

**КЛАССИФИКАЦИЯ МЕЛАНОМ СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ**

(Седьмое издание, 2010 год)

**ПРЕДИСЛОВИЕ**

В конце 2009 года опубликовано седьмое издание *Руководства по стадиям рака* человека на 648 страницах большого формата. Оно создано на базе существенно переработанного Американским Объединенным Комитетом по Раку (American Joint Committee on Cancer {AJCC}) и Международным Противораковым Союзом (L'Union Internationale Contre le Cancer {UICC}) шестого издания (2002 год) классификации опухолей человека по системе TNM. Книга содержит 13 глав. Из них первая глава — «Основная информация об исходах заболевания» (General Information on Cancer-Staging and End-Results Reporting) — содержит детально изложенные разделы «Цели и Принципы Определения Стадий Рака» и «Анализ выживаемости при раке». В 13 главе представлен список из сотен фамилий ученых, работавших над классификацией. Десятая глава содержит восемь подразделов (48–55) классификации опухолей глаза и его придатков по системе TNM:

- 48. Рак век;
- 49. Рак конъюнктивы;
- 50. Меланома конъюнктивы;
- 51. Меланома сосудистой оболочки;
- 52. Ретинобластома;
- 53. Рак слезной железы;
- 54. Саркома орбиты;
- 55. Лимфома придатков глаза.

Последняя TNM классификация лимфом представлена впервые.

Как в пояснениях к классификации, так и во многих откликах о ней, обращается внимание на необходимость адаптации к новой терминологии при сообщениях о стадии. Так, размеры увеальной меланомы (УМ) по данной классификации определяют не стадию, а **категории** опухолей, которые, в сочетании с анатомической протяженностью и степенью экстензии опухоли, лежат в основе **17 стадий**. Последние, разделенные по прогнозу, формируют **группы стадий**. IV группа стадий УМ определяется присутствием отдаленного метастаза **независимо** от категории опухоли, а признак экстрасклеральной экстензии входит в характеристику с I по IV стадию.

Над классификацией работали десятки ведущих клиницистов и патоморфологов разных стран (США, Канада, Англия, Германия, Франция, Австрия, Швеция, Финляндия, Нидерланды и др), но как отмечает Редакционный Совет: «Работа AJCC

выполнена благодаря усилиям сотен узкоспециализированных добровольцев и, возможно, тысяч преданных работников здравоохранения, включая врачей, медсестер, исследователей популяций, статистиков, регистраторов рака, обслуживающего штата и других. Эти добровольцы, представляя все соответствующие дисциплины, были организованы в команды по заболеваниям под председательством ведущих клиницистов. Команды создавали рекомендации для изменения в системе стадий, основанные на доступной доказанности и согласии экспертов. Поддержка этих команд — звено опытных статистиков, которые обеспечивали критическую помощь в оценке существующих данных и в анализе новых данных, когда они были доступны».

Некоторые главы *Руководства*, касающиеся офтальмоонкологии, комментируются в трех различных статьях, опубликованных в объединенном выпуске *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* и *Archives of Ophthalmology*.

В настоящее время ведущие офтальмологические журналы *Archives of Ophthalmology*, *American Journal of Ophthalmology*, *British Journal of Ophthalmology*, *Ophthalmology* и *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery* добавили в инструкции для авторов пункт о необходимости использования этой классификации в представляемых для публикации работах.

Текст данного сообщения о классификации УМ по системе TNM является компиляцией ряда разделов опубликованного седьмого издания *Руководства по стадиям рака*.

Публикация перевода классификации в ОЖ согласована с директором The New York Eye Cancer Center, господином Paul T. Finger, MD, FACS, руководителем Целевой Офтальмоонкологической Группы, работавшей над этой классификацией. Дополнительную информацию о классификации можно получить по электронным адресам, приведенным в тексте публикации.

*Проф. А. С. Буйко*

**ЦЕЛИ И ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ**

Основная цель: дать представление о состоянии опухоли при первичном осмотре, обеспечить пациентам и их врачам эталонный **тест** для определения прогноза, степени вероятности излечить опухоль, а также лучшего лечебного подхода в конкретных случаях.

Правильное определение стадии необходимо для оценки результатов лечения в клинических исследованиях, облегчения обмена и сравнения информации, полученной в этих исследованиях. На национальном и международном уровне соглашение по классификации опухолей обеспечивает ясный, без двусмысленности, обмен научным и клиническим опытом.

В мире используются несколько систем стадий опухоли. Наиболее используемая в клинической практике — система стадий TNM, поддержанная совместно UICC и AJCC. Система TNM классифицирует опухоли по размерам и протяженности первичной опухоли (T), степени вовлечения регионарных лимфоузлов (N) и присутствию или отсутствию отдаленного метастаза (M) с добавлением в последние годы тщательно отобранных неанатомических прогностических факторов.

С появлением новых клинических данных, улучшенного понимания биологии опухолей и факторов, определяющих прогноз, UICC и AJCC периодически изменяют систему TNM. Пересмотр — единственный метод, который делает систему TNM клинически наиболее полезной системой стадий и объясняет ее использование во всем мире. Цикл пересмотра TNM стадий 6–8 лет. Предыдущее, шестое издание, использовалось для случаев, диагностированных на 1 января 2003 и далее.

Пересмотр шестого издания осуществлялся в течение четырех лет Целевой офтальмоонкологической группой из 45 специалистов по опухолям глаза из 10 стран (включая 3 официальных представителей UICC). Использовались данные научных работ, выполненных с соблюдением принципов доказательной медицины. Настоящее, седьмое издание, предназначено для опухолей, диагностированных на 1 января 2010 и последующие годы.

При пересмотре классификации принимались во внимание следующие издания:

- *Классификация опухолей Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), Патология и Генетика*. С 1958 года ВОЗ предложила программу, обеспечивающую интернационально принятые критерии для гистологической классификации опухолей. Новое издание — серия из десяти томов, которые содержат определения, описания и иллюстрации типов опухолей и относящейся к ним **спецификации**. (WHO: **World Health Organization Classification of Tumours. Various editions. Lyon, France: IARC Press, 2000–2008**).

