

Wpływ wieku na rokowanie młodych chorych na czerniaka naczyńiówki: retrospektywne badanie kohortowe z dopasowaniem grup

SWATHI KALIKI^{a,b}, CAROL L. SHIELDS^a, ARMAN MASHAYEKHI^a, ANURADHA GANESH^c, MINORU FURUTA^a, JERRY A. SHIELDS^a

Cel pracy

Określenie wpływu wieku chorych na czerniaka naczyńiówki na rokowanie dotyczące ich przeżycia.

Projekt badania

Retrospektywne badanie kohortowe z dopasowaniem grup przeprowadzone z udziałem 122 chorych w jednej z trzech kategorii (młodzi [≤ 20 lat], chorzy w średnim wieku [21-60 lat], chorzy w podeszłym wieku [> 60 lat]).

Wyniki

Zgodnie z oszacowaniami Kaplana-Meiera częstość występowania przerzutów nowotworu po 3, 5 i 10 latach wyniosła w grupie chorych młodych odpowiednio 1, 8 i 8%, w grupie chorych w średnim wieku odpowiednio 8, 11 i 26%, a w grupie chorych w podeszłym wieku odpowiednio 13, 16 i 24%. Po wykluczeniu z analizy chorych na czerniaka tęczówki oszacowania Kaplana-Meiera dotyczące występowania przerzutów nowotworu po 3, 5 i 10 latach obserwacji wyniosły w grupie chorych młodych odpowiednio 2, 11 i 18%, w grupie chorych w średnim wieku odpowiednio 9, 14 i 21%, a w grupie chorych w podeszłym wieku odpowiednio 9, 34 i 33%. Na podstawie analizy wieloczynnikowej stwierdzono, że czynnikami ryzyka powstawania przerzutów czerniaka są starszy wiek w grupie chorych młodych ($p=0,05$, iloraz zagrożeń [hazard ratio, HR] 1,33), płeć męska w grupie chorych w średnim wieku ($p=0,046$, HR 4,23) oraz większa średnica podstawy guza w grupach chorych w średnim i podeszłym wieku (odpowiednio $p=0,002$, HR 1,37 i $p=0,001$, HR 1,30). Po dostosowaniu do średnicy guza okazało się, że przerzuty występują rzadziej u chorych młodszych w porównaniu z chorymi w średnim wieku ($p=0,042$, HR 3,00) i chorymi w podeszłym wieku ($p=0,007$, HR 4,20).

Podsumowanie

Młodszy wiek chorego w chwili ustalenia rozpoznania czerniaka naczyńiówki przyczynia się do rzadszego powstawania przerzutów nowotworu w porównaniu z częstością ich występowania u chorych w średnim i podeszłym wieku.

Słowa kluczowe

dzieci, oko, czerniak, przerzut, dziecięcy, rokowanie, nowotwór, naczyńiówka

^aOcular Oncology Service, Wills Eye Institute, Thomas Jefferson University, Filadelfia, Pensylwania, Stany Zjednoczone

^bOcular Oncology Service, L.V. Prasad Eye Institute, Hyderabad, Indie

^cPediatric Ophthalmology and Genetics Service, Wills Eye Institute, Thomas Jefferson University, Filadelfia, Pensylwania, Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:
Carol L. Shields, MD,
Ocular Oncology Service,
Suite 1440,
Wills Eye Institute,
840 Walnut Street,
Philadelphia,
PA 19107, USA;
e-mail: carol.shields@shieldsoncology.com

Eur J Ophthalmol 2013; 23 (2): 208-216

Wprowadzenie

Czerniak błony naczyniowej (naczyniówki) rzadko rozwija się u dzieci [1,2]. Znanymi czynnikami ryzyka powstawania jego przerzutów są umiejscowienie czerniaka w ciełe rzęskowym, większa średnica podstawy guza, większa wysokość nowotworu, naciekanie poza gałkę oczną, typ epiteloidalny czerniaka, współistnienie sieci naczyniowych, występowanie limfocytów w utkaniu guza, monosomia chromosomu 3, powielenie chromosomu 8q oraz profil ekspresji genowej klasy 2 [3-7].

Opinie o znaczeniu wieku chorego w chwili rozpoznania nowotworu jako czynnika pozwalającego przewidzieć powstanie przerzutów są sprzeczne. Autorzy kilku badań nie stwierdzili różnic w obrazie klinicznym czerniaka i rokowaniu między dziećmi i młodzieżą a dorosłymi [2,8,9]. Natomiast w innych badaniach przerzuty czerniaka rozwijały się u dzieci rzadziej, a rokowanie dotyczące przeżycia było u nich korzystniejsze niż u dorosłych [10-15]. Zdaniem niektórych autorów wyraźnie lepsze rokowanie obserwowane u dzieci chorych na czerniaka naczyniówki jest skutkiem błędu wynikającego z wpływu czynników zakłócających, takich jak większy odsetek czerniaka tęczówki, mniejszy rozmiar ogniska nowotworu w chwili ustalenia rozpoznania, rzadsze naciekanie poza gałkę oczną oraz krótszy czas obserwacji w grupie dzieci w porównaniu z dorosłymi [10-12].

Autorzy niniejszego badania skupili się na ocenie rokowania u dzieci chorych na czerniaka naczyniówki i próbowali dopasować czynniki kliniczne pozwalające przewidzieć rozwój przerzutów tego nowotworu, takie jak płęć, umiejscowienie guza, średnica jego podstawy, grubość, naciekanie poza gałkę oczną oraz czas trwania obserwacji klinicznej w celu porównania rokowania u dzieci z rokowaniem u dorosłych.

Metody

W retrospektywnym badaniu kohortowym z dopasowaniem grup uczestniczyli chorzy młodzie (<20 r.ż.), u których klinicznie rozpoznano czerniaka naczyniówki (122 oczu u 122 chorych), leczeni w Ocular Oncology Service Instytutu Wills Eye w Filadelfii (Pensylwania, Stany Zjednoczone) od 25 sierpnia 1970 r. do 16 stycznia 2011 r. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę miejscowej komisji etycznej. Do badania włączono również 122 chorych w średnim wieku (21-60 lat) i 122 chorych w podeszłym wieku (>60 lat) dopasowanych do grupy młodych chorych pod względem płci, umiejscowienia guza, położenia jego przedniego brzegu, największej średnicy podstawy

(z dokładnością do 2 mm), grubości naciekania zmierzonej podczas badania ultrasonograficznego (z dokładnością do 1 mm) oraz naciekania poza gałkę oczną. Wszyscy chorzy przebyli badanie przeprowadzone przez doświadczonych lekarzy będących współautorami tego artykułu (C.L.S lub J.A.S).

