je v relativně menším množství, že nepřekrývá další mikroskopické detaily a neproblematizuje jejich hodnocení, silná (vysoká) pigmentace v nádoru – v nádoru je pigmentace natolik intenzivní, že překrývá další mikroskopické detaily a ztěžuje tak jejich přesné hodnocení, nepravidelná pigmentace v nádoru – v nádoru kolísá míra pigmentace v různých okrcích natolik výrazně, že jej nelze zařadit jednoznačně do některé z výše popsaných kategorií a nepřítomná pigmentace v nádoru – nelze ani cíleným pátráním v mikroskopických řezech nalézt pigment, jedná se o tzv. amelanotickou formu melanomu, kdy v nádorových buňkách (patrně v důsledku proběhlých mutací) neprobíhá syntéza pigmentu až do konečné podoby barevného materiálu. Diagnózu melanomu je třeba při takovéto úplné absenci pigmentu ověřovat imunohistochemicky.

Lokalizaci nádoru jsme v našem souboru popisovali dle

anatomické klasifikace, a to do následujících skupin: tumor lokalizován v cévnatce dorzálně od ekvátoru (v tabulce označen číslicí 1), tumor lokalizován v cévnatce ventrálně od ekvátoru (v tabulce číslice 2), tumor lokalizován v cévnatce ventrálně od ekvátoru a v řasnatém tělísku (v tabulce číslice 3), tumor lokalizován pouze v řasnatém tělísku (v tabulce číslice 4), tumor lokalizován v duhovce a řasnatém tělísku (v tabulce číslice 5) a tumor lokalizován v duhovce (v tabulce číslice 6).

Známky lokální invaze sledované v našem souboru byly následující: ruptura Bruchovy membrány, invaze retiny, tumorózní buňky ve sklivci, invaze do emisárií, invaze vortikózy a invaze komorového úhlu či trámčiny. Nejprve jsme v souboru zkoumali přítomnost jakékoliv výše popsané lokální invaze, poté jsme podrobněji popisovali každou zvlášť.

Pokud jsme jednotlivé známky pozorovali, označili jsme je jako přítomné, pokud ne, jako nepřítomné.

Známky sklerální invaze jsme v našem sledování rozdělili do dvou skupin: sklerální invaze nepřítomná, či přítomna do úrovně méně než jedné třetiny tloušťky skléry a přítomnost sklerální invaze více než v jedné třetině až po vnější povrch skléry.

Známky extrasklerální progresse jsme hodnotili v následujících kategoriích: extrasklerální progresse makroskopická, extrasklerální progresse mikroskopická a extrasklerální progresse nepřítomna.

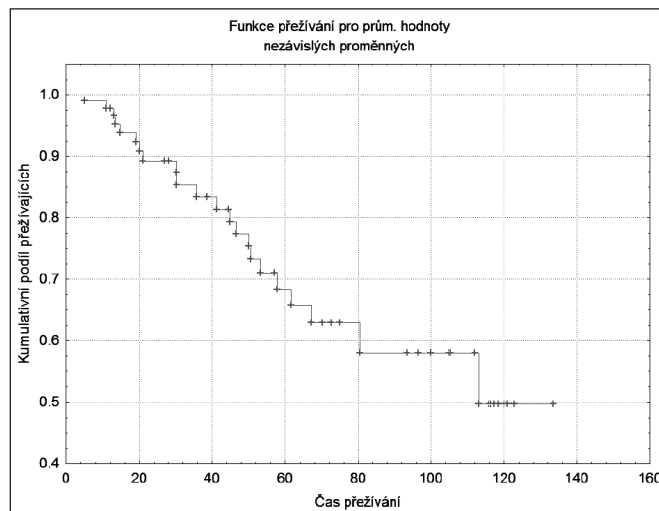
U všech tumorů jsme stanovovali pTNM podle 6. verze UICC z roku 2002 (8).

Doplňné informace o úmrtí a příčině úmrtí byla získána z ÚZIS (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky).

Výsledky a statistická analýza

V našem souboru bylo 30 (58,8 %) středně velkých a 21 (41,2 %) velkých tumorů. Průměrná prominence byla 8,65 ± 2,99 mm a báze 13,66 ± 3,78 mm. Výsledky histopatologických detailů jsou uvedeny v tabulce 1.

