

Результаты хирургического и лучевого лечения меланомы конъюнктивы

А.А. Яровой, О.В. Голубева, С.С. Клеянкина, В.А. Яровая

ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России;
Россия, 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, 59а

Контакты: Андрей Александрович Яровой yarovoyaa@yandex.ru

Цель работы — анализ результатов хирургического и консервативного лечения меланомы конъюнктивы (МК) на основе собственного опыта.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ данных 25 пациентов с МК, подвергшихся хирургическому и/или брахитерапевтическому лечению с использованием аппликаторов Sr-90. Проведен анализ клинических и гистологических особенностей, а также результатов лечения.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 57,15 (20–82) года. В 9 случаях МК развилась на фоне приобретенного меланоза (первичного — 8, вторичного — 1). В 15 случаях был вовлечен лимб, в 14 — роговица, в 24 — бульбарная конъюнктива, в 8 — своды, в 7 — тарзальная конъюнктива. Максимальная толщина опухоли составила 28 мм. Десять пациентов были пролечены путем эксцизионной биопсии (включая CO₂-лазер и радиохимию), 4 — путем эксцизионной биопсии с последующим проведением брахитерапии Sr-90, 8 — проведением исключительно брахитерапии, средняя доза излучения при этом составила 150 Гр на глубине 1,5–3,0 мм. У 1 пациента была проведена поднадкостничная экзентерация орбиты, у 2 — расширенная энуклеация. Семь удаленных МК были эпителиоидноклеточного типа, 5 — веретенноклеточного, 5 — смешанного. Срок наблюдения составил от 3 до 114 мес, в среднем — 25 мес. Регрессия опухоли была достигнута у 21 пациентов, имел место 1 рецидив после хирургического лечения и 3 — после облучения, при этом все рецидивы были отмечены у пациентов с приобретенным меланозом, 3 рецидива успешно пролечены, 1 рецидив привел к экзентерации орбиты. Ни одного рецидива не было зарегистрировано после проведения комбинированного лечения. У 1 пациента были верифицированы метастазы в околушннные лимфатические узлы. Два пациента погибли вследствие метастатического поражения. После проведения брахитерапии Sr-90 осложнений отмечено не было. Пациенты, перенесшие расширенную энуклеацию, наблюдаются 4 и 22 мес без признаков рецидивирования.

Выводы. Хирургическое иссечение в комбинации с брахитерапией Sr-90 является наиболее эффективным методом лечения МК. Для проведения исследования в дальнейшем требуются большие группы пациентов.

Ключевые слова: меланома конъюнктивы, расширенная энуклеация, комбинированное лечение, брахитерапия, Sr-90.

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-38-41

Results of surgical and radiation treatment of conjunctival melanoma

A.A. Yarovoy, O.V. Golubeva, S.S. Kleyankina, V.A. Yarovaya

Ocular Oncology Department, S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution;
59a Beskudnikovsky Boulevard, Moscow, 127486, Russia

Objective — analysis of the results of surgical and conservative treatment of conjunctival melanoma (CM) on the basis of our own experience.

Materials and methods. Retrospective analysis of 25 patients with CM treated with surgery and/or Sr-90-brachytherapy in Ocular Oncology Service of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution. Clinical and histological features and treatment outcomes were analyzed.

Results. Patients mean age was 57.15 years (from 20 to 82). In 9 cases CM arose from acquired melanosis (primary — 8, secondary — 1). In 15 cases tumor involved limbus, in 14 — cornea, in 24 cases — bulbar conjunctiva, in 8 — fornices and in 7 — tarsal conjunctiva. Maximum tumor thickness was up to 28 mm. Ten patients were treated with excisional biopsy (including CO₂-laser or radiosurgery), 4 — with excisional biopsy with subsequent Sr-90-brachytherapy, 8 — with brachytherapy alone with mean irradiation dose 150 Gy to a depth of 1.5–3.0mm, in 1 patient orbital periosteal exenteration was fulfilled and in 2 patients extended enucleation was performed. Seven excised tumors were epithelioid cell, 5 — spindle cell, 5 — mixed cell type. The follow-up was from 3 to 114 months (mean 25 months). Local control was achieved in 21 cases, 1 recurrence was after surgery and 3 after irradiation, all the recurrences were in patients with acquired melanosis, 3 recurrences were successfully treated, one led to exenteration. No recurrences were diagnosed after surgery combined with brachytherapy. One patient had preauricular lymph nodes metastasis. Two patients died because of metastasis. No complications were diagnosed after Sr-90-irradiation. Patients underwent extended enucleation are followed up 4 and 22 months with no features of recurrences.