- *Международная Классификация Онкологических заболеваний от ВОЗ (ICD-0), 3-е издание*. ICD-0 — числовая спецификация и кодирующая система топографии и морфологии (WHO: **ICD-O-3 International Classification of Diseases for Oncology. 3rd ed. Geneva: WHO, 2000**).

- *Систематизированная Медицинская Спецификация (SNOMED)*. Опубликованная Коллед-

жем Американских Патологов (College of American Pathologists {CAP}), SNOMED обеспечивает системы классификации опухоли, совместимые с системой ICD-O (<http://snomed.org>).

- *Система Совместных Стадий по совокупности данных (Collaborative Stage Data Collection System)*. Эта система сбора данных для стадий рака была разработана при сотрудничестве AJCC и других привлеченных известных организаций. Первичные данные зарегистрированы по размеру и протяженности первичной опухоли, статусу лимфоузлов, присутствию отдаленного метастаза и некоторых факторов, определенных локализациями ("site-specific factors"). Эти данные используются для получения стадии TNM и Заключительной Стадии (<http://www.cancerstaging.org/cstage/index.html>).

- *Протоколы Рака по CAP*. CAP издает стандарты сообщений о патологии по препаратам для всех типов рака и видов резекции опухоли. Они определяют элементы, необходимые для сообщения патолога о степени и особенностях препарата опухоли. Эти элементы координированы с *Системой Совместных Стадий по совокупности данных*, обеспечивая прямое сообщение элементов патологии регистраторам опухоли (<http://www.cap.org>).

- Биоинформационная Сеть о Раке (Cancer Bioinformatics Grid, caBIG), разработанная Американским Национальным Институтом Рака (National Cancer Institute of the USA) для стандартизации элементов данных и интеграции их в информационные отчеты о клинических исследованиях и толковании биологических препаратов (<http://cabig.cancer.gov>).

- *Атлас Патологии Опухолей*. Всестороннее и на доступном английском языке резюме макроскопических и микроскопических характеристик опухолей и их поведения имеется в многотомном *Атласе Патологии Опухолей*, изданном Институтом Патологии Вооруженных сил в Вашингтоне. Атлас периодически пересматривается и используется как основная рекомендация патологам всего мира (*Atlas of Tumor Pathology, 3rd edition series. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1991–2002*).

- *Критерии Радиологической Точности Американского Колледжа Радиологии*. Американский Колледж Радиологии (ACR) поддерживает руководящие принципы и критерии использования данных радиографии опухоли и процедур радиологических вмешательств по многим аспектам помощи при опухоли. Они включают степень тестирования по данным радиографии опухоли, которая рекомендуется для диагностической оценки протяженности первичной опухоли, лимфоузлов и отдаленных метастазов при многих типах рака. Критерии точности ACR обновляются регулярно (<http://www.acr.org/ac>).

- *Практические Руководящие принципы Национальной Комплексной Сети Рака (NCCN)*. NCCN

обеспечивают практические руководящие принципы для большинства типов опухолей. Они обновляются, по крайней мере, ежегодно и включают рекомендации для диагностической оценки и данных радио- и УЗИ-графии первичной опухоли и скрининга метастазов для каждого типа рака, что может быть полезным руководством для стадий (<http://www.nccn.org>).

При создании 7-го издания системы TNM основные задачи Целевой офтальмоонкологической группы состояли в обеспечении доказанности результатов пересмотра 6-го издания, практической и краткости новой системы TNM, позволяющих клиницистам общаться и сообщать о результатах лечения рака однородным, репродуктивным и эффективным способом. Настоящая классификация должна облегчить формирование клинических решений относительно будущих исследований в области стратегий лечения рака. Используемый язык формулировки стадий опухолей вынужден и сложился в процессе работы специалистов разных стран. Его использование позволит сравнивать результаты лечения опухолей по эквивалентным показателям.

### ВВЕДЕНИЕ

Стадии УМ исторически определяются исключительно ее протяженностью и, прежде всего, базируются на анатомических особенностях. Однако увеличивающееся число изученных неанатомических данных о природе рака обеспечивает критическую прогностическую информацию о ценности специфического лечения. Среди таких известных факторов, определяющих результаты лечения больного и/или ответ на терапию — клиническая и патанатомическая протяженность болезни, продолжительность заболевания, пол, возраст и статус здоровья пациента, тип и размеры опухоли, и ее специфические биологические свойства. Поскольку большинство этих факторов полностью признано, необходимо, с учетом анатомической структуры стадий, разрабатывать способы их включения в прогностические системы, определяющие характер ведения пациента.

### АНАТОМИЯ

**Первичное расположение.** Сосудистая оболочка (уvealный тракт) очень васкуляризованная структура, которая включает кровеносные сосуды и промежуточную строму. Строма содержит варьирующее число меланоцитов, происходящих из нервного гребня, из которого, как полагают, возникают УМ. Поскольку лимфатические каналы в пределах глаза и орбиты отсутствуют, УМ метастазируют почти исключительно гематогенно в печень и другие висцеральные органы. В редких случаях УМ мета-

стазируют в регионарные лимфоузлы после экстраокулярного прорастания и инвазии лимфатических сосудов конъюнктивы или придатков. Большинство УМ имеют медленный рост, так что клинически метастаз может появиться через десятилетия после успешного лечения первичной опухоли.

УМ возникают обычно в сосудистой оболочке, реже в цилиарном теле, и наименее часто в радужной оболочке. Они прорастают обычно через мембрану Бруха в субретинальное пространство, сетчатку и стекловидное тело, реже через склеру в орбиту и конъюнктиву, и редко в зрительный нерв.

Размер УМ и присутствие экстрасклерального роста сильно связаны с риском развития метастаза. Степень риска последнего также зависит от локализации УМ в сосудистом тракте. Опухоли, ограниченные радужной оболочкой, имеют самый благоприятный прогноз, за ними следуют ограниченные сосудистой оболочкой, а при вовлечении цилиарного тела прогноз наименее благоприятный. Размер и локализация УМ взаимосвязаны: меланомы радужной оболочки чаще всего маленькие, а распространяющиеся на цилиарное тело — чаще большие.

