

# Рецидивирование и локальное лимфогенное метастазирование меланомы конъюнктивы

А.М. Андрейченко<sup>1</sup>, Т.А. Можяева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Филиал № 1 «Офтальмологический стационар» ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123001 Москва, Мамоновский пер., 7;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Контакты: Антон Михайлович Андрейченко visus.ou@gmail.com

**Цель исследования** — изучение особенностей локального лимфогенного метастазирования (в пределах конъюнктивы) конъюнктивальной меланомы.

**Введение.** Конъюнктивa — прозрачная слизистая оболочка с большим количеством кровеносных сосудов, в норме содержит меланоциты, что объясняет возможность развития в конъюнктиве пигментных опухолей. Меланома конъюнктивы — достаточно редкая опухоль (около 1–3 % всех злокачественных новообразований придаточного аппарата глаза), и ее расчетная встречаемость, по данным разных авторов, составляет 0,02–0,08 на 100 тыс. населения. Меланома часто рецидивирует и метастазирует как гематогенным, так и лимфогенным путем.

**Материалы и методы.** В исследование включены 15 больных меланомой конъюнктивы. Основанием для включения в данное исследование служило развитие рецидива и (или) отсева опухоли. Для графического отображения локализации опухоли на конъюнктиве нами разработана схема конъюнктивальной поверхности, которая затем была доработана на основе схемы лимфатических сосудов бульбарной конъюнктивы. Полученная таким образом картограмма конъюнктивальной поверхности была создана с учетом строения лимфатических сосудов бульбарной конъюнктивы.

**Результаты и обсуждение.** Развитие рецидивов было зафиксировано только у 4 из 15 обследованных пациентов. Отсевы чаще локализовались на смежных либо отдаленных от локализации первичного очага участках, что, возможно, связано с особенностями строения лимфатической системы конъюнктивы.

**Заключение.** В трети наблюдаемых случаев (у 5 из 15 больных) первичные опухоли локализовались в зоне крупных лимфатических сосудов, причем во всех случаях отсева появлялись в зоне тех же лимфатических коллекторов, но на удалении от локализации первичного очага, что подтверждает возможность локального метастазирования по лимфатическим путям конъюнктивы.

**Ключевые слова:** глаз, конъюнктивa, меланома, метастазирование, лимфоотток, отсев, локализация, картограмма

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-26-30

## Recurrence and local lymphogenic metastasis of conjunctival melanoma

A.M. Andreychenko<sup>1</sup>, T.A. Mozhaeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S.P. Botkin City Clinical Hospital Branch # 1 "Ophthalmology In-Patient Clinic", Department of Healthcare of Moscow; 7 Mamonovskiy Lane, Moscow 123001, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education at the Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

**Objective.** Study of local lymphogenic metastasis (inside the conjunctiva) of conjunctival melanoma.

**Introduction.** Conjunctiva is a transparent mucous membrane with a large number of blood vessels. Normally, it contains melanocytes which explains possibility of development of pigmented tumors in the conjunctiva. Conjunctival melanoma is a rare tumor: it constitutes about 1–3 % of all malignant tumors of the ocular adnexa, and according to different authors its incidence rate is 0.02–0.08 for 100 thousand people. Melanoma is characterized by frequent recurrences and hematogenic and lymphogenic metastases.

**Materials and methods.** Fifteen (15) patients with conjunctival melanoma were included in the study. Tumor recurrence and/or tumor seeding were reasons for inclusion in the study. For graphic representation of tumor localization, we developed a diagram of the conjunctival surface which subsequently was improved using a diagram of lymphatic vessels of the bulbar conjunctiva. An interpretive map of the conjunctival surface produced this way was taking into account lymph node structure of the bulbar conjunctiva.

**Results and discussion.** Recurrence was observed only in 4 of 15 patients. Seedings were usually localized in neighboring or distant areas in respect to the primary lesion localization, which, supposedly, can be explained by the structure of conjunctival lymphatic system.

**Conclusion.** In one third of the cases (in 5 of 15 patients) primary tumors were localized near large lymphatic vessels. Moreover, in all cases seeding was observed near the same lymphatic collectors, but at a distance from the primary lesion localization. This confirms possibility of local metastasis through conjunctival lymphatic paths.