Z dokumentacji medycznej chorych wyłoniono dane informujące o wieku chorego w chwili ustalenia rozpoznania (w latach), płci (mężczyzna, kobieta), rasie (kaukaska, Afroamerykanie, Latynosi, azjatycka, rdzenni Amerykanie, mieszkańcy Środkowego Wschodu, Hindusi), ciśnieniu wewnątrzgałkowym (w mm Hg), jedno- lub obustronnym występowaniu nowotworu, umiejscowieniu jego epicentrum (w tęczówce, ciełe rzęskowym, błonie naczyniowej), położeniu w kwadrancie gałki ocznej (górnym, nosowym, dolnym, skroniowym, płamce), położeniu epicentrum guza w odniesieniu do tarczy zegarowej (od 1:00 do 12:00), przednio-tylnym położeniu epicentrum guza (płamka, płamka-równik, równik-rąbek zębaty), odległości tylnego brzegu guza od brzegu tarczy nerwu wzrokowego i dołeczka (w mm), największej zmierzonej średnicy podstawy i grubości guza (w mm), kształcie guza (kopulasty, przypominający grzyb, przypominający granulki, płaski), barwie (tubarwiony, amelanotyczny, mieszany), przerwaniu błony Brucha, obecności płynu podsiatkówkowego, krwotoków wewnątrzgałkowych i naciekanii pozagałkowym. Średnicę podstawy guza oraz jego grubość zmierzono za pomocą pośredniego wziernikowania oka i potwierdzono w ultrasonografii. Badanie ultrasonograficzne składało się z dynamicznej oceny guza wewnątrzgałkowego w połączeniu z oceną kształtu i cech akustycznych w prezentacji B, oceny wewnętrznej refleksyjności w prezentacji A, pomiaru grubości (od wierzchołka guza do podstawy błony naczyniowej widocznej w ultrasonografii) oraz średnicy podstawy guza. Wszystkie dane zapisano w formie dużych kolorowych rycin dna oka, zdjęć dna oka, obrazów angiografii fluoresceinowej i ultrasonografii.

Z chorymi omówiono potencjalne zagrożenia i korzyści każdej z metod leczenia i każdy z nich podpisał formularz świadomej zgody na udział w badaniu. Systematyczne monitorowanie i badania przesiewowe w poszukiwaniu przerzutów przeprowadzał onkolog. Ocena polegała na wykonywaniu dwukrotnie w ciągu roku badania przedmiotowego i testów czynnościowych wątroby (oznaczeniu aktywności dehydrogenazy mleczanowej, fosfatazy zasadowej oraz aminotransferaz alaninowej i asparaginianowej), corocznym wykonywaniu badań obrazowych wątroby (rezonansu magnetycznego, tomografii komputerowej lub ultrasonografii) i badania obrazowego klatki piersiowej (zdjęcia radiologicznego lub tomografii komputerowej).

Zapisywano datę rozpoznania przerzutów układowych oraz czas, jaki upłynął od ustalenia rozpoznania nowotworu do wykrycia przerzutów.

Analiza statystyczna

Przeprowadzono analizę statystyczną cech klinicznych i wyniku leczenia (wykrycie przerzutu nowotworu) uwzględniając wiek chorego w chwili rozpoznania czerniaka (młody [≤ 20 lat], średni [21-60] lub podeszły [> 60 lat]). Do porównania trzech grup wykorzystano test chi kwadrat, a w porównaniach między każdą z dwóch grup dokładny test Fishera dla zmiennych skategoryzowanych. W celu porównania między grupami zmiennych ciągłych przeprowadzono analizę wariancji (ANOVA) po dostosowaniu *post hoc* za pomocą korekcji Bonferroniego. Czynniki pozwalające przewidzieć powstanie przerzutów wyłaniano za pomocą modelu proporcjonalnych zagrożeń Coxa. Czynniki uznane w analizie jednoczynnikowej za osiągające 5% poziomu znaczącości uwzględniano w analizie wieloczynnikowej metodą krokową postępującą. Przedstawiono czynniki osiągające poziom znaczącości 0,05 w analizie wieloczynnikowej.

Przeprowadzono analizę Kaplana-Meiera, by oszacować skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutu czerniaka po 3, 5, 10 i 15 latach. Za pomocą tej analizy odrębnie oceniono takie prawdopodobieństwo z uwzględnieniem chorych na czerniaka tęczówki i po ich wykluczeniu. Rozkład prawdopodobieństwa przeżycia między grupami wiekowymi oceniono za pomocą testu logarytmicznego rang (log-rank) po dostosowaniu do porównań wielokrotnych ocenionych za pomocą testu Sidaka.

Wyniki

Wśród 8967 chorych leczonych w Oncology Service Instytutu Wills Eye z powodu czerniaka naczyńiówki 122 (1%) było w wieku do 20 lat, średnio 12 lat (mediana 13 lat, zakres od 3 do 20 lat). Dopasowano do nich dwie grupy chorych liczących po 122 osoby – w wieku średnim i podeszłym (odpowiednio od 21 do 60 i powyżej 60 lat). Dane demograficzne chorych przedstawiono w tabeli 1, a cechy nowotworu w każdej z grup w tabeli 2.

Obserwacja trwała średnio (mediana, zakres) 63 miesiące (64, 0-281) w grupie chorych młodych, 36 miesięcy (51, 0-291) w grupie chorych w średnim wieku i 33 miesiące (45, 0-226) w grupie chorych w podeszłym wieku. W porównaniu z chorymi w średnim i podeszłym wieku obserwacja chorych młodych trwała dłużej (odpowiednio $p < 0,001$ i $p < 0,001$). Przerzuty układowe powstały u 6 (5%) chorych młodych, 9 (7%) chorych w średnim wieku i 11 (9%) chorych w podeszłym wieku. W analizie jednoczynnikowej (tab. 3) jedynym czynnikiem pozwalającym przewidzieć rozwój przerzutów w grupie chorych młodych był starszy wiek ($p=0,05$, HR 1,33, 95% przedział ufności [PU] 1,00-1,76). W grupie chorych w średnim wieku czynnikami przepowiadającymi powstanie przerzutów były płeć męska ($p=0,048$, HR 4,10, 95% PU 1,01-16,56), obwodowe położenie czerniaka naczyńiówki ($p=0,044$, HR 4,17, 95% PU 1,04-16,73), większa średnica podstawy guza ($p=0,001$, HR 1,38, 95% PU 1,13-1,68) oraz większa grubość nacieku nowotworowego uwidoczniona w badaniu ultrasonograficznym ($p=0,001$, HR 1,39,

Tabela 1. Wpływ wieku na rokowanie dotyczące przeżycia chorych na czerniaka naczyńiówki: dane demograficzne

| Cecha | Chorzy młodzi (≤ 20 lat), $n=122$, n (%) | Chorzy w średnim wieku (21-60 lat), $n=122$, n (%) | Chorzy w podeszłym wieku (> 60 lat), $n=122$, n (%) | Cała grupa dorosłych (> 20 lat), $n=244$, n (5) | p^a |
|-------------------------------|--|--|--|--|--------|
| Rasa | | | | | 0,3141 |
| Kaukaska | 119 (98) | 117 (96) | 121 (99) | 238 (98) | |
| Afroamerykanie | 0 | 2 (2) | 1 (1) | 3 (1) | |
| Latynosi | 3 (2) | 3 (2) | 0 | 3 (1) | |
| Płeć ($n=366$) ^b | | | | | 1,0000 |
| Męska | 53 (43) | 53 (43) | 53 (43) | 106 (43) | |
| Żeńska | 69 (57) | 69 (57) | 69 (57) | 138 (57) | |
| Okło ($n=366$) | | | | | 0,8100 |
| Prawe | 54 (44) | 51 (42) | 56 (46) | 107 (44) | |
| Lewe | 68 (56) | 71 (58) | 66 (54) | 137 (56) | |

^aTest chi kwadrat.