Хотя размер наибольшего диаметра основания опухоли считается общепринятым ведущим прогностическим признаком, толщина опухоли — независимый клинический прогностический фактор, даже в случаях вовлечения цилиарного тела и экстрасклерального роста.

Большое рандомизированное Совместное Изучение УМ (COMS) показало, что клинический диагноз УМ среднего и большого размера точен в 99 % случаев.

До настоящего времени клинически очень сложно различить невус и маленькую УМ. Клинические данные — толщина опухоли более 2 мм, присутствие субретинальной жидкости, симптомы нарушения зрения, оранжевый пигмент опухоли и край ее, касающийся диска зрительного нерва — чаще связываются с ростом, чем со стационарными меланоцитарными опухолями, и помогают идентифицировать маленькие УМ. Дегенеративные друзы поверх маленькой меланоцитарной опухоли предполагают медленный рост или его отсутствие, таким образом, помогая определить невус. При маленьких увеальных меланоцитарных поражениях часто наблюдают за ростом до клинического распознавания их, как УМ.

Пигментированные опухоли радужной оболочки с неоваскуляризацией, размером > 3 часов, высотой более 1 мм, связанные с секторальной катарактой, дисперсией меланоцитарных клеток опухоли, вторичной глаукомой и экстрасклеральной экстензией, более вероятно, окажутся меланомами радужной оболочки, чем доброкачественной меланоцитарной пролиферацией.

**Региональные лимфоузлы.** Эта категория применяется только к УМ с экстрасклеральным ростом и инвазией в конъюнктиву. Регионарная лимфаденэктомия обычно включает шесть или больше лимфоузлов. Регионарные лимфоузлы следующие: предушные, нижнечелюстные, шейные.

**Расположение метастазов.** Увеальные меланомы могут метастазировать гематогенно к различным висцеральным органам. Печень является самым частым участком метастаза (более 90 % пациентов), и часто единственным участком, где он клинически обнаруживается. Становится общепринятым проводить исследование печени пациентов один — два раза ежегодно (например, ультразвук, аксиальная компьютерная томография (АКТ) или ядерный магнитный резонанс {ЯМР}). Редко метастазы поражают легкое, подкожные ткани, кость и мозг, которые обычно вовлекаются позднее в ходе диссеминации.

### ПРАВИЛА КЛАССИФИКАЦИИ

**Клинические стадии.** До издания в 1997 году системы стадий УМ все опухоли с экстраокулярным ростом, независимо от локализации, определялись как опухоли стадии Т4.

В издании 2003 года категории Т1 и Т2 уже включали меланомы с экстраокулярным ростом, но опухоли, которые соответствовали размеру Т3, были определены как Т4, если они имели экстраокулярный рост. Но в этом издании не делалось никакого различия между меланомами, ограниченными сосудистой оболочкой и с вовлечением цилиарного тела.

Для настоящего издания классификации категории Т были получены опытным путем из объединенной базы данных более чем 7000 пациентов с УМ. Вторичные критерии для Т стадий — **анатомическая протяженность опухоли, связь с вовлечением цилиарного тела и экстраокулярных тканей — два преобладающих и независимых фактора прогноза УМ** в дополнение к размеру опухоли, идентифицированные и в мировой литературе, и в наборе данных, использованных для моделирования Т категорий. Поскольку определение категорий Т по наибольшему диаметру основания и толщине опухоли с помощью алгебраического формата приводило к включению в каждую Т категорию опухолей, которые заметно отличались по прогнозу, границы всех **категорий** в данном *Руководстве* определены в табличном формате (рис. 1, см. цв. вкладку).

Десятилетние показатели выживаемости для четырех категорий размеров Т1-Т4 были 90 %, 78 %, 58 %, и 40 %, соответственно, по данным 7585 пациентов с УМ.

Из-за недоступности достаточного количества эмпирических данных по меланомам радужной оболочки существенных изменений в их Т катего-

рии не было внесено. Стадия Т4 была подразделена аналогично подкатегориями меланом цилиарного тела и сосудистой оболочки согласно размеру экстрасклерального роста (рис. 3, см. цв. вкладку).

Оценка опухоли основывается на клиническом обследовании, включая исследование на щелевой лампе, прямую и обратную офтальмоскопию и ультразвук. Дополнительные методы, типа высокочастотного ультразвука, ультразвуковой биомикроскопии, фотографии глазного дна, ангиографии, positron emission tomography (PET) или ЯМР могут увеличить точность оценки, особенно в нетипичных случаях.

Системный метастаз обнаруживается только у 1–4 % пациентов на момент диагноза внутриглазной опухоли. В дополнение к соматическому обследованию рекомендуется исключить метастаз в печень и легкие с помощью УЗИ и рентгенографии, а также первичную опухоль в другом месте. Некоторые центры используют полное исследование тела с помощью PET или АКТ в начальной стадии и для наблюдения (пациенты с высоким риском). Тесты ферментов печени могут быть полезными для исключения диффузных метастазов печени.

Обозначение М1 разделено на три подкатегории, основанные на наибольшем диаметре наибольшего метастаза — мера, которая, как было показано, строго коррелирует с выживаемостью после диагноза метастаза. Разделение было основано на объединенном наборе данных более чем 200 пациентов с метастатической УМ. Медианы выживаемости для подкатегорий от М1а до М1с были 17 месяцев, 9 месяцев и 4.5 месяца, соответственно, среди 239 пациентов с УМ (рис. 2, см. цв. вкладку).

Поскольку выделение стадий метастатической УМ продолжает осуществляться и зависит от нескольких факторов дополнительно к диаметру наибольшего метастаза — например, уровня ферментов печени и статуса ее функций — каких либо подстадий пока не предлагается.

Стадии I-III ограничены больными УМ, не имеющими никаких признаков метастазов как в регионарных, так и в отдаленных участках, на основании клинико-инструментальных данных обследования. IV стадия касается только больных УМ, имеющих клинически или радиологически доказанный регионарный или системный метастаз. Из-за редкости метастазов в регионарные лимфоузлы, контрольная биопсия их не практикуется (рис. 2, см. цв. вкладку).