Conclusion. Excisional biopsy especially combining with Sr-90-brachytherapy is a well-tolerated and effective therapy. Larger groups of patient are required for further analysis.

Key words: conjunctival melanoma, extended enucleation, combined treatment, brachytherapy, Sr-90

Введение

Меланома конъюнктивы (МК) относится к редким заболеваниям глаза [1], составляя лишь 2 % в структуре злокачественных опухолей органа зрения [7] и 0,25 % от общего числа меланом различной локализации [4]. Отличительными особенностями МК, развивающейся из меланоцитов, расположенных среди базальных клеток конъюнктивы, являются клинический полиморфизм, частое метастазирование и склонность к рецидивированию после хирургического лечения [15–17], чем и обусловлено множество предлагавшихся ранее и используемых в настоящее время методов лечения.

Иссечение по технике no-touch с последующей криотерапией краев раны является ведущим хирургическим подходом к лечению МК [14]. В ряде клиник активно применяется брахитерапия с различными изотопами, включая Ru-106 [10], I-125 [9] и Sr-90 [1, 3, 13]. Дистанционная лучевая терапия в исключительных случаях может быть использована как альтернатива экзентерации при МК высокого риска [18]. В последние годы предложено использование химиотерапевтических средств, таких как митомицин-С [11], и интерферонов [2, 6]. Все вышеперечисленные методы применяются как самостоятельно, так и в комбинации.

Тем не менее относительно небольшая встречаемость МК не позволяет провести достаточно крупные рандомизированные исследования и обоснованно определить наиболее рациональный метод лечения. Имеющиеся публикации, как правило, представляют небольшой объем исследований с неоднозначными результатами и нередко служат материалом для последующих весьма ценных и интересных метаанализов [8]. В связи с этим результаты лечения МК, публикуемые различными центрами, представляют интерес для понимания возможностей и эффективности лечения данной патологии.

Цель данной работы — анализ результатов хирургического и консервативного подходов к лечению МК на основе собственного опыта.

Материалы и методы

За период с 2001 по 2015 г. в отделе офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России было пролечено 30 пациентов с МК. Проведено хирургическое и/или брахитерапевтическое лечение с использованием аппликаторов с радиоизотопом Sr-90+Y-90. В исследование были включены 25 пациентов с имеющейся полной клинической информацией и сроком наблюдения не менее 3 мес.

Средний возраст пациентов исследуемой группы, представленной в равной степени лицами женского ($n = 13$; 52 %) и мужского пола ($n = 12$; 48 %), составил 57,15 года (от 20 до 82 лет).

В 24 случаях в процесс была вовлечена бульбарная конъюнктива, с меньшей частотой поражались лимб ($n = 15$) и роговица ($n = 14$), а также своды ($n = 8$) и тарзальная конъюнктива ($n = 7$). Максимальная толщина новообразования составила 28 мм, минимальный диаметр основания — 5 мм.

Клиническая картина в 15 случаях была представлена узловой формой, 2 опухоли были беспигментными. Поверхностно-распространенные формы МК имели место у 6 пациентов. При этом у 4 пациентов отмечен плоскостной рост с формированием узла. В 9 случаях МК развилась на фоне первичного приобретенного меланоза с малигнизацией, в 1 случае — на фоне вторичного приобретенного меланоза с малигнизацией (после ожога конъюнктивы клеем несколько лет назад), 5 случаев — *de novo*, 10 — на фоне невуса.