^bCzynnik dopasowujący.

| Tabela 2. Wpływ wieku na rokowanie dotyczące przeżycia chorych na czerniaka naczyniówki: cechy nowotworu | | | | | |
|---|--|---|--|--|----------------------|
| Cecha | Chorzy młodzi (≤20 lat), n=122, n (%) | Chorzy w średnim wieku (21-60 lat), n=122, n (%) | Chorzy w podeszłym wieku (>60 lat), n=122, n (%) | Cała grupa dorosłych (>20 lat), n=244, n (%) | p^a |
| Epicentrum przednio-tylne (n=366)^b | | | | | 1,0000 |
| Tęczówka | 30 (25) | 30 (25) | 30 (25) | 60 (25) | |
| Ciało rzęskowe | 10 (8) | 10 (8) | 10 (8) | 20 (8) | |
| Rąbek zębaty do równika | 13 (11) | 13 (11) | 13 (11) | 26 (11) | |
| Równik do plamki | 66 (54) | 66 (54) | 66 (54) | 132 (54) | |
| Plamka | 3 (2) | 3 (2) | 3 (2) | 6 (2) | |
| Przedni brzeg guza (n=366)^b | | | | | 1,0000 |
| Tęczówka | 43 (55) | 43 (55) | 43 (55) | 86 (55) | |
| Ciało rzęskowe | 9 (7) | 9 (7) | 9 (7) | 18 (7) | |
| Rąbek zębaty do równika | 19 (16) | 19 (16) | 19 (16) | 38 (16) | |
| Równik do plamki | 49 (40) | 49 (40) | 49 (40) | 98 (40) | |
| Plamka | 2 (2) | 2 (2) | 2 (2) | 4 (2) | |
| Położenie kwadrantowe^d (n=366) | | | | | 0,6903 |
| Kwadrant górny | 24 (20) | 28 (23) | 19 (16) | 47 (19) | |
| Kwadrant nosowy | 26 (21) | 25 (20) | 26 (21) | 51 (21) | |
| Kwadrant dolny | 42 (34) | 35 (29) | 32 (26) | 67 (27) | |
| Kwadrant skroniowy | 23 (19) | 29 (24) | 37 (30) | 66 (27) | |
| Rozlany | 4 (3) | 3 (2) | 4 (3) | 7 (3) | |
| Plamka | 3 (2) | 2 (2) | 4 (3) | 6 (2) | |
| Położenie epicentrum według godzin tarczy zegarowej (n=366) | | | | | 0,3299 |
| 1-3 | 21 (17) | 28 (23) | 30 (25) | 58 (24) | |
| 4-6 | 44 (36) | 35 (29) | 33 (27) | 68 (28) | |
| 7-9 | 27 (22) | 29 (24) | 37 (30) | 66 (27) | |
| 10-12 | 30 (25) | 30 (25) | 22 (18) | 52 (21) | |
| Odległość od dołeczka (mm), średnia (mediana, zakres) | 8,6 (4,5, 0-25) | 8,4 (4,0, 0-23) | 8,1 (4,3, 0-25) | 8,2 (4,2, 0-25) | 0,8944 ^c |
| Odległość od tarczy nerwu wzrokowego (mm), średnia (mediana, zakres) | 8,5 (4,5, 0-25) | 8,0 (5,0, 0-25) | 8,3 (5,0, 0-21) | 8,1 (5,0, 0-25) | 0,9072 ^c |
| Podstawa guza (mm), średnia (mediana, zakres)^b | 9,8 (9,0, 0-24) | 10,1 (10,0, 2,4-22) | 9,7 (8,5, 2,8-24) | 9,9 (9,3, 2,4-24) | 0,8196 ^c |
| Grubość nacieku (mm), średnia (mediana, zakres)^b | 5,0 (3,7, 0,5-14) | 5,1 (3,6, 0-14) | 4,8 (3,9, 0,5-13,6) | 4,9 (3,6, 0-14) | 0,8140 ^c |
| Konfiguracja guza (n=362) | | | | | 0,2882 |
| Płaska | 12 (10) | 16 (13) | 16 (13) | 32 (13) | |
| Kopulasta | 88 (73) | 84 (69) | 78 (65) | 162 (67) | |
| W kształcie grzyba | 16 (13) | 21 (17) | 23 (19) | 44 (18) | |
| W kształcie granulek | 5 (4) | 0 | 3 (3) | 3 (1) | |
| Barwa (n=365) | | | | | 0,9879 |
| Ubarwiony | 77 (64) | 76 (62) | 80 (66) | 156 (64) | |
| Amelanotyczny | 19 (16) | 20 (16) | 19 (16) | 39 (16) | |
| Mieszany | 25 (21) | 26 (21) | 23 (19) | 49 (20) | |

Tabela 2. cd.

| Cecha | Chorzy młodzi (≤20 lat), n=122, n (%) | Chorzy w średnim wieku (21-60 lat), n=122, n (%) | Chorzy w podeszłym wieku (>60 lat), n=122, n (%) | Cała grupa dorosłych (>20 lat), n=244, n (%) | p ^a |
|---------------------------------------|---------------------------------------|--|--|--|----------------|
| Inne cechy (n=366) | | | | | |
| Płyn podsiatkówkowy | 66 (54) | 73 (60) | 64 (52) | 137 (56) | 0,5703 |
| Krwotok wewnątrzgałkowy | 9 (7) | 14 (11) | 18 (15) | 32 (13) | 0,1786 |
| Pęknięcie błony Brucha | 16 (13) | 19 (16) | 27 (22) | 46 (19) | 0,1384 |
| Naciek pozagałkowy (n=3) ^b | 1 (1) | 1 (1) | 1 (1) | 2 (1) | 1,0000 |

^aTest chi kwadrat.^bCzynnik dopasowujący.^cJednostronna analiza wariancji.^dNa podstawie położenia epicentrum guza.

95% PU 1,13-1,70), natomiast u chorych w podeszłym wieku położenie guza w ciele rzęskowym i naczyniówce ($p=0,002$, HR 7,69, 95% PU 2,14-27,57), obwodowe umiejscowienie czerniaka naczyniówki ($p=0,041$, HR 4,02, 95% PU 1,06-15,32), położenie guza w kwadrancie nosowym ($p=0,006$, HR 5,33, 95% PU 1,62-17,58), większa średnica podstawy guza ($p < 0,001$, HR 1,31, 95% PU 1,15-1,51), większa odległość zmiany od tarczy nerwu wzrokowego ($p=0,039$, HR 1,15, 95% PU 1,01-1,31) oraz współistnienie krwotoku wewnątrzgałkowego ($p=0,017$, HR 4,49, 95% PU 1,31-15,41). Na podstawie analizy wieloczynnikowej (tab. 4) stwierdzono, że w grupie chorych młodych jedynym czynnikiem pozwalającym przewidzieć rozwój przerzutów jest starszy wiek ($p=0,05$, HR 1,33, 95% PU 1,00-1,76), natomiast w grupie chorych w średnim wieku takimi czynnikami są płeć męska ($p=0,046$, HR 4,23, 95% PU 1,02-17,5) oraz większa średnica podstawy guza ($p=0,002$, HR 1,37, 95% PU 1,12-1,68), a w grupie chorych w podeszłym wieku większa średnica podstawy guza ($p=0,001$, HR 1,30, 95% PU 1,12-1,50). Po dostosowaniu do średnicy guza odsetek przerzutów w grupie chorych młodych był mniejszy w porównaniu z chorymi w wieku średnim lub podeszłym (odpowiednio $p=0,042$, HR 3,00, 95% PU 1,04-8,68 i $p=0,007$, HR 4,20, 95% PU 0,98-13,1) (tab. 4).

Analizy występowania przerzutów odległych (tab. 5, ryc. 1) po 3, 5, 10 i 20 latach przeprowadzone metodą Kaplana-Meiera wykazały, że rozpoznano je wśród chorych młodych odpowiednio u 1, 8, 8 i 14%, wśród chorych w średnim wieku odpowiednio u 9, 11, 26 i 26%, a wśród chorych w podeszłym wieku u 13, 16, 24 i 24%. W porównaniu z chorymi starszymi, u chorych młodych przerzuty

rozwickały się rzadziej ($p=0,017$). Po wykluczeniu chorych na czerniaka tęczówki na podstawie analizy Kaplana-Meiera oszacowano, że częstość występowania przerzutów po 3, 5 i 10 latach wyniosła wśród chorych młodych odpowiednio 2, 11 i 18%, wśród chorych w średnim wieku odpowiednio 9, 14 i 21%, a wśród chorych w podeszłym wieku odpowiednio 9, 34 i 33% (tab. 5, ryc. 2). W grupie młodych chorych na czerniaka ciała rzęskowego lub naczyniówki przerzuty rozwijały się rzadziej niż u chorych w średnim lub podeszłym wieku (odpowiednio $p=0,0464$ i $p=0,0069$).