**Key words:** eye, conjunctive, melanoma, metastasis, lymph efflux, seeding, localization, interpretive map

Конъюнктивa – прозрачная слизистая оболочка, содержащая большое количество кровеносных сосудов. Конъюнктивальный эпителий непрерывен с эпидермисом кожи век. Конъюнктивa покрывает заднюю поверхность верхнего и нижнего век, затем по дистальному краю хряща «перекидывается» на глазное яблоко, формируя конъюнктивальные своды, покрывает переднюю поверхность глаза, и завершается вблизи роговицы, постепенно переходя в роговичный эпителий. Во внутреннем углу глаза формируется полулунная складка – узкая складка конъюнктивы, расположенная частично позади слезного мясца [1].

Конъюнктивa в норме содержит меланоциты [1]. Это объясняет возможность развития в ней пигментных опухолей, доля которых достигает 53 % от общего числа конъюнктивальных новообразований [2].

Меланома конъюнктивы – достаточно редкая опухоль [3, 4], по данным разных авторов, ее расчетная встречаемость составляет 0,02–0,08 на 100 тыс. населения [5–8] и около 1–3 % всех злокачественных опухолей придаточного аппарата глаза [9–11].

Первичная меланома конъюнктивы может поражать любые отделы конъюнктивы, но чаще опухоль локализуется на конъюнктиве области открытой глазной щели, т. е. на тех ее участках, которые подвержены ультрафиолетовому облучению [12]. Как и невусы конъюнктивы, меланома конъюнктивы наиболее часто локализуется в области лимба с носовой и височной сторон и очень редко в области сводов, конъюнктивы век и на роговице [13].

Меланома конъюнктивы обычно рецидивирует и метастазирует как гематогенным, так и лимфогенным путем [14–17]. Наиболее часто конъюнктивальная меланома метастазирует в региональные лимфоузлы, легкие, печень и мозг [18]. Появление локальных конъюнктивальных отсевов является одним из наиболее достоверных объективных индикаторов усугубления прогноза заболевания [14, 19].

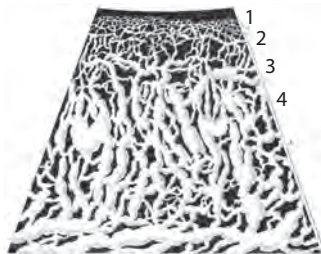
В последние годы наметился повышенный интерес к исследованиям лимфангиогенеза, опосредованного развитием опухолей конъюнктивы [20], и влияния пролиферации лимфатических сосудов на прогноз рецидивирования и метастазирования. По мнению М. Heindl и соавт. [21], развитие меланомы конъюнктивы из предсуществующих доброкачественных новообразований происходит совместно с пролиферацией лимфатических сосудов. Кроме того, активный лимфангиогенез может увеличивать риск рецидивирова-

ния, лимфо- и гематогенного метастазирования и смертности. Высокая степень интратуморальной пролиферации лимфатических сосудов статистически значимо коррелирует с локализацией опухоли в конъюнктиве век, узловым характером роста, ее толщиной и диаметром, возникновением *de novo*. Больные меланомой конъюнктивы с высокой степенью интратуморального лимфангиогенеза имеют статистически значимо худший прогноз, что проявляется увеличением частоты рецидивирования, метастазирования и смертности [22]. Развитие опухоли сопровождается образованием новых лимфатических сосудов как в самой опухоли, так и вокруг нее. Эти новообразованные лимфатические сосуды играют роль «трубопровода» при метастазировании опухоли.

Из конъюнктивы век лимфа оттекает в две системы лимфатических сосудов век по краю хряща – медиальную и латеральную. Из медиальной системы лимфа отводится в подчелюстные лимфатические узлы, а из латеральной – в околоушные [1].

С 1851 г. топографию конъюнктивальных лимфатиков стали изучать с помощью посмертных инъекций ряда веществ (Arnold, 1851; Teichmann, 1861; Grunert, 1902; Most, 1905; Bartels, 1909; Stubel, 1922). Первую прижизненную окраску произвел Knusel (1924) с помощью субконъюнктивальной инъекции метиленового синего. До настоящего времени, а в ряде случаев и в наши дни применяют темно-синий краситель patent-blau [23, 24]. В 1974 г. Benedikt осуществил конъюнктивальную лимфографию с помощью раствора флюоресцеина натрия. В СССР эта методика была усовершенствована и впервые использована для функциональных исследований лимфатической системы глаза В. Ф. Шмыревой [25], которая применяла флюоресцеин в лимфоангиографических исследованиях лимфокинетики бульбарной конъюнктивы с 1982 г., ее работы в этой области признаны наиболее фундаментальными [26, 27]. В настоящее время в лимфатическом сплетении конъюнктивы выделяют ряд отделов, в каждом из которых присутствуют поверхностный и глубокий слои (рис. 1).