**TNM Классификация стадий: клиническая, патологическая, рецидив, после лечения и аутопсия.** Стадия может быть определена на многих этапах лечения онкологического больного. Они включают "стадию до лечения" или "клиническую стадию" и стадию после операции или "патанатомическую стадию". Кроме того, стадия может быть указана:

– после системной или лучевой терапии (т.н. **неоадьювантная терапия**) перед операцией или первичным лечением без операции,

– на время рецидива и

– если определена после аутопсии.

**Клиническая стадия** (стадия перед лечением) определяется протяженностью опухоли при клиническом обследовании до резекции или инициации неоадьювантной терапии в пределах необходимого периода времени и обозначается приставкой «с». Спецификации клинических стадий — cT, cN, и cM, а также **анатомическая стадия/прогностические группы**, основанные на cTNM, называют **группами** клинических стадий. Клинические стадии включают информацию, полученную по данным симптомов, клинического, эндоскопического исследования; инструментального исследования опухоли, регионарных лимфоузлов и метастазов; биопсии первичной опухоли и хирургического вмешательства без резекции. Когда опухоль (T) классифицирована **только клинически** (cT), информация по данным биопсии регионарных лимфоузлов может быть включена в клиническую стадию лимфоузлов (cN).

**Патанатомическая стадия** определяется теми же диагностическими исследованиями, используемыми для клинической стадии, с добавлением данных, полученных при резекции и гистологическом исследовании удаленных тканей. Это даст значимую дополнительную прогностическую информацию, которая более точна тем, что может отличаться от клинической перед лечением. Протяженность опухоли по патанатомическим данным или патанатомическая стадия обозначается, как pT, pN и pM.

**Стадия после лечения** (yTNM) документирует протяженность опухоли больных, у которых первый курс терапии включает системное или лучевое лечение до резекции или когда системная терапия или облучение — первичное лечение без резекции. Так называемая **неоадьювантная терапия** все шире используется при многих опухолях, в том числе и в офтальмоонкологии. Стадия после лечения может быть зарегистрирована и клинически, и патанатомически, что зависит от источника информации после лечения. Опухоли классифицируются с использованием тех же самых T, N, и M и идентифицируются, как после лечения, приставкой "ус" или "ур" (усT, усN, усTNM; урT, урN, урTNM). Оценка ответа на терапию и/или экстензии рака после терапии может быть прогностической. Она также используется для решения вопроса о дальнейшем лечении.

**При сравнении популяций или клинических исследований следует соблюдать осторожность, чтобы не определить стадию после неоадьювантной терапии, как первичную стадию. Это может привести к ошибочным выводам.**

Созданы две других классификации стадий, хотя полей данных, резервированных для этих стадий, в большинстве систем регистрации рака нет. **Первая** — классификация "*Повторное лечение*" (rTNM). Она используется, поскольку информация, собираемая по терапевтическим процедурам и клинической протяженности опухоли, может быть прогностической для пациентов с рецидивом рака после интервала без болезни. Ясно, что проявление рецидива опухоли руководит принципами терапии и это должно быть зарегистрировано в медицинском отчете, используя классификацию TNM. Важно понять, что rTNM классификация не изменяет первоначальную клиническую или патанатомическую стадию случая. **Вторая** — классификация "*Вскрытие трупа*" (aTNM), используется для стадий случаев рака, не идентифицированных в течение жизни и выявленных только посмертно.

**Группировки TNM.** В целях табулирования и анализа результатов наблюдения пациентов с одинаковым прогнозом T, N, и M группируют в так называемые *анатомическая стадия/прогностические группы*, обычно называемые как **группы стадий**. Группы классифицируются римскими цифрами от I до IV с увеличивающейся серьезностью болезни. Стадия I обычно обозначает маленькие или без глубокой инвазии опухоли с неизменными лимфоузлами; стадии II и III определяют случаи с увеличенной опухолью или с увеличением лимфоузлов, и стадия IV идентифицирует опухоли с отдаленным метастазом (M1) при диагнозе (рис. 4).

Десятилетние показатели выживаемости для семи групп стадий I, IА-В, IIA-C, и IV были: 88 %, 80 %, 68 %, 45 %, 26 %, 21 %, и 0 %, соответственно, среди 5470 больных УМ с учетом данных относительно вовлечения цилиарного тела и экстраокулярного роста в дополнение к размерам опухоли.

**Термин стадия 0 используется, чтобы обозначить карциному in situ без метастатического потенциала. Стадия 0 почти всегда определяется патанатомическим исследованием.**

Первичные TNM группировки являются исключительно клиническими или патанатомическими. Однако в клинической медицине часто целесообразно объединить клиническую и патанатомическую T, N, и M. информацию, чтобы определить смешанную группу стадий для планирования лечения. Смешанная стадия, комбинирующая клиническую и патанатомическую информацию, иногда упоминается как *рабочая стадия*. Однако чисто клиническая и патанатомическая стадия все еще определяются в сравнительных целях. Если есть патанатомическое свидетельство метастаза (pM1), оно может использоваться с клинической T и N информацией, чтобы определить как клинически, так и патанатомически IV стадию.