Omówienie

Czerniak błony naczyniowej jest chorobą osób w wieku średnim lub podeszłym, a średnia wieku w chwili ich zgłoszenia się do lekarza wynosi 55 lat [1]. Nowotwór ten wyjątkowo rzadko występuje u dzieci. Na podstawie badań histopatologicznych gałek ocznych usuniętych u 3628 chorych z powodu czerniaka naczyniówki Paul i wsp. stwierdzili, że zaledwie 0,7% z nich było w wieku od 0 do 19 lat, a 85% chorych w tej grupie miało od 10 do 19 lat [8]. Kolejną analizę badań histopatologicznych większej, bo liczącej 6358 grupy chorych leczonych w tym samym ośrodku, przeprowadzili Barr i wsp. Wykazali oni, że 1,6% tych chorych miało mniej niż 20 lat, a wśród nich 51% było w wieku od 15 do 20 lat [9]. Większość młodych chorych na czerniaka naczyniówki jest w okresie pokwitania lub zaraz po nim, choć opisywano również wrodzone występowanie tego nowotworu [16,17]. Większy odsetek czerniaka naczyniówki u młodzieży po okresie pokwitania nasunął przypuszczenie możliwości wpływu hormo-

Tabela 3. Wpływ wieku na rokowanie dotyczące przeżycia chorych na czerniaka naczyńówki: czynniki przepowiadające powstanie przerzutów według modelu proporcjonalnych zagrożeń Coxa

| Analiza jednoczynnikowa | Chorzy młodzi (≤ 20 lat), $n=122$ | | | Chorzy w średnim wieku (21-60 lat), $n=122$ | | | Chorzy w podeszłym wieku (> 60 lat), $n=122$ | | |
|--|---|---------------------|--------------------|---|---------------------|--------------------|---|----------------------|---------------------|
| | Bez przerzutów ($n=116$) | Przerzuty ($n=6$) | p^a | Bez przerzutów ($n=113$) | Przerzuty ($n=9$) | p^* | Bez przerzutów ($n=111$) | Przerzuty ($n=11$) | p^* |
| Wiek, lata, średnia (SD) | 12,3 (2,5) | 14,0 (2,4) | 0,050 ^a | 44,8 (9,9) | 47,4 (9,2) | 0,670 | 71,0 (6,7) | 70,2 (4,7) | 0,850 |
| Rasa | | | | | | | | | |
| Kaukaska vs wszystkie inne rasy [†] | 112 (97) | 6 (100) | 0,785 | 108 (96) | 9 (100) | 0,754 | 110 (99) | 11 (100) | 0,926 |
| Płeć | | | 0,590 | | | 0,048 ^b | | | 0,680 |
| Męska | 50 (43) | 3 (50) | | 47 (42) | 6 (67) | | 49 (44) | 4 (36) | |
| Żeńska [†] | 66 (57) | 3 (50) | | 66 (58) | 3 (33) | | 62 (56) | 7 (64) | |
| Oko | | | 0,614 | | | 0,465 | | | 0,834 |
| Prawe [†] | 52 (45) | 2 (33) | | 47 (42) | 4 (44) | | 51 (46) | 5 (45) | |
| Lewe | 64 (55) | 4 (67) | | 66 (58) | 5 (56) | | 60 (54) | 6 (55) | |
| Kwadrant epicentrum | | | | | | | | | |
| Górny | 23 (20) | 1 (17) | 0,720 | 25 (22) | 3 (33) | 0,989 | 19 (17) | 0 (0) | 0,457 |
| Nosowy | 24 (21) | 2 (33) | 0,695 | 24 (21) | 1 (11) | 0,645 | 20 (18) | 6 (55) | 0,006 ^c |
| Dolny | 39 (34) | 3 (50) | 0,270 | 32 (28) | 3 (33) | 0,666 | 32 (29) | 0 (0) | 0,182 |
| Skroniowy | 23 (20) | 0 (0) | 0,413 | 27 (24) | 2 (22) | 0,604 | 34 (31) | 3 (27) | 0,709 |
| Rozłany | 4 (3) | 0 (0) | 0,744 | 3 (3) | 0 (0) | 0,793 | 4 (4) | 0 (0) | 0,861 |
| Plamka | 3 (3) | 0 (0) | 0,679 | 2 (2) | 0 (0) | 0,634 | 2 (2) | 2 (18) | 0,085 |
| Przednio-tylne położenie epicentrum | | | | | | | | | |
| Tęczówka | 29 (25) | 1 (17) | 0,593 | 30 (27) | 0 (0) | 0,288 | 30 (27) | 0 (0) | 0,218 |
| Ciało rzęskowe | 10 (9) | 0 (0) | 0,664 | 10 (9) | 0 (0) | 0,672 | 10 (9) | 0 (0) | 0,516 |
| Rąbek zębaty-równik | 13 (11) | 0 (0) | 0,625 | 10 (9) | 3 (33) | 0,044 ^d | 10 (9) | 3 (27) | 0,041 ^e |
| Równik-plamka | 61 (53) | 5 (83) | 0,161 | 60 (53) | 6 (67) | 0,430 | 59 (53) | 7 (64) | 0,384 |
| Plamka | 3 (3) | 0 (0) | 0,679 | 3 (3) | 0 (0) | 0,612 | 2 (2) | 1 (9) | 0,545 |
| Przedni brzeg guza | | | | | | | | | |
| Tęczówka | 42 (36) | 1 (17) | 0,374 | 42 (37) | 1 (11) | 0,257 | 43 (39) | 0 (0) | 0,153 |
| Ciało rzęskowe | 9 (8) | 0 (0) | 0,683 | 7 (6) | 2 (22) | 0,116 | 5 (4) | 4 (36) | 0,002 ^f |
| Rąbek zębaty-równik | 18 (15) | 1 (17) | 0,760 | 16 (14) | 3 (33) | 0,409 | 16 (14) | 3 (27) | 0,659 |
| Równik-plamka | 45 (39) | 4 (67) | 0,129 | 46 (41) | 3 (33) | 0,824 | 45 (41) | 4 (36) | 0,620 |
| Plamka | 2 (2) | 0 (0) | 0,798 | 2 (2) | 0 (0) | 0,668 | 2 (2) | 0 (0) | 0,615 |
| Średnica (mm), średnia (SD) | 9,7 (4,7) | 11,8 (4,9) | 0,126 | 9,8 (4,4) | 13,7 (5,0) | 0,001 ^g | 9,3 (4,2) | 13,9 (4,8) | <0,001 ^h |
| Grubość nacieku (mm), średnia (SD) | 5,0 (3,2) | 4,5 (3,5) | 0,888 | 4,8 (3,3) | 7,8 (2,9) | 0,001 ⁱ | 4,6 (3,0) | 7,1 (3,2) | 0,002 ^j |
| Odległość od dołeczka (mm), mediana | 5,0 | 3,0 | 0,254 | 4,0 | 4,0 | 0,242 | 4,5 | 4,0 | 0,074 |
| Odległość od tarczy nerwu wzrokowego (mm), mediana | 4,8 | 0 | 0,202 | 5,0 | 5,0 | 0,297 | 5,5 | 3,0 | 0,039 ^k |