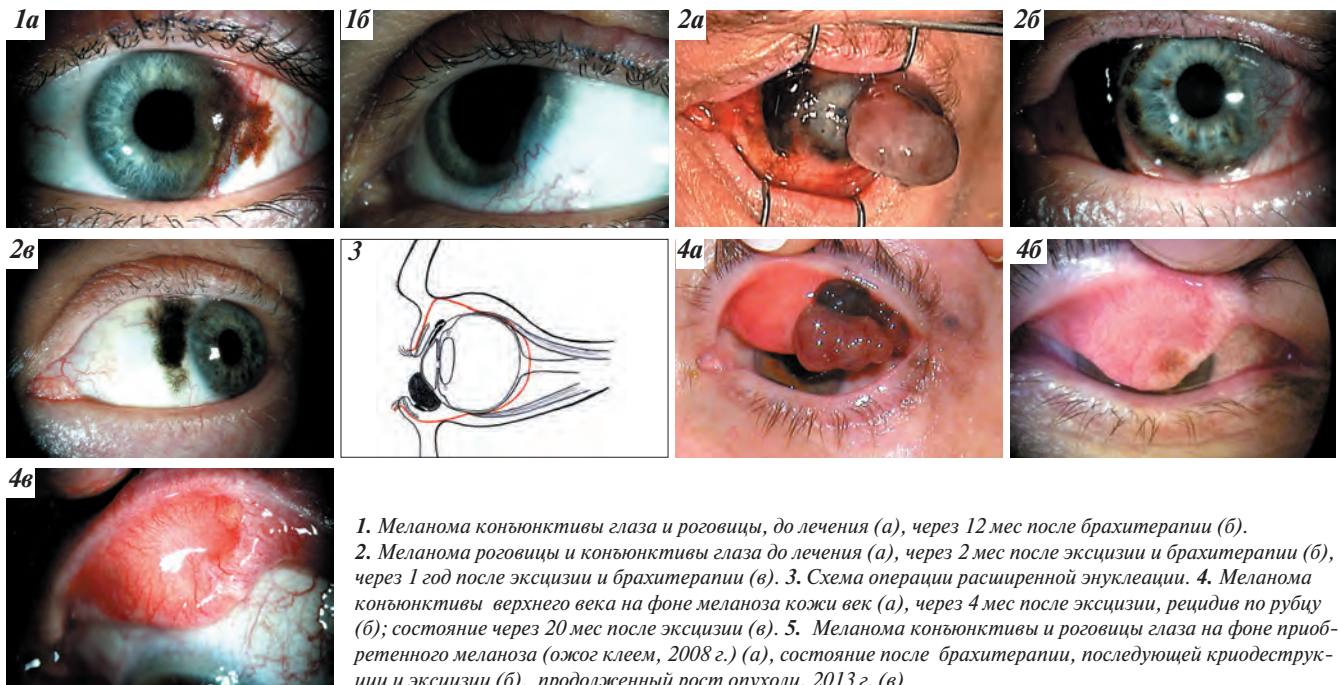
Из методов обследования использовались биомикроскопия, визометрия, тонометрия, ультразвуковая биомикроскопия, офтальмоскопия, в ряде случаев компьютерная и/или магнитно-резонансная томография, общее онкологическое обследование.

Десяти пациентам было выполнено хирургическое иссечение опухоли (включая CO₂-лазерное и радиохirurgическое), 4 — эксцизионная биопсия с последующим проведением брахитерапии, 8 пациентам первично проведена брахитерапия (1 пациентке с вторичным меланозом выполнена брахитерапия с нескольких полей). Поглощенная доза излучения при этом составляла 150–180 Гр на глубине 1,5–3,0 мм. У 1 пациента первично была проведена поднадкостничная экзентерация орбиты. У 2 пациентов с вовлечением в процесс сводов, бульбарной и тарзальной конъюнктивы выполнена расширенная энуклеация по следующей методике: после проведения блефарорафии, отступив от края век на 2–3 мм, выполняли разрез кожи, на всем протяжении разделялась кожно-мышечная пластинка век. По всей окружности костного края орбиты рассекалась тарзоорбитальная фасция с входом в орбиту. Прямые мышцы последовательно выделялись, их сухожилия отсекались от глазного яблока. Особое внимание уделялось сохранению целостности конъюнктивального мешка. После пересечения зрительного нерва и гемостаза кожа век сшивалась над оставшимися тканями орбиты.

Гистологическое исследование удаленных образований проводили по стандартной методике. Срок наблюдения составил от 3 до 114 мес, в среднем 25 мес.

Результаты и обсуждение

Локальный контроль опухоли (стойкая эрадикация) достигнут у 21 пациента, из них 9 были пролечены хирургическим методом, 6 пациентам проведена брахитерапия (рис. 1), 4 — комбинированное лечение (хирургическое удаление + брахитерапия) (рис. 2), 2 пациентам выполнена расширенная энуклеация (рис. 3).



1. Меланома конъюнктивы глаза и роговицы, до лечения (а), через 12 мес после брахитерапии (б).