Ve sledovaném období jsme vyhodnocovali pětileté období přežití u pacientů s uveálním melanomem. Celková mortalita v našem souboru byla 41,2 % (21 případů), potvrzené úmrtí v souvislosti s uveálním melanomem tvořilo v souboru 35,3 % (18 případů). V 5,9 % (3 případy) byla



Graf 2. Kaplan-Meierova křivka: Pro střední hodnoty zvolených ovlivňujících veličin

úmrtí v důsledku jiných chorobných stavů: infarktu myokardu, plazmocytomu a chronické lymfatické leukémie.

Statistická analýza

Hodnotili jsme analýzu přežití a vliv všech sledovaných veličin na délku přežití u souboru pacientů, a to pomocí modelu Kaplan-Meierovy analýzy a Coxova regresního modelu.

Kaplan-Meier – porovnání skupin

V tabulce 2 uvádíme pětileté a desetileté přežití, počet cenzorovaných a necenzorovaných (ukončených) případů, a hodnoty hladiny významnosti rozšířeného Gehanova zobecněného Wilcoxonova testu postupně pro kategorie všech veličin ultrazvukového a histopatologického vyšetření.

Z tabulky 2 vidíme, že na délku přežití mají velký vliv následující veličiny: **Mitotická aktivita** ($p = 0,02889$), **Velikost tumoru HP** ($p = 0,01603$), **Porušení Bruchovy membrány** ($p = 0,1446$), a **pTNM** ($p = 0,00032$). Grafy kumulativního podílu přežívajících (Kaplan-Meierovy

Tab. 3. Výsledky Coxovy regresní analýzy pro zvolené nezávislé (vstupní) veličiny histopatologického vyšetření (n = 51)

| Proměnná | β | Směrodatná chyba | t | EXP(β) | Waldova statistika | p |
|--------------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| Infiltrace skléry | -0,032436 | 0,069453 | -0,467015 | 0,968085 | 0,218103 | 0,640493 |
| Extrasklerální invaze | 0,442939 | 0,469465 | 0,943497 | 1,557277 | 0,890187 | 0,345434 |
| Cytologie dle Callendera | 0,423924 | 0,384096 | 1,103694 | 1,527946 | 1,218141 | 0,269734 |
| Mitotická aktivita | 0,454235 | 0,280069 | 1,621872 | 1,574968 | 2,630467 | 0,104841 |
| pTNM | 0,907064 | 0,298624 | 3,037481 | 2,477040 | 9,226288 | 0,002388 |
| Velikost tumoru | -0,083308 | 0,607451 | -0,137143 | 0,920068 | 0,018808 | 0,890919 |
| Porušení Bruchovy m. | -0,531442 | 0,555076 | -0,957422 | 0,587757 | 0,916656 | 0,338362 |

Test regresního modelu vychází z nulové hypotézy H_0 : „směrnice (koeficienty) všech nezávislých proměnných kromě absolutního členu jsou nulové“, proti alternativní H_A : „... nejsou nulové.“ Test (Null model – final solution) má χ^2 -rozložení s k stupni volnosti, kde k je počet nezávislých proměnných. Testační kritérium nabývá hodnot: $\chi^2 = 20,2629$ a při 7 stupních volnosti dává vypočtenou hladinu významnosti $p = 0,00504$, tedy menší než $\alpha = 0,01$ a proto H_0 o nulovosti všech parametrů zamítáme. Námi zvolený model je vysoce statisticky významný a regresní koeficienty dobře korelují s časem přežití. (Největší vliv na dobu přežití má klasifikace pTNM). Výslednou Kaplan-Meierovu křivku – křivku kumulativního přežití pro střední hodnoty vstupujících ovlivňujících veličin vidíme na grafu 2.

křivky) dle skupin pro statisticky významné veličiny vidíme na grafech 1a) až 1d).

Coxův regresní model

Pro následující Coxovu regresi s proporcionálním rizikem (Cox hazard ratio model) jsme použili tyto veličiny: **Infiltrace skléry** (infiltrace menší nebo rovna 1/3 vs. infiltrace větší jako 1/3), **Extrasklerální invaze** (ne, mikroskopické, makroskopické), **Buněčná cytologie dle Callendera** (A, B, C), **Mitotická aktivita** (nízká, zřetelná, není patrná), **pTNM** (T2, T3+T4), **Velikost tumoru** (střední, velký) a **Porušení Bruchovy membrány** (porušena, není porušena).