АНАТОМИЧЕСКИЕ СТАДИИ • ГРУППИРОВКА ПО ПРОГНОЗУ							
Клинические				Патологические			
ГРУППА	T	N	M	ГРУППА	T	N	M
<input type="checkbox"/> I	T1a	N0	M0	<input type="checkbox"/> I	T1a	N0	M0
<input type="checkbox"/> IIA	T1b-d	N0	M0	<input type="checkbox"/> IIA	T1b-d	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
<input type="checkbox"/> IIB	T2b	N0	M0	<input type="checkbox"/> IIB	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
<input type="checkbox"/> IIIA	T2c-d	N0	M0	<input type="checkbox"/> IIIA	T2c-d	N0	M0
	T3b-c	N0	M0		T3b-c	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
<input type="checkbox"/> IIIB	T3d	N0	M0	<input type="checkbox"/> IIIB	T3d	N0	M0
	T4b-c	N0	M0		T4b-c	N0	M0
<input type="checkbox"/> IIIC	T4d-e	N0	M0	<input type="checkbox"/> IIIC	T4d-e	N0	M0
<input type="checkbox"/> IV	Любая T	N1	M0	<input type="checkbox"/> IV	Любая T	N1	M0
	Любая T	Любая N	M1a-c		Любая T	Любая N	M1a-c
<input type="checkbox"/> Стадия неизвестна				<input type="checkbox"/> Стадия неизвестна			
<p><b>ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ (Факторы, связанные с локализацией) НЕОБХОДИМЫ ДЛЯ СТАДИЙ:</b> Высота и наибольший диаметр опухоли <b>КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ:</b></p> <p>Размер толщины (высота) _____</p> <p>Хромосомные изменения _____</p> <p>Профиль экспрессии гена _____</p> <p>ЯМР/АКТ _____</p> <p>Конфокальная ангиография с индоцианин зеленым _____</p> <p>Митотический индекс по 40 высокоинформативным полям (HPF) _____</p> <p>Средний диаметр десяти наиболее широких ядрышек (MLN) _____</p> <p>Присутствие экстравазальных матричных структур _____</p> <p>Микроваскулярная плотность (MVD) _____</p> <p>Рецептор инсулиноподобного фактора 1 роста (IGF1-R) _____</p> <p>Инфильтрация опухоли лимфоцитами _____</p> <p>Инфильтрация опухоли макрофагами _____</p> <p>Класс I HLA экспрессия _____</p>				<p><b>Общие заметки:</b> Для идентификации особенных случаев по TNM или pTNM классификации, используются суффикс "m" и приставки "y", "r", и "a". Они не затрагивают группировку стадии, а указывают случаи, нуждающиеся в отдельном анализе. <b>Суффикс m</b> указывает присутствие множественных первичных опухолей в одном участке и заносится в круглых скобках: pT(m)NM. <b>Приставка y</b> указывает на случаи, классификация которых выполнена в течение или после начала мультимодальной терапии. cTNM или pTNM категории идентифицированные приставкой "y". ycTNM или yrTNM категоризируют экстензию опухоли, имеющуюся фактически на время этого обследования. Классификация "y" не является оценкой опухоли до мультимодальной терапии. <b>Приставка r</b> указывает на рецидив опухоли, образовавшийся после интервала без болезни, и идентифицирован приставкой "r": rTNM. <b>Приставка a</b> обозначает стадию, выявленную при вскрытии трупа: aTNM.</p>			
<p><b>Гистологическая категория (G) (также известны, как полные категории) Система оценки категории Категория</b></p> <p><input type="checkbox"/> система 2 категорий <input type="checkbox"/> Категория I или 1</p> <p><input type="checkbox"/> система 3 категорий <input type="checkbox"/> Категория II или 2</p> <p><input type="checkbox"/> система 4 категорий <input type="checkbox"/> Категория III или 3</p> <p><input type="checkbox"/> системы 2, 3, или 4 категорий не доступны <input type="checkbox"/> Категория IV или 4</p>							

Рис. 4. Форма регистрации групп стадий, предикторов прогноза и данных гистопатологических типов увеальной меланомы

Рекомендации для группировки в этом руководстве базируются, прежде всего, на анатомической информации. Анатомическая протяженность опухоли для некоторых ее локализаций дополняется селективными неанатомическими прогностическими факторами. Чтобы обозначить значение такого селективного использования неанатомических факторов и подчеркнуть важность анатомической информации, название **группировок** в этом

Руководстве было изменено на **"Анатомическая Стадия/Прогностические Группы"**.

**Регистрация стадии опухоли в медицинской документации.** Все классификации стадий и наиболее важные клинические и патанатомические T, N, и M группы стадий должны быть зарегистрированы в истории болезни. Клиническая стадия используется при определении первичного лечения (включая операцию, если она выполнена), а **когда операция —**

первое лечение, последующее системное или лучевое лечение основывается на патанатомической стадии. Регистрация клинической стадии также важна, потому что она может быть единственным общим знаменателем для УМ, лечившихся разными способами. Например, когда невозможно сравнение случаев при органосохраняющем лечении УМ, где получена только клиническая информация, с таковыми, где выполнена резекция. Поэтому клиническая стадия остается важным компонентом применения TNM системы стадий.

Существует много вариантов записи данных стадий в истории болезни. Они включают документацию первичных клинических оценок, сообщения об операции, резюме при выписке и отчеты о наблюдении. Кроме того, бумажная или электронная форма может быть полезной как для записи стадии в истории болезни, так и для облегчения передачи данных стадий при регистрации рака (рис. 2–5).

**Регистрация опухоли и объединенная система сбора данных о стадии.** Весь вышеперечисленный объем данных стадий, представленный в истории болезни или по форме врачебной отчетности, должен регистрироваться и анализироваться службами статистики.

С увеличивающейся сложностью стадий, необходимостью включения различных неанатомических факторов в алгоритмы стадий и координации сбора данных стадий на базе популяции регистра турмами больниц и центрами статистики, возникла потребность в улучшении стандартизации совокупности признаков, определяющих стадии.

Для решения всех этих задач службой контроля рака AJCC была разработана компьютерная программа — Объединенная Система совокупных данных о стадии (the Collaborative Stage Data Collection System {CS}).

Система CS хранит первичные данные во взаимодействующем формате и они могут экспортироваться для других целей. Подробная информация относительно системы CS доступна в <http://www.cancerstaging.org>.

**Патанатомическая стадия.** Для полной патанатомической характеристики стадии необходима резекция первичной опухоли иридэктомией, иридоциклэктомией, локальной резекцией или энуклеацией. Необходима также оценка протяженности опухоли по данным измерения пораженных структур в часах, размеров основания и толщины опухоли, а также состояния краев резекции. Можно также применять тонкоигольную аспирационную биопсию или использование витреотома в целях биопсии, но отрицательный результат не будет исключать возможность УМ из-за недостаточного забора или технической ошибки.

Подозрения на инвазию орбиты, вовлечение регионарного лимфоузла и системный метастаз

подтверждаются пункционной биопсией или резекцией.