2. Меланома роговицы и конъюнктивы глаза до лечения (а), через 2 мес после эксцизии и брахитерапии (б), через 1 год после эксцизии и брахитерапии (в). 3. Схема операции расширенной энуклеации. 4. Меланома конъюнктивы верхнего века на фоне меланоза кожи век (а), через 4 мес после эксцизии, рецидив по рубцу (б); состояние через 20 мес после эксцизии (в). 5. Меланома конъюнктивы и роговицы глаза на фоне приобретенного меланоза (ожог клеем, 2008 г.) (а), состояние после брахитерапии, последующей криодеструкции и эксцизии (б), продолженный рост опухоли, 2013 г. (в)

Гистологически удаленные МК распределились следующим образом: 7 — эпителиоидноклеточный тип, 5 — веретенноклеточный, 5 — смешанный тип. Отмечена зависимость между объемом поражения и типом МК: чем большую площадь поражала МК (бульбарную и тарзальную конъюнктиву, а также лимб), тем с большей вероятностью выявлялся эпителиоидноклеточный тип опухоли. При этом степень пигментации не была связана ни с площадью поражения, ни с типом МК, ни с результатами лечения (гистологически выраженную пигментацию имела 1 опухоль, беспигментными были 3 новообразования, слабо пигментированными — 6 и умеренно пигментированными — 6).

Рецидивы имели место у 4 пациентов, при этом во всех случаях МК была на фоне приобретенного меланоза: у 1 пациента — после хирургического лечения (рис. 4), у 3 — после проведенной брахитерапии. Одному пациенту спустя 4 мес после лечения было проведено повторное хирургическое иссечение рецидивной опухоли с последующей криотерапией в области краев и дна раны, срок наблюдения без рецидива — 20 мес; 2-му пациенту через 47 мес проведена повторная брахитерапия, срок наблюдения без рецидива — 5 лет; 3-му, с рецидивным очагом в области слезного мясца (23 мес после лечения), проведена дистанционная лучевая терапия (суммарная очаговая доза 60 Гр) на область внутренних отделов орбиты со стойким положительным результатом в течение 80 мес; 4-му пациенту с вторичным меланозом была выполнена экзентерация орбиты (через 48 мес после начала лечения), однако через 18 мес отмечены продолжительный рост опухоли в слезный канал и полость носа, развитие метастазов.

Диссеминация имела место у 4 пациентов. У 1 пациента были верифицированы метастазы МК в околоушные лимфатические узлы спустя 28 мес после хирургического удаления опухоли, у другого пациента регионарная диссеминация опухоли в шейные лимфатические узлы произошла через 18 мес после лечения. Два пациента — один после локального иссечения опухоли, другой после экзентерации — погибли от метастатической болезни через 12 и 27 мес после лечения соответственно.

Каких-либо осложнений после проведения брахитерапии не отмечено. Пациенты, перенесшие расширенную энуклеацию, наблюдаются 4 и 22 мес без признаков рецидивирования. Проведена успешная косметическая реабилитация с подбором эктопротезов.

Несмотря на относительно небольшое количество наблюдений в данном исследовании и невозможность проведения адекватного статистического анализа, нами были отмечены более успешные результаты при использовании комбинированного лечения МК, о чем также свидетельствуют многие зарубежные исследования, в частности проведенный James R. Wong и соавт. метаанализ [8], включающий 74 пациентов со средним сроком наблюдения 63,9 мес: в 80 % случаев была достигнута полная регрессия опухоли, у 20 % пациентов диагностирован рецидив, при этом 5- и 10-летний локальный контроль опухоли без признаков метастазирования по Каплану—Майеру составил 82 %. Хирургический метод удаления опухоли, наиболее широко используемый в мире, тем не менее, несколько уступает в эффективности комбинированному лечению: в группе из 457 пациентов при среднем

сроке наблюдения 52 мес отмечено рецидивирование МК в 29 % случаев (10 % пациентов было необходимо проведение экзентерации) при достигнутом уровне регрессии в 72 % случаев, при этом у 19 % диагностирована диссеминация опухоли, 6 % пациентов погибли [8]. Брахитерапия с Sr-90 как достаточно эффективный вид первичного и единственного лечения МК признается не всеми учеными [12], хотя наш опыт свидетельствует, что при адекватном облучении солитарных очагов на бульбарной конъюнктиве без обширного меланоза с малигнизацией может быть достигнута высокая эффективность лечения.

Выводы

• МК является клинически сложной патологией, требующей многофакторного подхода в лечении с ис-

пользованием как хирургических, так и терапевтических методов в зависимости от локализации, распространенности, толщины опухоли, а также других клинических особенностей.

• При наличии показаний к экзентерации при МК целесообразно решение вопроса о возможности щадящего вмешательства (расширенной энуклеации) с сохранением тканей орбиты, однако при условии сохранения целостности удаляемого конъюнктивального мешка с опухолью.