Coxův regresní model slouží k určení, která ze vstupních nezávislých veličin nejvíce koreluje s časem přežití, resp. úmrtí.

Výsledky regresní analýzy jsou v tabulce 3.

DISKUSE

Dosud publikované výsledky sledování mortality v pětiletém období u pacientů s uveálním melanomem, kteří podstoupili enukleaci, se pohybují od 16–53 %, jako nejsilnější prediktor bývá uváděna velikost tumoru.

Velikost tumoru v současné době patří mezi nejsilnější prediktory. Stanovujeme prominenci a největší průměr báze tumoru. Na základě velikosti klasifikujeme tumory na malé, střední, velké a extrémně velké. Stanovení velikosti tumoru je indikátorem k výběru vhodné terapie.

Studie publikované v 80. letech zabývající se mortalitou do 5 let po enukleaci udávají u malých tumorů mortalitu v 16 %, u středně velkých tumorů mortalitu 32 %, u velkých tumorů mortalitu do 5 let až 53 %. Velikost tumoru je také jedním z nejpodstatnějších vstupních údajů pro stanovení TNM klasifikace i pTNM klasifikace.

Cytologická typizace nádorů dle Callendera je stále jedním z nejvýznamnějších morfologických rysů korelujících s dlouhodobou prognózou u pacientů s uveálním melanomem. Prognosticky nejpříznivějším typem uveálních melanomů je vřetenobuněčný typ A, následuje vřetenobuněčný typ B, smíšený typ a nejzávažnější prognózu má epiteloidní typ. U smíšeného typu prognóza kolísá podle poměru vřetenobuněčné a epiteloidní komponenty, při převaze epiteloidní je prognóza závažnější a blíží se k prognóze epiteloidního typu.

Uveální melanomy jsou nádory, které i přes svůj nepochybný maligní charakter a potenciál většinou nemívají v histologickém vyšetření příliš výraznou mitotickou aktivitu a o diagnóze uveálního melanomu a jeho maligním potenciálu není třeba pochybovat dokonce ani v případech, kdy v histologických řezech nepozorujeme mitotické figury, tedy aktuálně v době enukleace bulbu probíhající mitózy. Na druhé straně ovšem případná pozorovatelná mitotická aktivita v nádoru nepochybně souvisí i s úrovní jeho maligního potenciálu a vyšší mitotická aktivita v nádoru je při jeho bi-optickém vyšetření nepochybně i jednou ze známek jeho horší prognostické předpovědi.

Míra produkce pigmentu, a tedy pigmentace nádoru bývá sice někdy nepřímo spojována s mírou jeho diferenciací, a tím i potažmo s úrovní jeho maligního potenciálu, většina autorů ale nenachází signifikantní korelaci mezi prognózou a intenzitou pigmentace nádoru.

Přítomnost pigmentace v uveálním tumoru podrobně zkoumal již Callender, později Wilder a Paul stanovili domněnku, že zvýšená přítomnost pigmentace u nádoru odpovídá zvýšenému riziku mortality. McLean však na podkladě multivarietní analýzy shledal přítomnost pigmentace jako slabý prediktor.

Lokalizace nádoru v bulbu je dalším významným údajem, který má svůj význam i v odhadu prognózy. Většina uveál-

ních melanomů je lokalizovaná v cévnatce, menší část v řasnatém tělísku, nejméně melanomů se vyskytuje v duhovce. Prognosticky závažnějšími lokalizacemi z hlediska možného extraokulárního šíření nádoru i z hlediska včasnosti jeho diagnózy je lokalizace nádoru v řasnatém tělísku či v přilehlé ventrální polovině cévnatky (odkud může prorůst i do řasnatého tělíška), dále lokalizace v oblasti zadního pólu. Obě dvě tyto oblasti jsou bohaté na sklerální emisária, kterými může dojít k extraokulární progresi nádoru.