УМ проявляют заметную цитологическую вариабельность. Спектр их клеточных типов расположен в пределах от веретенновидных клеток, набухших (plump) веретенновидных до эпителиоидных клеток. Многие опухоли содержат смесь этих клеток в разной пропорции. Веретенновидные имеют яйцевидные ядра и тенденцию к росту компактным связанным способом. Эпителиоидные клетки большие, более нерегулярно очерчены, плеоморфные клетки с обильной типично ацидофильной цитоплазмой. Их ядра и ядрышки большие и их рост менее когезивен, чем веретенновидных клеток. Нет согласия, относительно пропорции эпителиоидных клеток, которая классифицирует УМ как опухоль смешанного или эпителиоидного типа. Некоторые офтальмопатологи и в настоящее время отмечают присутствие или отсутствие эпителиоидных клеток и не классифицируют опухоли в смешанный или эпителиоидный типы.

В итоге, в 7 издании системы TNM классификации увеальных меланом представлена следующая трактовка гистопатологических типов этой опухоли:

— **веретенноклеточная меланома (больше 90 % веретенновидных клеток)**

— **меланома со смешанными клетками (>10 % эпителиоидных клеток и <90 % веретенновидных клеток)**

— **меланома с эпителиоидными клетками (больше 90 % эпителиоидных клеток).**

В формах для регистрации гистопатологического типа опухоли (рис. 5) представлены следующие их обозначения:

**ГИСТОЛОГИЧЕСКИЙ ТИП (G)\***

**GX** Тип не может быть оценен

**G1** Веретенноклеточная меланома

**G2** Меланома со смешанными клетками

**G3** Меланома с эпителиоидными клетками

*\*примечание:* из-за отсутствия общего соглашения относительно пропорции эпителиоидных клеток, классифицирующей опухоль как смешанного или эпителиоидного типа, некоторые офтальмопатологи в настоящее время объединяют 2 и 3 типы (обнаружены не веретенновидные, эпителиоидные клетки) и противопоставляют их 1 типу (обнаружены веретенновидные, не эпителиоидные клетки).

Кроме того, в этой же форме предусмотрено сообщение об используемой системе градации гистопатологических типов увеальной меланомы (рис. 6).

Моносомы 3 и определенные отклонения в хромосомах 6 и 8 были последовательно связаны с метастатической смертью при меланоме сосудистой оболочки и цилиарного тела. Единственный сильный предиктор прогноза — потеря гетерозиготности, обнаруживаемой в хромосоме 3; из-за возможности изохромосомизма, некоторые из пациентов

<p><b>ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДЕСКРИПТОРЫ</b>  <b>Инвазия в лимфатические сосуды (Л) и вены (В)</b> были объединены в лимфо-васкулярную инвазию (ЛВИ) для накопления в регистратурах рака. Используется система Колледжа Американских Патологов (CAP) как первичный источник. Могут использоваться другие источники при отсутствии Системы. Приоритет дается положительным результатам.</p> <p><input type="checkbox"/> Лимфо-васкулярная инвазия не присутствует (отсутствует) / не определяется  <input type="checkbox"/> Лимфо-васкулярная инвазия присутствует / идентифицируется  <input type="checkbox"/> НЕ пригодна  <input type="checkbox"/> Неизвестно/Неопределенная</p> <p><b>Остаточная опухоль (ОО)</b> отсутствие или присутствие остаточной опухоли после лечения. В некоторых случаях при хирургическом лечении и/или с неоадьювантной терапией остаточная опухоль будет в первичном участке после лечения из-за неполной резекции или локальной и региональной болезни, которая простирается за пределы возможности резекции.</p> <p><input type="checkbox"/> RX Присутствие остаточной опухоли не может быть оценено  <input type="checkbox"/> R0 Остаточной опухоли нет  <input type="checkbox"/> R1 Микроскопически остаточная опухоль  <input type="checkbox"/> R2 Макроскопически остаточная опухоль</p>	<p><b>Общие примечания (продолжение):</b>  <b>хирургические края</b> - поле данных, заполняющееся регистраторами, описывающими хирургические края препарата, иссеченного в первичном участке только как представлено в отчете патолога. <b>Неоадьювантное лечение</b> - лучевая терапия или системная терапия (состоящая из химиотерапии, гормональной терапии, или иммунотерапии), назначенная до радикальной операции. Если операция не выполнена, назначенную терапию далее не называют неоадьювантной терапией.</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Клиническая стадия, использованная при планировании лечения (опишите):

\_\_\_\_\_

Национальные инструкции, использованные при планировании лечения:  NCCN  Другие (опишите):

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Подпись врача

Дата

Рис. 5. Форма регистрации дополнительных данных к оценке стадий увеальной меланомы

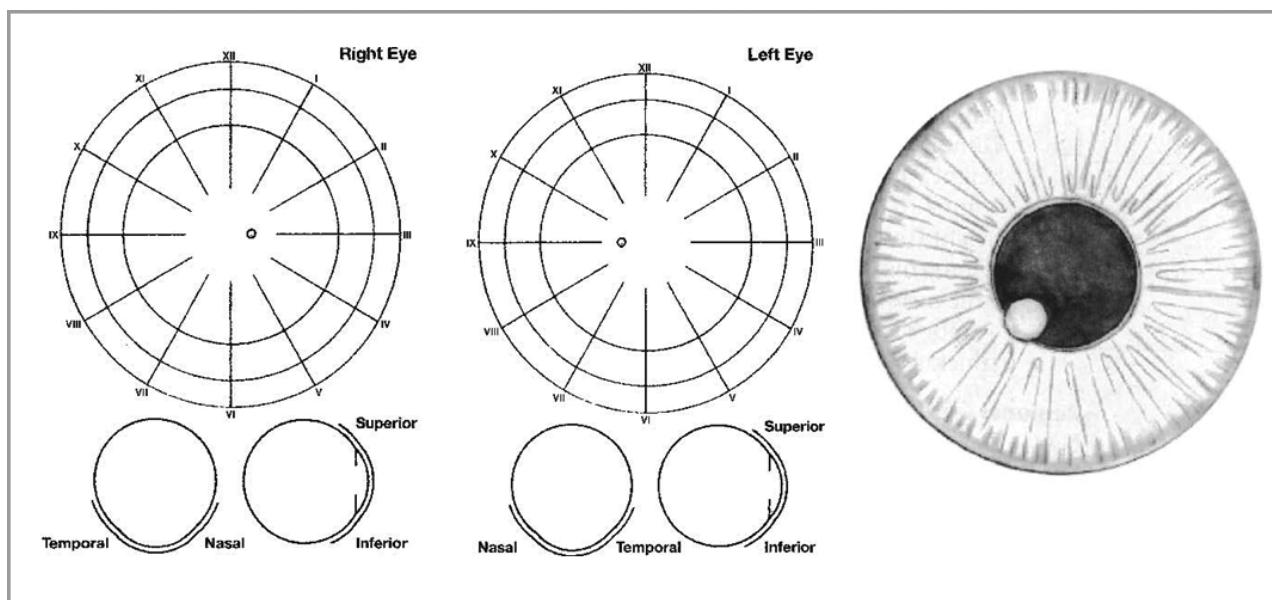


Рис. 6. Диаграммы для обозначения локализации первичной опухоли.