С височной стороны лимфатическая сеть конъюнктивы объединяется в крупный глубокий лимфатический выпускник, идущий в сторону наружной спайки век, с носовой стороны она чаще сливается в несколько сосудов. В 1930 г. Storca описал верхний и нижний собирающие каналы. Для лимфатиков бульбарной конъюнктивы первыми лимфоузлами являются око-



**Рис. 1.** Современная классификация отделов лимфатического сплетения бульбарной конъюнктивы глаза человека (адаптировано из [28]): 1 – лимфатический круг Тейхмана, 2 – радиальные лимфатические сосуды, 3 – перикорнеальное лимфатическое кольцо, 4 – зона крупных сосудов  
**Fig. 1.** Modern classification of the lymphatic plexus sections of the human bulbar conjunctive (adapted from [28]): 1 – lymphatic circle of Teichman, 2 – radial lymphatic vessels, 3 – pericorneal lymphatic ring, 4 – area of large vessels

лоушные, также установлены дренажные связи с подчелюстными и шейными лимфоузлами.

**Цель исследования** – изучение особенностей локального лимфогенного метастазирования (в пределах конъюнктивы) конъюнктивальной меланомы.

#### Материалы и методы

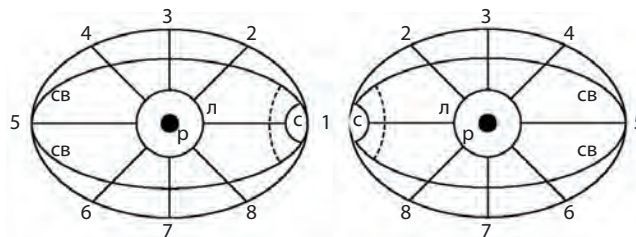
В исследование включены 15 больных меланомой конъюнктивы. Основанием для включения в данное исследование служило развитие рецидива и (или) отсева опухоли.

С целью графического отображения локализации опухоли на конъюнктиве нами разработана схема конъюнктивальной поверхности, на которой условно обозначены основные анатомические ориентиры: роговица, лимб, бульбарная конъюнктура, конъюнктура полулунной складки, слезное мяско, конъюнктура сводов и конъюнктура век (рис. 2). Кроме основных анатомических ориентиров, на схеме лучи, отходящие от центра зрачка, разделяют и условную поверхность конъюнктивы на сегменты (квадранты): верхний, нижний, внутренний и наружный. Чтобы избежать повторного подсчета новообразований, располагающихся на границе двух сегментов, были введены еще 4 сегмента: верхне- и нижне-внутренние и нижне- и верхне-наружные.

У обследованных больных опухоли локализовались следующим образом:

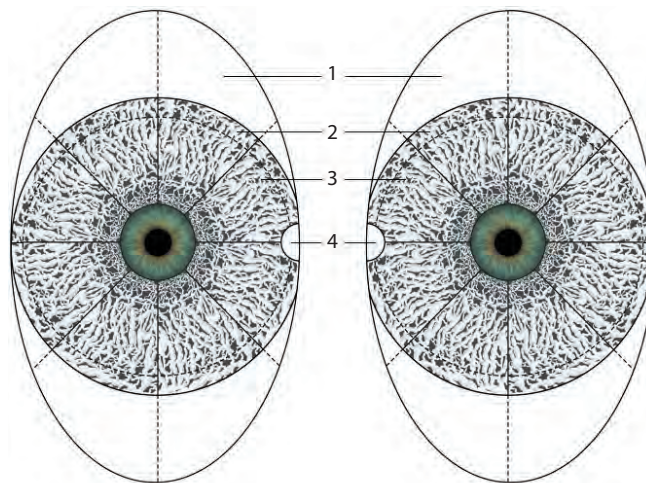
- во внутреннем (4 глаза), в наружном (4 глаза), нижнем (2 глаза) и верхнем (5 глаз) квадрантах;
- в области лимба (3 глаза);
- на конъюнктиве: бульбарной (5 глаз); сводов (5 глаз), века (1 глаз);
- в области слезного мясца (1 глаз).