Tabela 3. cd.

| Analiza jednoczynnikowa | Chorzy młodzi (≤ 20 lat), $n=122$ | | | Chorzy w średnim wieku (21-60 lat), $n=122$ | | | Chorzy w podeszłym wieku (> 60 lat), $n=122$ | | |
|-------------------------------------|---|---------------------|-------|---|---------------------|-------|---|----------------------|--------------------|
| | Bez przerzutów ($n=116$) | Przerzuty ($n=6$) | p^a | Bez przerzutów ($n=113$) | Przerzuty ($n=9$) | p^* | Bez przerzutów ($n=111$) | Przerzuty ($n=11$) | p^* |
| Kształt guza | | | | | | | | | |
| Kopulasty | 82 (71) | 6 (100) | 0,320 | 77 (69) | 7 (78) | 0,925 | 70 (64) | 8 (73) | 0,359 |
| W kształcie grzyba | 16 (14) | 0 (0) | 0,550 | 19 (17) | 2 (22) | 0,113 | 20 (18) | 3 (27) | 0,750 |
| Rozlany | 12 (10) | 0 (0) | 0,538 | 16 (14) | 0 (0) | 0,449 | 16 (15) | 0 (0) | 0,376 |
| W kształcie granulek | 5 (4) | 0 (0) | 0,673 | 0 (0) | 0 (0) | – | 3 (3) | 0 (0) | 0,704 |
| Barwa guza | | | | | | | | | |
| Żółta vs brunatna [†] | 18 (16) | 1 (17) | 0,417 | 19 (17) | 1 (11) | 0,668 | 17 (15) | 2 (18) | 0,516 |
| Brunatna vs mieszana [†] | 75 (65) | 2 (33) | 0,164 | 69 (61) | 7 (78) | 0,459 | 74 (67) | 6 (55) | 0,628 |
| Mieszana vs żółta [†] | 22 (19) | 3 (50) | 0,809 | 25 (22) | 1 (11) | 0,814 | 20 (18) | 3 (27) | 0,837 |
| Występowanie płynu podsiatkówkowego | 63 (5) | 3 (50) | 0,906 | 66 (58) | 7 (78) | 0,313 | 57 (52) | 7 (64) | 0,177 |
| Pęknięcie błony Brucha | 16 (14) | 0 (0) | 0,550 | 17 (15) | 2 (22) | 0,113 | 23 (21) | 4 (36) | 0,437 |
| Naciekanie pozagątkowe | 1 (0,9) | 0 (0) | – | 1 (0,9) | 0 (0) | 0,843 | 1 (<1) | 0 (0) | 0,837 |
| Krwotok | 9 (8) | 0 (0) | 0,704 | 14 (12) | 0 (0) | 0,478 | 14 (13) | 4 (36) | 0,017 ^l |

PU – przedział ufności, HR – iloraz zagrożeń.
^{*}Wartości p uzyskano z modelu proporcjonalnej regresji Coxa.
[†]Zmienna referencyjna.
^aW przeliczeniu na zwiększenie o rok (HR 1,33, 95% PU 1,00-1,76).
^bMężczyźni vs kobiety (HR 4,10, 95% PU 1,01-16,56).
^cEpicentrum w kwadrancie nosowym vs w innym kwadrancie (HR 5,33, 95% PU 1,62-17,58).
^dPrzednio-tyłne położenie epicentrum: rąbek zębaty-równik vs inne położenie (HR 4,17, 95% PU 1,04-16,73).
^ePrzednio-tyłne położenie epicentrum: rąbek zębaty-równik vs inne położenie (HR 4,02, 95% PU 1,06-15,32).
^fPrzedni brzeg guza: ciało rzęskowe vs inne miejsce (HR 7,69, 95% PU 2,14-27,57).
^gNa przyrost o 1 mm (HR 1,38, 95% PU 1,13-1,68).
^hNa przyrost o 1 mm (HR 1,31, 95% PU 1,15-1,51).
ⁱNa przyrost o 1 mm (HR 1,39, 95% PU 1,13-1,70).
^jNa przyrost o 1 mm (HR 1,28, 95% PU 1,10-1,51).
^kNa zmniejszenie o 1 mm (HR 1,15, 95% PU 1,01-1,31).
^lKrwotok vs brak krwotoku (HR 4,49, 95% PU 1,31-15,41).

nów na wzrost komórek nowotworu naczyńiówki [2,18]. W grupie 8967 uczestników badania klinicznego przeprowadzonego przez autorów 122 (1%) miało ≤ 20 lat, a wśród nich 80% (98) miało 13 lub więcej lat w chwili ustalenia rozpoznania. U żadnego z chorych nie stwierdzono wrodzonego czerniaka naczyńiówki, a najmłodszy z badanych miał 3 lata.

Shields i wsp. przeanalizowali niedawno 8033 oczu opierając się na wieku chorych (młodzi, w średnim lub podeszłym wieku). Wykazali, że epicentrum nowo-

tworu występowało w tęczęwce (odpowiednio w 21, 4 i 2% oczu), ciełe rzęskowym (odpowiednio w 8, 7 i 5%) oraz w naczyńiówce (odpowiednio w 71, 91 i 90%) [19]. Już wcześniej udokumentowano większy odsetek czerniaka tęczęwki u chorych młodych w porównaniu z obserwowanym u chorych w wieku średnim lub podeszłym [10,20]. W badaniu oceniającym rokowanie w zależności od wielkości i umiejscowienia ogniska nowotworu przerzuty rozpoznano po 5 i 10 latach odpowiednio w 4 i 7% czerniaków tęczęwki, 19 i 33% czerniaków ciała

Tabela 4. Wpływ wieku na rokowanie dotyczące przeżycia chorych na czerniaka naczyńówki: czynniki przepowiadające przerzuty według modelu proporcjonalnych zagrożeń Coxa

| Wieloczynnikowa analiza dla przerzutów | HR | 95% PU | p* |
|--|-------------------|-----------|--------------------|
| Chorzy młodzi (≤20 lat) | | | |
| Wiek, lata, średnia (SD) | 1,33 | 1,00-1,76 | 0,050 ^a |
| Grupa chorych w średnim wieku (wiek 21-60 lat) | | | |
| Płeć (żeńską vs męską [†]) | 4,23 | 1,02-17,5 | 0,046 |
| Średnica | 1,37 ^b | 1,12-1,68 | 0,002 |
| Grupa chorych w podeszłym wieku (>60 lat) | | | |
| Średnica | 1,30 ^b | 1,12-1,50 | 0,001 |
| Przedni brzeg guza: ciało rzęskowe | 3,59 | 0,98-13,1 | 0,053 |

PU – przedział ufności, HR – iloraz zagrożeń.
 *Wartości p uzyskano za pomocą modelu proporcjonalnej regresji Coxa.
 †Zmienna referencyjna.
^aNa przyrost o rok.
^bNa przyrost o 1 mm.

