

# Analiza cytogenetyczna komórek czerniaka naczyniówki 7 lat doświadczeń klinicznych

Cytogenetics of Uveal Melanoma. A 7-Year Clinical Experience

**Bertil Damato, MD, PhD, Catherine Duke, BSc, MSc, Sarah E. Coupland, MBBS, PhD, Paul Hiscott, PhD, FRCPath, Peter A. Smith, MBBS, FRCPath, Ian Campbell, MD, FRCS, Angela Douglas, BSc, DipRCPath, Peter Howard, BSc, Msc**

Ophthalmology, Volume 114, Number 10, October 2007, 1925-1931 / Ophthalmology, Tom 114, Numer 10, Październik 2007, 1925-1931

## Streszczenie

**Cel:** Utrata chromosomu 3 i dodatkowy chromosom 8 obecny w komórkach czerniaka naczyniówki są połączone z ryzykiem choroby przerzutowej. Począwszy od roku 1999 wszystkim pacjentom leczonym metodą miejscowej resekcji przeztwardówkowej i enukleacji proponowaliśmy analizę cytogenetyczną. Poniższe badanie koreluje wyniki takiej analizy z klinicznymi i histologicznymi czynnikami ryzyka oraz ze śmiertelnością w przebiegu choroby podstawowej. **Opis badania:** Seryjna analiza przypadków, nierandomizowane. **Grupa badana:** Trzystu pięćdziesięciu sześciu pacjentów z czerniakiem naczyniówki i danymi co do nieprawidłowości cytogenetycznych dotyczących chromosomów 3 i 8. **Metody badawcze:** Średnicę podstawy guza mierzono ultrasonograficznie. Typ utkania komórkowego, obecność zamkniętych pętli naczyniowych oraz indeks mitotyczny określano histopatologicznie. Analizę cytogenetyczną wykonywano metodą fluorescencji hybrydyzacji in situ z zastosowaniem sond centromerowych dla chromosomów 3 i 8 oraz dla c-myc. Pacjenci byli zarejestrowani w centralnym rejestrze nowotworowym (National Health Service Cancer Registry), który powiadamiał nas o wszystkich zgonach z powodu rozsiewu choroby nowotworowej. Metody statystyczne obejmowały analizę wieloczynnikową Coxa oraz analizę metodą Kaplana-Meiera. **Metody kontroli wyników:** Śmiertelność w wyniku choroby podstawowej według cech klinicznych, histologicznych i korelacja zmiennych cytogenetycznych z innymi czynnikami rokowniczymi, takimi jak wyznaczony przez specyficzny współczynnik - indeks prognostyczny (predictive index- PI). **Wyniki:** Średni wiek pacjentów wynosił 61,9 lat. Komórki nowotworu nie wykazywały żadnych nieprawidłowości cytogenetycznych w obrębie chromosomów 3 i 8 w 42%, dodatkowy chromosom 8 w 11 %, monosomię 3 w 21 % oraz obie nieprawidłowości w 27%. Dane te korelowały z zajęciem ciała rzęskowego ( $P < 0,001$ ), penetracją poza twardówkę ( $P = 0,007$ ), dużą średnicą podstawy guza ( $P < 0,001$ ), obecnością komórek nabłonkowatych w utkaniu guza ( $P < 0,001$ ), zamkniętych pętli łącznotkankowych ( $P < 0,001$ ) oraz indeksem mitotycznym powyżej 4/40 w polu obserwacji ( $P < 0,001$ ). W momencie zamykania badania zmarło 76 pacjentów (67 z powodu choroby przerzutowej). Analiza wieloczynnikowa Coxa wykazała, że najbardziej znaczącymi czynnikami ryzyka był wymiar podstawy guza ( $P < 0,001$ ), monosomia 3 ( $P < 0,001$ ) oraz utkanie z komórek nabłonkowatych ( $P = 0,004$ ). Opracowany przez nas współczynnik (predictive index- PI) zawiera analizę wymienionych powyżej zmiennych. Analiza metodą Kaplana-Meiera wykazała, że odsetek zgonów z powodu przerzutów odległych wynosił od 0% u 84 z czerniakiem o niskim stopniu złośliwości ( $PI < 19$ ) do 66% u 100 z czerniakiem o wysokim stopniu złośliwości ( $PI > 26$ ; 95% przedział ufności 53-80%). **Wniosek:** Analiza cytogenetyczna chromosomów 3 i 8 ułatwia określenie rokowania po leczeniu czerniaka naczyniówki, ale musi być ona połączona z analizą średnicy podstawy i utkania komórkowego nowotworu.

## Summary

**Purpose:** Chromosome 3 loss and chromosome 8 gains in uveal melanoma are associated with metastatic death. Since 1999, we have offered cytogenetic analysis to patients treated by local resection or enucleation. This study correlated our cytogenetic results with clinical and histologic predictors and disease-specific mortality. **Design:** Nonrandomized case series. **Participants:** Three hundred fifty-six patients with uveal melanoma with data on chromosome 3 and chromosome 8. **Methods:** Tumor diameter was measured by echography. Cell type, presence of closed connective tissue loops, and mitotic rate were determined histopathologically. Fluorescence in situ hybridization

was performed using centromeric probes for chromosomes 3 and 8 and for c-myc. Patients were flagged at the National Health Service Cancer Registry, which notified us of any deaths. Statistics included Cox multivariate analysis and Kaplan-Meier analysis.

**Main Outcome Measures:** Disease-specific mortality, according to clinical, histologic and cytogenetic features as well as correlation between cytogenetic variables and other mortality predictors, including a predictive index. **Results:** The patients had a mean age of 61.9 years. The tumors showed no cytogenetic abnormalities of chromosomes 3 or 8 in 42%, chromosome 8 gains in 11%, monosomy 3 in 21%, and both abnormalities in 27%. These correlated with ciliary body involvement ( $P < 0.001$ ), extraocular spread ( $P = 0.007$ ), large basal tumor diameter ( $P < 0.001$ ), epithelioid cellularity ( $P < 0.001$ ), closed connective tissue loops ( $P < 0.001$ ), and mitotic rate exceeding 4/40 high power fields ( $P < 0.001$ ). By the study close, 76 patients had died (67 from metastasis). Cox multivariate analysis showed the most significant factors to be basal tumor diameter ( $P < 0.001$ ), monosomy 3 ( $P < 0.001$ ), and epithelioid cellularity ( $P = 0.004$ ). A predictive index (PI) was derived from these variables. Kaplan-Meier analysis showed that 5-year metastatic death rates ranged from 0% in 84 patients with low-grade melanoma ( $PI < 19$ ) to 66% in 100 patients with high-grade tumor ( $PI > 26$ ; 95% confidence interval, 53%-80%). **Conclusion:** Cytogenetic analysis of chromosomes 3 and 8 enhances prediction of disease-specific mortality after treatment of uveal melanoma but must be interpreted together with tumor diameter and cell type.

Ophthalmology 2007; 114:1925-1931 © 2007 by the American Academy of Ophthalmology.