На основании схемы лимфатических сосудов бульбарной конъюнктивы (см. рис. 1) была доработана схема конъюнктивальной поверхности (см. рис. 2) и создана картограмма конъюнктивальной поверхности с учетом строения лимфатических сосудов бульбар-



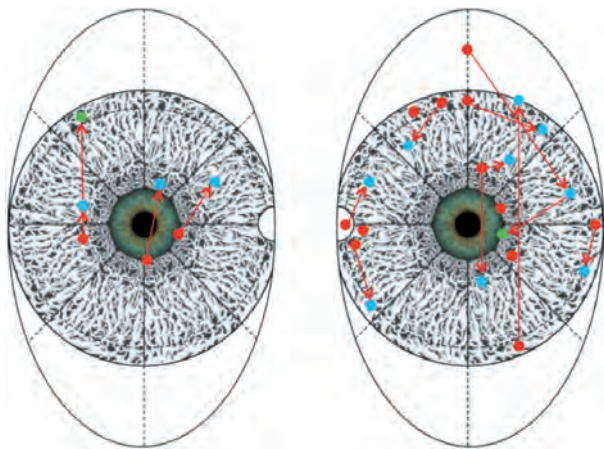
**Рис. 2.** Условное деление конъюнктивальной поверхности глаза человека на сегменты: верхне-внутренний (пространство между лучами 1 и 3), верхне-наружный (между 3 и 5), нижне-наружный (между 5 и 7), нижне-внутренний (между 7 и 1), верхний (между 2 и 4), наружный (между 4 и 6), нижний (между 6 и 8), внутренний (между 8 и 2); с – область слезного мясца, р – роговица, л – лимб, св – линия, обозначающая область конъюнктивальных сводов; - - - - условное обозначение области полулунной складки. Пространство, ограниченное сводами, – бульбарная конъюнктура, сверху и снизу от линий, обозначающих своды, – конъюнктура век (верхнего и нижнего соответственно)  
**Fig. 2.** Conventional division of the human conjunctival surface by segments: upper inner (space between radii 1 and 3), upper outer (between 3 and 5), lower outer (between 5 and 7), lower inner (between 7 and 1), upper (between 2 and 4), outer (between 4 and 6), lower (between 6 and 8), inner (between 8 and 2); с – area of the lacrimal caruncle, р – cornea, л – limb, св – line denoting the conjunctival fornix area; - - - - designation of the plica semilunaris. Space bound by fornixes, – bulbar conjunctiva, atop and below the lines denoting fornixes, – eyelid conjunctiva (of the upper and lower eyelids, respectively)

ной конъюнктивы, представленная на рис. 3. На этой картограмме выделены зоны конъюнктивы сводов, тарзальной и бульбарной конъюнктивы, слезного мясца, причем на область, обозначенную как бульбарная конъюнктура и конъюнктура сводов, наложена схема лимфатических сосудов конъюнктивы, представленная на рис. 1. Опухоли (как первичные, так и рецидивные) глаз каждого исследуемого больного были графически обозначены на вышеописанной картограмме.



**Рис. 3.** Картограмма конъюнктивальной поверхности: 1 – тарзальная конъюнктура, 2 – конъюнктура свода, 3 – бульбарная конъюнктура, 4 – слезное мяско  
**Fig. 3.** Interpretive map of the conjunctival surface: 1 – tarsal conjunctiva, 2 – fornix conjunctiva, 3 – bulbar conjunctiva, 4 – lacrimal caruncle





**Рис. 4.** Схема локализации первичных опухолей, их рецидивов и отсевов: красным цветом обозначена локализация первичных и рецидивных опухолей, синим и зеленым цветами — локализация отсевов. Красными стрелками даны направления развития отсевов

**Fig. 4.** Diagram of primary tumors' localization, their recurrences and seeding: localization of primary and recurrent tumors is shown in red, seeding localization is shown in blue and green. Red arrows show the direction of seeding

### Результаты и обсуждение

На схеме, представленной на рис. 4, локализация первичных и рецидивных опухолей обозначена красным цветом, а локализация отсевов — синим и зеленым цветами.

В итоге, развитие рецидивов было зафиксировано только у 4 из 15 пациентов. Отсевы чаще локализовались на смежных либо отдаленных от локализации

первичного очага участках. Это может быть связано с особенностями строения лимфатической системы конъюнктивы. Так, были выявлены следующие случаи локализации первичных опухолей:

- в области лимфатического круга Тейхмана: 1 рецидив опухоли и 1 отсев опухоли;
- в области радиальных лимфатических сосудов: 1 отсев в области крупных сосудов;
- в области перикорнеального лимфатического кольца отсевы развивались в зоне тех же лимфатических коллекторов, а затем в зоне крупных сосудов: 2 случая отсева и 1 случай рецидива опухоли;
- в зоне крупных лимфатических сосудов: 7 случаев; отсевы наблюдались в области тех же лимфатических коллекторов (5 случаев), рецидив опухоли зарегистрирован у 2 больных;
- на тарзальной конъюнктиве (1 случай) отсевы наблюдали сначала в области крупных лимфатических сосудов, затем в зоне лимфатического круга Тейхмана;
- области слезного мясца: 1 случай отсева в зоне крупных лимфатических коллекторов.