Známky lokální invaze představují nálezy prorůstání nádoru některými okolními anatomickými strukturami bulbu. Patří sem porušení Bruchovy membrány, invaze tumorózních buněk do sítnice a sklivcového prostoru. Invaze nádoru do sklerálních emisarií či do lumina vortikózní vény je nejjednodušší cestou pro extraokulární šíření.

Invaze nádoru lokalizovaného v oblasti předního segmentu do struktury komorového úhlu (trámčiny, Schlemmova kanálu nebo i kolektorových vén), může způsobit i sekundární glaukom, který je i současnou verzí TNM klasifikace považován u melanomů duhovky za jeden z významných indikátorů pro staging. V obou případech – jak průniku nádoru do lumina vortikózní vény, tak i do drenážních struktur komorového úhlu – vlastně nádor touto lokální progresí proniká už významně i do krevní cirkulace.

Extraokulární progresi nádoru má nejzávažnější prognózu. Je to progresi, při které proniká nádor sklérou skrz celou její tloušťku až na zevní povrch bulbu. Zde může nádor vytvořit extrasklerální ložisko (viditelné pak i makroskopicky) – pak se jedná o progresi makroskopickou, eventuálně zastihneme tuto progresi ještě bez vytvořeného extrasklerálního ložiska – pak se jedná o progresi mikroskopickou.

V posledních letech se zkoumají další morfologické detaily, které by mohly mít také význam pro odhad prognózy přežívání pacientů, patří mezi ně například sledování utváření cévní sítě v nádorové tkáni.

Hustší cévní síť v nádorové tkáni s tendencí k vytváření až smyčkovitých formací byla některými autory považována za známku prognosticky nepříznivou. Přímochará korelace mezi tímto faktorem a mortalitou pacienta však nebyla v opakovaných studiích prokázána. Určitá korelace byla některými autory pozorována, pokud tento faktor byl zahrnut do složité matematické multifaktoriální analýzy. Méně častý výskyt tohoto fenoménu a nutnost zlepšení vizualizace cévní sítě v nádoru speciálními metodami však praktickou použitelnost tohoto znaku ještě dále značně problematizují.

ZÁVĚR

Při hodnocení pětiletého období přežívání pacientů s uveálním melanomem jsme v našem souboru zaznamenali mortalitu v souvislosti s uveálním melanomem ve 35,3 %.

Statistická analýza přežití (Kaplan-Meierova analýza) u našeho souboru ukázala, že na délku přežití mají významný vliv tyto sledované prognostické faktory: **pTNM** ($p = 0,00032$), **velikost tumoru** ($p = 0,01603$), **mitotická aktivita** ($p = 0,02889$) a **porušení Bruchovy membrány** ($p = 0,1446$).

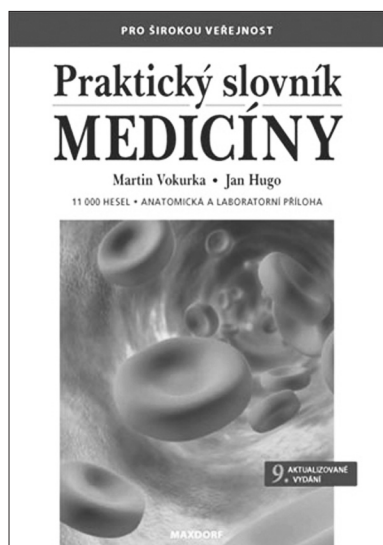
Coxova regresní analýza slouží k určení, která ze vstupních nezávislých veličin nejvíce koreluje s časem přežití, resp. úmrtí. V našem souboru nejsilnější korelaci s dobou přežití měla klasifikace **pTNM**.

I když náš soubor čítá 51 pacientů, v otázce korelace mezi mikroskopickými typy nádoru dle Callendera a prognózou přežívání pacientů se patrně projevila pro statistickou analýzu stále ještě ne zcela dostačující reprezentativnost souboru. Určitá míra korelace byla i zde prokázána ($p = 0,3299$), ale ve srovnání s ostatními prediktory v našem souboru je tato korelace přece jen slabší, než by bylo možno podle literárních údajů očekávat.