ошибочно кажутся дисомными, например, при анализе флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). Недавние исследования полагают, что генетическое

профилирование более точный путь, чем кариотипирование, для дифференциации УМ благоприятного и неблагоприятного прогноза.



В дополнение к клеточному типу митотический индекс, средний диаметр десяти наибольших ядрышек (измеренных, например, в окрашенных серебром секциях), присутствие определенных экстраваккулярных матричных структур (например, замкнутые петли и сети, обнаруженные Schiff-реактивом или клинически — конфокальной ангиографией), капиллярная плотность (определенная в областях плотной васкуляризации после окрашивания с антителами к эндотелиальным клеткам сосудов), высокое число инфильтрирующих опухоль лимфоцитов и макрофагов, низкий уровень HLA класса I и высокий уровень экспрессии рецептора инсулиноподобного фактора 1 роста (обнаруженный, например, иммуногистохимией), оказались независимыми предикторами последующего выживания по данным больше чем одного исследования.

### ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Существует много собранных важных ключевых прогностических факторов, касающихся злокачественной УМ, даже при том, что они не введены в алгоритмы стадий. Они включают следующие:

#### 1. Хромосомные изменения

- a. Статус хромосомы 3 (потеря или без потери; полная или частичная),
- b. Статус хромосомы 6p (увеличена или не увеличена),
- c. Статус хромосомы 8q (увеличена или не увеличена)

Указать:

- Технику, использованную для оценки статуса хромосомы (например, кариотипирование, флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH), геномная сравнительная гибридизация (CGH), потерю гетерозиготности использованием анализа ДНК полиморфизма (например, SNP, микросателлит) или другим (необходимо описать).

- Какой препарат был получен (например, энуклеация, локальная резекция, биопсия, тонкоигольная аспирационная биопсия).

- Для пункционной биопсии — была ли выполнена цитопатологическая оценка, чтобы подтвердить присутствие клеток опухоли.

2. Профиль экспрессии гена: класс 1 или класс 2

Указать:

- Техника, используемая для профилирования экспрессии гена (например, матричная, PCR).

- Как препарат был получен (например, энуклеация, локальная резекция, биопсия, тонкоигольная аспирационная биопсия)

- Для пункционной биопсии — выполнена ли цитопатологическая оценка для подтверждения присутствия клеток опухоли.

#### 1. Клинические

a. Позитрон-эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЕТ/СТ)

- Стандартизированные величины поглощения 18-Fluorine-маркированного 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (более высокие величины в первичной опухоли могут быть связаны с более коротким выживанием),

b. Конфокальная индоцианин зеленая ангиография

- Идентификация комплекса моноциркуляторных структур (петли, сети, дуги с ответвлениями, параллельные с поперечным соединением или их комбинация могут быть связаны с более коротким выживанием).

#### 2. Гистопатологические

a. Митотический индекс

Число митотических фигур в 40 полях при большом увеличении (типичная область поля 0.15–0.19 mm<sup>2</sup>, более высокий счет связан с более коротким выживанием),

b. Средний диаметр десяти наибольших nucleoli (MLN);

MLN измерен по центру полосы длиной 5 мм, например, после окрашивания серебром (большие величины связаны с более коротким выживанием),

c. Присутствие экстраваккулярных матричных структур

- Петли
- Отсутствуют
- Присутствуют (более короткое выживание)
- Петли, формирующие сети
- Отсутствуют
- Присутствуют (более короткое выживание)
- Другие комплексы структур (дуги с ответвлениями, параллельные с поперечным соединением: отсутствуют или присутствуют). Образцы оцениваются световой микроскопией с темно-зеленым фильтром после окрашивания Schiff-реактивом без контр-окраски

d. Капиллярная плотность (MVD)

- Число иммунопозитивных элементов, помеченных маркерами для эндотелиальных клеток сосудов (например, антигенной детерминанты CD34, фактор VHL-связанного антигена) в областях самой плотной васкуляризации (типичная область поля 0.31 mm<sup>2</sup>, более высокий счет связан с более коротким выживанием),

e. Рецептор инсулиноподобного фактора-1 роста (IGF1-R)

- Процент иммунопозитивных клеток опухоли (высокая экспрессия связана с более коротким выживанием),

f. Лимфоциты, инфильтрирующие опухоль

- Малое число (самое длинное выживание)
- Умеренное число

- Большое число (самое короткое выживание)
- g. Макрофаги, инфильтрирующие опухоль
- Малое число (самое длинное выживание)
- Умеренное число
- Большое число (самое короткое выживание)

Число может быть сравнено со стандартными фотографиями в статье Makitie, и др. Invest Ophthalmol VisSci. 2001; 42:1414–21. h. HLA Class I expression

- Процент иммунопозитивных клеток опухоли (низкая экспрессия связана с более длинным выживанием).

Прогностические факторы, рекомендованные для включения в классификацию, представлены на рисунке 4.