• С учетом относительной редкости МК для разработки более обоснованных и стандартизированных подходов к лечению целесообразно объединение опыта отечественных офтальмоонкологических центров, имеющих сходный арсенал методов лечения, и проведение объединенного исследования.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Бровкина А.Ф., Вальский В.Г., Гусев Г.А. и др. Офтальмоонкология: руководство для врачей. М.: Медицина, 2002. [Brovkina A.F., Valsky V.G., Gusev G.A. et al. Ophthalmic oncology: a guideline for physicians. M.: Medicine, 2002. (In Russ.)].
2. Бровкина А.Ф., Гришина Е.Е., Яценко О.Ю., Андрейченко А.М. Первый опыт лечения Ингароном меланомы конъюнктивы. Опухоли головы и шеи 2012;(2): 9–12. [Brovkina A.F., Grishina E.E., Yatsenko O.Yu., Andreichenko A.M. First experience of treatment of conjunctival melanoma with Ingaron. Opuholi golovy i shei = Head and neck tumors 2012(2): 9–12. (In Russ.)].
3. Вальский В.В., Зарубей Г.Д. Крупно-фракционная брахитерапия злокачественных опухолей конъюнктивы. Достижения и перспективы офтальмоонкологии: Сб. трудов МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца. 2001. С. 98–100. [Valsky V.V., Zarubey G.D. Large-fraction brachytherapy of malignant tumors of conjunctiva. Achievements and Prospects of Ophthalmic Oncology: collection of scientific papers of Moscow Research Institute of Eye Diseases named after Helmholtz. 2001. Pp. 98–100. (In Russ.)].
4. Chang A.E., Karnell L.H., Menck H.R. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Cancer 1998;83(8): 1664–78. Fernandes B.F., Nikolitch K., Coates J. et al. Local chemotherapeutic agents for the treatment of ocular malignancies. Surv Ophthalmol 2014;59(1): 97–114.
5. Finger P.T., Sedek R.W., Chin K.J. Topical interferon alfa in the treatment of conjunctival melanoma and primary acquired melanosis complex. Am J Ophthalmol 2008;145(1):124–9.
6. Isager P., Engholm G., Overgaard J., Storm H. Uveal and conjunctival malignant melanoma in Denmark 1943–97: observed and relative survival of patients followed through 2002. Ophthalmic Epidemiol 2006;13(2):85–96.
7. James R. Wong, Afshan A. Nanji, Anat Galor, Carol L. Karp. Management of conjunctival malignant melanoma: a review and update. Expert Rev Ophthalmol 2014;9(3):185–204.
8. Karim R., Conway R.M. Conservative resection and adjuvant plaque brachytherapy for early-stage conjunctival melanoma. Clin Experiment 2011;39(4):293–8.
9. Krause L., Mladenova A., Bechrakis N.E. et al. Treatment modalities for conjunctival melanoma. Klin Monatsblätter für Augenheilkd 2009;226(12):1012–6.
10. Kurli M., Finger P.T. Topical mitomycin chemotherapy for conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia: 12 years' experience. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005;243(11):1108–14.
11. Lommatzsch P.K., Lommatzsch R.E., Kirsch I., Fuhrmann P. Therapeutic outcome of patients suffering from malignant melanomas of the conjunctiva. Br J Ophthalmol 1990;74(10):615–9.
12. Missotten G., De Keizer R., Spileers W. et al. Strontium brachytherapy in conjunctival melanoma. Acta Ophthalmol 2011;89:248.
13. Shields J.A., Shields C.L., De Potter P. Surgical management of conjunctival tumors. The 1994 Lynn B. McMahan Lecture. Arch Ophthalmol 1997;115(6):808–15.
14. Shields C.L., Kaliki S., Al-Dahmash S.A. et al. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Clinical Classification Predicts Conjunctival Melanoma Outcomes. Ophthalmol Plast Reconstr Surg 2012;28(5):313–23.
15. Shields C.L., Shields J.A., Gündüz K. et al. Conjunctival Melanoma: Risk Factors for Recurrence, Exenteration, Metastasis, and Death in 150 Consecutive Patients. Arch Ophthalmol 2000;118(11):1497.
16. Tuomaala S., Kivelä T. Metastatic pattern and survival in disseminated conjunctival melanoma: Implications for sentinel lymph node biopsy. Ophthalmology 2004; 111(4):816–21.
17. Wuestemeyer H., Sauerwein W., Meller D. et al. Proton radiotherapy as an alternative to exenteration in the management of extended conjunctival melanoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005;244(4):438–46.