LITERATURA

1. **Avery, R.B., Diener-West, M., Reynolds, S.M.:** Histopathologic Characteristics of Uveal Melanoma in Eyes Enucleated After Iodine 125 Brachytherapy in the Collaborative Ocular Melanoma Study. Arch Ophthalmol., 126, 2008; 2: 207-212
2. **Baráková, D.:** Nitrooční tumory. Grada Publishing, Praha 2002, s. 152
3. **Coleman, K., Baak, J.A., Van Diest, P.:** Prognostic factors following enucleation of 111 uveal melanomas. Br J Ophthalmol., 77, 1993: 688-692
4. Collaborative Ocular Melanoma Study Group: Histopathologic Characteristics of Uveal melanomas in Eyes Enucleated From the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS Report No 6. Am J Ophthalmol., 125, 1998: 745-766
5. **Isager, P., Ehlers, N.:** Overgaard J. Prognostic factors for survival after enucleation for choroidal and ciliary body melanomas. Acta Ophthalmol Scand., 82, 2004: 517-525
6. **Souček, P.:** Nitrooční nádory. In Kuchynka, P. a kol.: Oční lékařství. Grada Publishing, Praha 2007, s.479-500
7. **Seddon, J.M., Albert, D.M., Lavin, P.T., et al.:** A prognostic factor study of disease-free interval and survival following enucleation for uveal melanoma. Arch Ophthalmol., 101, 1983: 1894-1899
8. **Sobin, L.H., Wittekind, C. (ed.):** TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 6. vydání 2002, česká verze 2004. A John Willey and Sons, Inc., New York 2002, česká verze Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR 2004, str.181-3
9. **Šach, J., Křepelková, J.:** Prognosticky významné rysy uveálního melanomu v histopatologickém vyšetření. Čs.Oftal., 48, 1992; 6: 412-418
10. **Šach, J.:** Histopatologie. In Kuchynka, P., a kol.: Oční lékařství. Grada Publishing, Praha 2007, s.61-97
11. **Virgili, G., Gatta, G., Cicollalo, L.:** Incidence of Uveal Melanoma in Europe. Ophthalmology, 114, 2007: 2309-2315

MUDr. Magdalena Vokrojová
Oftalmologická klinika 3. LF a FNKV
Šrobárova 50
100 34 Praha 10
e-mail: redinova@fnkv.cz



PRAKTICKÝ SLOVNÍK MEDICÍNY (9. VYDÁNÍ)

Martin Vokurka, Jan Hugo a kol.

Deváté rozšířené vydání úspěšného lékařského výkladového slovníku pro širokou veřejnost obsahuje více než 11.000 hesel a rozsáhlou přílohu normálních laboratorních hodnot. Srozumitelný a přehledný výklad doplněný příklady a ilustracemi umožňuje porozumět tomu, co lékař píše a říká, tj. lékařským zprávám, nálezům apod. Čtenář také získá jistotu, jak odborné pojmy vyslovit a jak je používat. K proniknutí do jazyka medicíny dále přispívá přehled a výklad lékařských zkratk a vysvětlení slangových výrazů užívaných zdravotníky.

Hesla zahrnují orgány lidského těla, jejich funkce a poruchy, popis několika set nemocí a syndromů, jejich příznaků, lékařských vyšetření a různých způsobů léčby, přibližně 1500 hesel se vztahuje k lékům. Pozornost je věnována zvláště nemocem srdce a cév (infarkt myokardu, angina pectoris, vysoký krevní tlak), zhoubným nemocem (nádory, leukemie), cukrovce, nemocem žláz s vnitřní sekrecí, kožním nemocem, ženským nemocem, duševním chorobám (včetně různých závislostí) či poruchám v oblasti sexuality. Významnou oblastí je těhotenství

a porod, velký počet hesel se týká vrozených nemocí a poruch. Poučné a zajímavé bývá také vysvětlení původu slov (etymologie), kterým jsou mnohá hesla doplněna.

Obliba slovníku, o níž svědčí 70.000 dosud prodaných výtisků v předchozích osmi postupně rozšiřovaných vydáních, se nesnížila ani poté, co nakladatelství Maxdorf vydalo v roce 2002 Velký lékařský slovník určený lékařům (36.000 hesel).

Vydalo nakladatelství Maxdorf v roce 2008, 520 str., cena 595 Kč, formát A5, váz., edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-159-2.

Objednávky můžete posílat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.