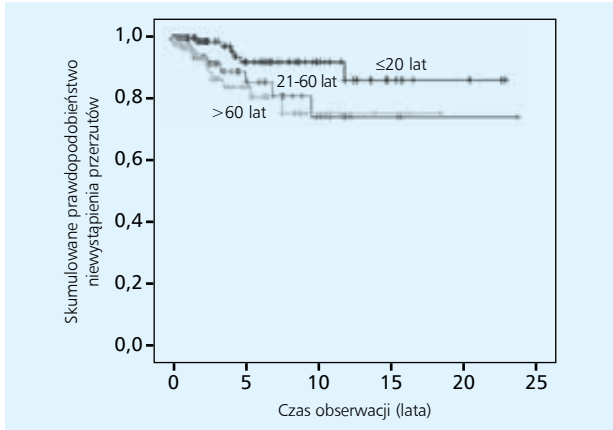
Tabela 5. Wpływ wieku na rokowanie dotyczące przeżycia chorych na czerniaka naczyńówki: oszacowanie metodą Kaplana-Meiera

| | Przerzuty | | | | |
|--|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | Po roku | Po 3 latach | Po 5 latach | Po 10 latach | Po 15 latach |
| Przerzuty u wszystkich chorych | | | | | |
| Chorzy młodzi (≤20 lat) | 9 (0/91) | 1,2±1,2% (1/64) | 7,9±3,4% (5/49) | 7,9±3,4% (5/21) | 13,7±6,4% (6/7) |
| Chorzy w średnim wieku (21-60 lat) | 1,6±1,6% (1/63) | 8,4±3,6% (5/38) | 10,9±4,3 (6/27) | 25,5±8,9 (9/10) | 2,5±8,9 (9/3) |
| Chorzy w podeszłym wieku (>60 lat) | 3,2±1,9% (3/62) | 13,3±4,6% (8/36) | 15,8±5,1 (9/28) | 24,4±7,5% (11/6) | 24,4±7,5% (11/2) |
| Przerzuty po wykluczeniu chorych na czerniaka tęczówki | | | | | |
| Chorzy młodzi (≤20 lat) | 0 (0/65) | 1,7±1,7% (1/47) | 8,5±4,1% (4/36) | 8,5±4,1% (4/16) | 16,2±8,2% (5/5) |
| Chorzy w średnim wieku (21-60 lat) | 2,1±2,1% (1/47) | 10,9±4,6% (5/29) | 14,2±5,5% (6/21) | 33,6±11,5% (9/6) | 33,6±11,5% (9/3) |
| Chorzy w podeszłym wieku (>60 lat) | 4,3±2,5% (3/48) | 17,9±6,1% (8/26) | 21,2±6,7% (9/20) | 32,8±9,8 (11/4) | 32,8±9,8% (11/1) |

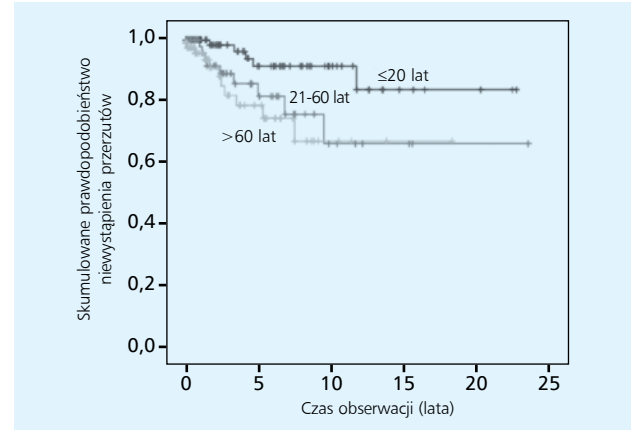
Dla występowania przerzutów u chorych w wieku ≤20 vs 21-60 lat p=0,063, u chorych w wieku ≤20 vs >60 lat p=0,017, u chorych w wieku 21-60 vs >60 lat p=0,555, na podstawie testu log-rank. Dla występowania przerzutów po wykluczeniu chorych na czerniaka tęczówki u chorych w wieku ≤20 vs 21-60 lat p=0,0464, u chorych w wieku ≤20 vs >60 lat p=0,0069, u chorych w wieku 21-60 vs >60 lat p=0,4733, na podstawie testu log-rank.

rzęskowego oraz 15 i 25% czerniaków naczyńówki, co przemawia za lepszym rokowaniem dotyczącym przeżycia w grupie chorych na czerniaka tęczówki niż wśród chorych na czerniaka tylnego odcinka błony naczyniowej [3]. Na częstość powstawania przerzutów wpływają też wymiary ogniska nowotworu (średnica podstawy, grubość) [3-5]. Odsetków przeżycia wśród chorych młodych nie można zatem bezpośrednio porównywać ze wskaźnikami przeżycia u chorych starszych, ponieważ między tymi grupami są różnice w umiej-

scowieniu guza i jego podstawowych wymiarach [12]. W omawianym badaniu podjęto starania zmierzające do uniknięcia błędów z powodu zakłócającego wpływu innych czynników, takich jak położenie guza lub jego wielkość. Uczestniczących w nim chorych należących do trzech różnych grup wiekowych (młodych porównywano z chorymi w wieku średnim lub podeszłym) dopasowano pod względem czynników rokowniczych o zasadniczym znaczeniu, takich jak płeć, położenie guza, umiejscowienie jego



Rycina 1. Przerzuty czerniaka naczyńiówki w poszczególnych grupach wiekowych.



Rycina 2. Przerzuty czerniaka ciała rzęskowego i naczyńiówki w poszczególnych grupach wiekowych.

brzegu przedniego, największa średnica podstawy, grubość naciekania w ultrasonografii oraz naciekanie poza gałkę oczną.

Wyniki kilku badań świadczą dowodzą wprawdzie, że starszy wiek jest czynnikiem przepowiadającym wystąpienie przerzutów [3,5], ale nie wszyscy autorzy zgadzają się z tą opinią [2,8,9]. W omawianym badaniu starszy wiek w grupie młodych chorych pozwalał przewidzieć powstanie przerzutów. Wśród tych chorych ryzyko wystąpienia przerzutów było też mniejsze niż wśród chorych w wieku średnim lub podeszłym. Mimo znaczenia tej informacji uzyskane wyniki wymagają potwierdzenia w trakcie dłuższej obserwacji, ponieważ przerzuty czerniaka naczyńiówki mnogą się pojawić dopiero po 15 latach lub później.

W badaniu przeprowadzonym wcześniej z udziałem 63 chorych w wieku 20 lat lub młodszych autorzy niniejszego badania stwierdzili, że 5- i 15-letnie przeżycie wyniosło w tej grupie odpowiednio 95 i 77%. Na tej podstawie uznali, że krótsze (5-letnie) przeżycie chorych młodszych jest lepsze, a odległe (15-letnie) przeżycie podobne do obserwowanego wśród chorych starszych [12]. W badaniu tym nie wyeliminowano jednak czynników zakłócających i oceniane grupy chorych nie były porównywalne, uzyskane wyniki porównano za to rezultatami opublikowanymi wcześniej [21]. W omawianym badaniu porównano chorych młodych z chorymi w wieku średnim lub podeszłym po zastosowaniu techniki dopasowania grup i stwierdzono, że krótsze (5-letnie) i odległe (15-letnie) przeżycie chorych młodszych cechowało się rzadszym występowaniem przerzutów niż wśród chorych w wieku średnim lub podeszłym.

Podobne spostrzeżenia świadczące o korzystniejszym rokowaniu w grupie chorych młodszych uzyskano w badaniach poświęconych czerniakowi skóry [22,23]. Za pogorszenie rokowania wśród starszych chorych na czerniaka skóry odpowiada prawdopodobnie postępujące z wiekiem osłabienie mechanizmów obronnych organizmu [24]. Nie wiadomo, czy zjawisko to ma znaczenie w przebiegu czerniaka naczyńiówki, uzyskano jednak kliniczne dowody świadczące o pobudzeniu układu odpornościowego u chorych na czerniaka naczyńiówki, przejawiające się odbarwieniami skórnymi [25,26].