**К данному разделу составителями классификации злокачественной меланомы сосудистой оболочки глаза приведен нижеследующий список литературы**

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Al Jamal RT, Kivela T. KI-67 immunopositivity in choroidal and ciliary body melanoma with respect to nucleolar diameter and other prognostic factors. Curr Eye Res. 2006;31:57–67.
2. All-Ericsson C, Girnita L, Seregard S, et al. Insulin-like growth factor-1 receptor in uveal melanoma: a predictor for metastatic disease and a potential therapeutic target. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002;43:1-8.
3. Blanco G. Diagnosis and treatment of orbital invasion in uveal melanoma. Can J Ophthalmol. 2004;39:388–96.
4. Blom DJ, Luyten GP, Mooy C, et al. Human leukocyte antigen class I expression. Marker of poor prognosis in uveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997;38:1865–72.
5. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 1. Arch Ophthalmol. 1990;108:1268–73.
6. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Comparison of clinical, echographic, and histopathological measurements from eyes with medium-sized choroidal melanoma in the collaborative ocular melanoma study: COMS report no. 21. Arch Ophthalmol. 2003;121:1163–71.
7. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Factors predictive of growth and treatment of small choroidal melanoma: COMS report no. 5. Arch Ophthalmol. 1997a;115: 1537–44.
8. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Mortality in patients with small choroidal melanoma. COMS report no. 4. Arch Ophthalmol. 1997b;115:886–93.
9. The 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;124:1684–93.
10. Damato B, Duke C, Coupland SE, et al. Cytogenetics of uveal melanoma: a 7-year clinical experience. Ophthalmology. 2007;114:1925–31.
11. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group report no. 26. Arch Ophthalmol. 2005; 123: 1639–43.
12. Durie FH, Campbell AM, Lee WR, Damato BE. Analysis of lymphocytic infiltration in uveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1990;31:2106–10.
13. Eskelin S, Pyrhonen S, Summanen P, et al. Screening for metastatic malignant melanoma of the uvea revisited. Cancer. 1999;85:1151–9.
14. Eskelin S, Pyrhonen S, Hahka-Kemppinen M, et al. A prognostic model and staging for metastatic uveal melanoma. Cancer. 2003;97:465–75.
15. Finger PT, Kurli M, Reddy S, et al. Whole body PET/CT for initial staging of choroidal melanoma. Br J Ophthalmol. 2005a;89(10):1270–4.
16. Finger PT, Latkany P, Kurli M, Iacob C. The Finger iridectomy technique: small incision biopsy of anterior segment tumors. Br J Ophthalmol. 2005b;89:946–9.
17. Finger PT, Chin K, Iacob CE. 18-Fluorine-labelled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography/computed tomography standardised uptake values: a non-invasive bio-marker for the risk of metastasis from choroidal melanoma. Br J Ophthalmol. 2006;90:1263–6.
18. Folberg R, Rummelt V, Parys-Van Ginderdeuren R, et al. The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma. Ophthalmology. 1993;100:1389–98.
19. Foss AJ, Alexander RA, Jefferies LW, et al. Microvessel count predicts survival in uveal melanoma. Cancer Res. 1996;56:2900–3.
20. Hawkins BS. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten-year mortality findings and prognostic factors. COMS report number 24. Am J Ophthalmol. 2004; 138:936–51.
21. Hughes S, Damato BE, Giddings I, et al. Microarray comparative genomic hybridisation analysis of intraocular uveal melanomas identifies distinctive imbalances associated with loss of chromosome 3. Br J Cancer. 2005;93:1191–6.
22. Jager MJ, Hurks HM, Levitskaya J, Kiessling R. HLA expression in uveal melanoma: there is no rule without some exception. Hum Immunol. 2002;63:444–51.
23. Kivela T, Eskelin S, Kujala E. Metastatic uveal melanoma. Int Ophthalmol Clin. 2006;46:133–49.
24. Kujala E, Makitie T, Kivela T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44:4651–9.
25. Kurli M, Reddy S, Tena LB, et al. Whole body positron emission tomography/computed tomography staging of metastatic choroidal melanoma. Am J Ophthalmol. 2005;104(2):193–9.
26. Makitie T, Summanen P, Tarkkanen A, Kivela T. Microvascular density in predicting survival of patients with choroidal and ciliary body melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999a;40:247i-80.
27. Makitie T, Summanen P, Tarkkanen A, Kivela T. Microvascular loops and networks as prognostic indicators in choroidal and ciliary body melanomas. J Natl Cancer Inst. 1999b;91:359–67.
28. Makitie T, Summanen P, Tarkkanen A, Kivela T. Tumor-infiltrating macrophages (CD68(+) cells) and prognosis in malignant uveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001;42:1414–21.

29. McLean IW, Zimmerman LE, Evans RM. Reappraisal of Callender's spindle a type of malignant melanoma of choroid and ciliary body. *Am J Ophthalmol.* 1978;86:557–64.
30. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE, Gamel JW. Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. *Am J Ophthalmol.* 1983;96:502–9.
31. Mueller AJ, Freeman WR, Schaller UC, et al. Complex microcirculation patterns detected by confocal indocyanine green angiography predict time to growth of small choroidal melanocytic tumors: MuSIC Report II. *Ophthalmology.* 2002;109:2207–14.
32. Onken MD, Worley LA, Person E, et al. Loss of heterozygosity of chromosome 3 detected with single nucleotide polymorphisms is superior to monosomy 3 for predicting metastasis in uveal melanoma. *Clin Cancer Res.* 2007;13:2923–7.
33. Pach JM, Robertson DM, Taney BS, et al. Prognostic factors in choroidal and ciliary body melanomas with extracocular extension. *Am J Ophthalmol.* 1986;101:325–31.
34. Petrausch U, Martus P, Tonnie H, et al. Significance of gene expression analysis in uveal melanoma in comparison to standard risk factors for risk assessment of subsequent metastases. *Eye.* 2008;22:997–1007.
35. Prescher G, Bornfeld N, Hirche H, et al. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet.* 1996;347:1222–5.
36. Reddy S, Kurli M, Tena LB, Finger PT. PET/CT imaging: detection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(10):1270–4.
37. Shields CL, Shields JA. Clinical features of small choroidal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2002;13:135–41.
38. Tschentscher F, Husing J, Holler T, et al. Tumor classification based on gene expression profiling shows that uveal melanomas with and without monosomy 3 represent two distinct entities. *Cancer Res.* 2003;63:2578–84.
39. Worley LA, Onken MD, Person E, et al. Transcriptional versus chromosomal prognostic markers and clinical outcome in uveal melanoma. *Clin Cancer Res.* 2007;13:1466–71.