Ograniczeniami omawianego badania są stosunkowo mała grupa uczestników i dość krótki okres obserwacji, biorąc jednak pod uwagę rzadkość występowania czerniaka parametry te mają istotne znaczenie. W badaniu tym uwzględniano też cechy kliniczne, nie oceniano natomiast cech patomorfologicznych nowotworu (takich jak rodzaj komórek, aktywność mitotyczna, sieć naczyńiowa, limfocyty w utkaniu guza) ani genetycznych (stanu chromosomów 3, 6, 8, klasy 1 lub 2), ponieważ nie u wszystkich uczestników dane te były dostępne. Bardziej szczegółowa analiza uwzględniająca dostosowanie danych klinicznych, patomorfologicznych i genetycznych mogłaby dostarczyć dokładniejszych wyników.

Podsumowując, w omawianym badaniu porównawczym z dopasowaną grupą, w którym oceniano wpływ wieku na rokowanie dotyczące przeżycia chorych na czerniaka naczyńiówki, wykazano, że wiek jest ważnym czynnikiem pozwalającym przewidzieć wystąpienie przerzutów. Wskazanie swoistych czynników odpowiadających za lepsze rokowanie wśród chorych młodszych wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

Analizę statystyczną przeprowadziła Dr Rishita Nutheti z Hyderabadu w Indiach.

Uzyskano wsparcie finansowe Michaela Bruce'a i Ellen Ratner z Nowego Jorku, NY (J.A.S., C.L.S.) oraz z Eye Tumor Research Foundation z Filadelfii, PA (C.L.S., J.A.S.). Fundatorzy nie uczestniczyli w opracowaniu projektu badania ani jego realizacji, gromadzeniu, analizowaniu ani interpretacji danych, jak również w przygotowaniu, ocenie i zatwierdzeniu manuskryptu. Dr Carol L. Shields miała pełny dostęp do wszystkich danych badania i bierze pełną odpowiedzialność za kompletność i rzetelność ich analizy.

Autorzy nie zgłaszają żadnych konfliktów interesów.

© 2012 Wichtig Editore. Reprinted from Eur J Ophthalmol 2013; 23 (2): 208-216. Swathi Kaliki, Carol L. Shields, Arman Mashayekhi, Anuradha Ganesh, Minoru Furuta, Jerry A. Shields Influence of age on prognosis of young patients with uveal melanoma: a matched retrospective cohort study with permission of Wichtig Editore.

Piśmiennictwo

- Shields JA, Shields CL. Intraocular Tumors: An Atlas and Textbook, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 85-139.
- Apt L. Uveal melanomas in children and adolescents. *Int Ophthalmol Clin* 1962; 2: 403-10.
- Shields CL, Furuta M, Thangappan A, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 989-98.
- Singh AD, Shields CL, Shields JA. Prognostic factors in uveal melanoma. *Melanoma Res* 2001; 11: 255-63.
- 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.
- Onken MD, Worley LA, Harbour JW. Association between gene expression profile, proliferation and metastasis in uveal melanoma. *Curr Eye Res* 2010; 35: 857-63.
- Shields JA, Shields CL. Prognostic factors for uveal melanoma. In: Gospodarowicz M, O'Sullivan B, Sobin LH, eds. *Prognostic Factors in Cancer*, 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley-Liss, Inc.; 2006: 269-72.
- Paul EV, Parnell BL, Fraker M. Prognosis of malignant melanomas of the choroid and ciliary body. *Int Ophthalmol Clin* 1962; 2: 387-402.
- Barr CC, McLean IW, Zimmerman LE. Uveal melanoma in children and adolescents. *Arch Ophthalmol* 1981; 99: 2133-6.
- Shields CL, Shields JA, Milite J, De Potter P, Sabbagh R, Menduke H. Uveal melanoma in teenagers and children. A report of 40 cases. *Ophthalmology* 1991; 98: 1662-6.
- Pogrzebielski A, Orłowska-Heitzman J, Romanowska-Dixon B. Uveal melanoma in young patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 1646-9.
- Singh AD, Shields CL, Shields JA, Sato T. Uveal melanoma in young patients. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 918-23.
- Leonard BC, Shields JA, McDonald PR. Malignant melanomas of the uveal tract in children and young adults. *Can J Ophthalmol* 1975; 10: 441-9.
- Jensen OA. Malignant melanomas of the human uvea: 25-year follow-up of cases in Denmark, 1943-1952. *Acta Ophthalmol* 1982; 60: 161-82.
- Verdaguer J Jr. Prepubertal and pubertal melanomas in ophthalmology. *Am J Ophthalmol* 1965; 60: 1002-11.
- Greer CH. Congenital melanoma of the anterior uvea. *Arch Ophthalmol* 1966; 76: 77-8.
- Broadway D, Lang S, Harper J, et al. Congenital malignant melanoma of the eye. *Cancer* 1991; 67: 2642-52.
- Ellsworth RM. Juvenile melanoma of the uvea. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1960; 64: 148-9.
- Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Mashayekhi A, Shields JA. Clinical spectrum and life prognosis of patients with uveal melanoma based on age at presentation in 8033 cases. *Retina* 2012; 32: 1363-72.
- Shields CL, Kaliki S, Shah SU, Luo W, Furuta M, Shields JA. Iris melanoma: features and prognosis in 317 children and adults. *J AAPOS* 2012; 16: 10-6.
- Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz JA, Schachat AP. A review of mortality from choroidal melanoma. II. A metaanalysis of 5-year mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 245-50.
- Strouse JJ, Fears TR, Tucker MA, Wayne AS. Pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4735-41.
- Ferrari A, Bono A, Baldi M, et al. Does melanoma behave differently in younger children than in adults? A retrospective study of 33 cases of childhood melanoma from a single institution. *Pediatrics* 2005; 115: 649-54.
- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3622-34.
- Nordlund JJ, Kirkwood JM, Forget BM, Milton G, Albert DM, Lerner AB. Vitiligo in patients with metastatic melanoma: a good prognostic sign. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 689-96.
- Sarici AM, Shah SU, Shields CL, Birdsong RH, Shields JA. Cutaneous halo nevi following plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 1499-501.

KOMENTARZ



Dr n. med.
Iwona Rospond-Kubiak
Katedra Okulistyki
i Klinika Okulistyczna
UM w Poznaniu

W OMAWIANYM ARTYKULE PRZEDSTAWIONO obserwacje dotyczące przebiegu czerniaka błony naczyniowej u pacjentów poniżej 20 r.ż. oraz wpływu wieku chorego w momencie rozpoznania nowotworu na ryzyko wystąpienia przerzutów odległych w materiale Wills Eye Institute. Mocnymi punktami pracy są spójność danych (wszyscy chorzy byli badani przez dwóch doświadczonych klinicystów), duża grupa ba-

dana (122 osoby na przestrzeni 31 lat) oraz próba odniesienia obserwowanych zjawisk do grup pacjentów w wieku średnim i podeszłym. Mocną stroną jest też przeprowadzenie analiz statystycznych po wyłączeniu chorych na czerniaka tęczówki, który u pacjentów młodszych występuje zdecydowanie częściej.

Minusem jest zastosowanie do oceny prawdopodobieństwa wystąpienia przerzutów, zwłaszcza w grupie pacjentów starszych, metody Kaplana-Meiera, która nie wyklucza prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn innych niż rozsiew nowotworu. Można także dyskutować, dlaczego za pacjenta młodego uznano osobę poniżej akurat 20 r.ż., a nie np. 18 r.ż. (kryterium UE dla oznaczenia wieku dorosłego), aczkolwiek rzeczywiście takie kryterium wiekowe przyjmowali w swoich pracach także inni autorzy [1,2]. Słabszą stroną artykułu jest też brak analizy cytogenetycznej i korelacji jej wyników z rzadszym występowaniem przerzutów u chorych młodszych.

Niemniej obserwacje autorów artykułu są niezwykle ciekawe, sugerują bowiem, że wiek w momencie rozpoznania nowotworu może wpływać na prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów odległych, a także, że rzadziej występują one u pacjentów młodszych. Wcześniej uważano, że przebieg czerniaka naczyniówki i (lub) ciała rzęskowego nie różni u nich się zbytnio od obserwowanego w grupie typowej dla jego występowania, a opinię tę oparto na wynikach pracy przeprowadzonej na dużym materiale histopatologicznym Armed Forces Institute of Pathology z długoletnią obserwacją chorych [1] (na tym samym rejestrze oparł swoją klasyfikację czerniaków Callender; instytut ten obecnie rozwiązano).

Częstsze występowanie większych guzów u chorych płci męskiej opisano już uprzednio, choć w ba-

danej populacji chorych z Wysp Brytyjskich u mężczyzn guzy były położone w naczyniówce częściej niż u kobiet, grup nie dzielono jednak pod względem wieku [3]. Znaczenie największego wymiaru podstawy guza jako czynnika ryzyka rozsiewu nowotworu opisywano wielokrotnie w różnych pracach.

Dotychczas nie poznano dokładnego mechanizmu powstawania przerzutów czerniaka naczyniówki. Wiadomo, które guzy zachowują się agresywnie i jaki jest patomechanizm przemian, w wyniku których komórkom czerniaka udaje się zmylić mechanizmy obronne organizmu i osiedlić głównie w wątrobie, nie wiadomo natomiast, co konkretnie przesądza o tym, że do takiej przemiany dochodzi i kiedy ona ma miejsce. Łagodniejszy przebieg choroby u pacjentów młodszych sugerowałby dodatkową rolę układu immunologicznego, a być może po prostu nie występują u nich guzy agresywne, tj. wykazujące monosomię chromosomu 3 lub ekspresję BAP-1? Z niecierpliwością pozostaje więc czekać na wyniki dalszych badań, które mogłyby wyjaśnić tę kwestię. Ze względu na rzadkość występowania czerniaków naczyniówki u młodszych pacjentów powinno to być badania wieloośrodkowe.

Piśmiennictwo

- 1 Barr CC, McLean IW, Zimmerman LE. Uveal melanoma in children and adolescents. *Arch Ophthalmol* 1981;99:2133-2136.
- 2 Pogrzebielski A, Orłowska-Heitzman J, Romanowska-Dixon B. Uveal melanoma in young patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1646-1649.
- 3 Damato BE, Coupland SE. Differences in uveal melanomas between men and women from the British Isles. *Eye (Lond)* 2012 Feb;26(2):292-299.

Piśmiennictwo ze str. 8

• szczególnie interesujące •• wyjątkowo interesujące

- 1 Yanoff M, Duker J. Optic neuropathies and neuroretinitis. In: Wiggs JL, Miller D, Azar DT, et al., editors. *Ophthalmology: expert consult*, 3rd ed. London: Mosby Elsevier; 2008. pp. 964-965.
- 2 Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326:581-588.
- 3 Optic Neuritis Study Group. The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Neurology* 1997; 49:1404-1413.
- 4 El-Dairi MA, Ghasia F, Bhatti MT. Pediatric optic neuritis. *Int Ophthalmol Clin* 2012; 52:29-49; xii.
- Artykuł przeglądowy, w którym oceniono doniesienia poświęcone zapaleniu nerwu wzrokowego opublikowane w ciągu ostatnich 50 lat.
- 5 Lucchinetti CF, Kiers L, O'Duffy A, et al. Risk factors for developing multiple sclerosis after childhood optic neuritis. *Neurology* 1997; 49:1413-1418.
- 6 Waldman AT, Stull LB, Galetta SL, et al. Pediatric optic neuritis and risk of multiple sclerosis: meta-analysis of observational studies. *J AAPOS* 2011; 15:441-446.
- Metaanaliza badań obserwacyjnych oceniająca czynniki ryzyka progresji izolowanego zapalenia nerwu wzrokowego do SM spełniającego kliniczne kryteria diagnostyczne w populacji dzieci.
- 7 Shatriah I, Adlina AR, Alshaarawi S, Wan-Hitam WH. Clinical profile of Malay children with optic neuritis. *Pediatr Neurol* 2012; 46:293-297.

- 8 Albert DM, Jakobiec FA, Miller JW, Azar DT. Optic neuritis. In: Gabbedy RJ, Knowles Z, editors. Principles and practice of ophthalmology, 3rd ed. North America: Elsevier Saunders; 2008. pp. 3871–3885.
- 9 Aydin ÖF, Ince H, Taşdemir HA, Özyürek H. Charles Bonnet syndrome after herpes simplex encephalitis. *Pediatr Neurol* 2012; 46:250–252.
- 10 Hayati AA, Wan-Hitam WH, Cheong MT, et al. Optic neuritis in a child with biotinidase deficiency: case report and literature review. *Clin Ophthalmol* 2012; 6:389–395.
- 11 Dass Hazarika R, Deka NM, Khyriem AB, et al. Invasive meningococcal infection: analysis of 110 cases from a Tertiary Care Centre in North East India. *Indian J Pediatr* 2013; 80:359–364.
- 12 Lapphra K, Juh L, Scheifele DW. Adverse neurologic reactions after both doses of pandemic H1N1 influenza vaccine with optic neuritis and demyelination. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:84–86.
- 13 Yilmaz Ü, Güctiyener K, Erin DM, et al. Reduced retinal nerve fiber layer thickness and macular volume in pediatric multiple sclerosis. *J Child Neurol* 2012; 27:1517–1523.
- Udokumentowano wyniki OCT nerwu wzrokowego u chorych na zapalenie nerwu wzrokowego i SM oraz porównano je z wynikami uzyskanymi u osób zdrowych.
- 14 Derfuss T, Meinl E. Identifying autoantigens in demyelinating diseases: valuable clues to diagnosis and treatment? *Curr Opin Neurol* 2012; 25:231–238.
- 15 Rostasy K, Mader S, Schanda K, et al. Antimyelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in pediatric patients with optic neuritis. *Arch Neurol* 2012; 69:752–756.
- W grupie chorych na zapalenie nerwu wzrokowego zastosowano odkryte ostatnio markery biologiczne.
- 16 Mader S, Gredler V, Schanda K, et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *J Neuroinflammation* 2011; 8:184.
- 17 Tillema JM, McKeon A. The spectrum of neuromyelitis optica (NMO) in childhood. *J Child Neurol* 2012; 27:1437–1447.
- 18 Salazar R, Cergnet M, Farhat E, Lim HW. Neuromyelitis optica in a patient with pemphigus foliaceus. *J Neurol Sci* 2012; 319:152–155.
- 19 Bonhomme GR, Mitchell EB. Treatment of pediatric optic neuritis. *Curr Treat Options Neurol* 2012; 14:93–102.
- 20 Pula JH, Macdonald CJ. Current options for the treatment of optic neuritis. *Clin Ophthalmol* 2012; 6:1211–1223.
- Przeanalizowano dowody świadczące o skuteczności postępowania u chorych na różne formy zapalenia nerwu wzrokowego.
- 21 Yeh EA, Weinstock-Guttman B. The management of pediatric multiple sclerosis. *J Child Neurol* 2012; 27:1384–1393.
- 22 Pohl D, Tenembaum S. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis. *Curr Treat Options Neurol* 2012; 14:264–275.
- 23 Waldman AT, Shumski MJ, Jerrehian M, Liu GT. Parent and medical professional willingness to enroll children in a hypothetical pediatric Optic Neuritis Treatment Trial. *Front Neurol* 2011; 2:75.
- Ciekawe spostrzeżenia dotyczące opinii rodziców o udziale ich dzieci w prospektywnych randomizowanych badaniach.