### Заключение

В трети наблюдаемых случаев первичные опухоли локализовались в зоне крупных лимфатических сосудов (у 5 больных из 15 обследованных), причем во всех случаях отсевы появлялись в зоне тех же лимфатических коллекторов, но на расстоянии от места первичного очага. Это подтверждает возможность локального метастазирования по лимфатическим путям конъюнктивы.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вит В.В. Строение зрительной системы человека: учебное пособие. Одесса: Астропринт, 2010. С. 94–109. [Vit V.V. Anatomy of human visual system. Odessa: Astroprint, 2010. P. 94–109. (In Russ.)].
2. Shields C.L., Fasiuddin A.F., Mashayekhi A., Shields J.A. Conjunctival nevi: clinical features and natural course in 410 consecutive patients. Arch Ophthalmol 2004;122(2):167–75. DOI: 10.1001/archophth.122.2.167 PMID: 14769591
3. Choi J., Kim M., Park H.S., Lee S.Y. Clinical follow-up of conjunctival malignant melanoma. Korean J Ophthalmol 2005;19(2):91–5. DOI: 10.3341/kjo.2005.19.2.91 PMID: 15988922
4. Kovacević D., Lukanović-Primc K., Markušić V., Ledić D. Conjunctival amelanotic melanoma — a case report. Coll Antropol 2011;35(2):295–7. PMID: 22220456
5. Brownstein S. Malignant melanoma of the conjunctiva. Cancer Control 2004;11(5):310–6. PMID: 15377990
6. Zembowicz A., Mandal R.V., Choopong P. Melanocytic lesions of the conjunctiva. Arch Pathol Lab Med 2010 Dec;134(12):1785–92. DOI: 10.1043/2009-0522-RAR.1 PMID: 21128776
7. Lommatzsch P.K., Werschnik C. [Malignant conjunctival melanoma. Clinical review with recommendations for diagnosis, therapy and follow-up]. [Article in German] Klin Monbl Augenheilkd 2002;219(10):710–21. DOI: 10.1055/s-2002-35693 PMID: 12447715
8. Saornil M.A., Becerra E., Méndez M.C., Blanco G. [Conjunctival tumors]. [Article in Spanish] Arch Soc Esp Ophthalmol 2009; 84(1):7–22. PMID: 19173134
9. Энциклопедия клинической онкологии: Рук-во для практикующих врачей / М.И. Давыдов, Г.Л. Вышковский и др.; под общей ред. М.И. Давыдова, Г.Л. Вышковского. М.: РЛС-2005, 2004. (Сер. Регистр лекарственных средств России). [Encyclopedia of clinical oncology: Guidelines for doctors. Eds. M.I. Davydov, G.L. Vyshkovsky. Moscow: RLS-2005, 2004. (Registry of medicinal products of Russia series.) (In Russ.)].
10. Harooni H., Schoenfield L.R., Singh A.D. Current appraisal of conjunctival melanocytic tumors: classification and treatment. Future Oncol 2011;7(3):435–46. DOI: 10.2217/fon.11.12 PMID: 21417906
11. Triay E., Bergman L., Nilsson B. et al. Time trends in the incidence of conjunctival melanoma in Sweden. Br J Ophthalmol 2009;93(11):1524–8. DOI: 10.1136/bjo.2009.157933 PMID: 19628487
12. Kim H.J., McCormick S.A., Nath S. et al. Melanocytic nevi of the tarsal conjunctiva: clinicopathologic case series with review of literature. Ophthalm Plast Reconstr Surg 2010;26(6):438–42.

- DOI: 10.1097/IOP.0b013e3181d18a64  
PMID: 20683369
13. Shields C.L., Demirci H., Karatza E., Shields J.A. Clinical survey of 1643 melanocytic and nonmelanocytic conjunctival tumors. *Ophthalmology* 2004;111(9):1747–54.  
DOI: 10.1016/j.ophtha.2004.02.013  
PMID: 15350332
  14. Anastassiou G., Heiligenhaus A., Bechrakis N. et al. Prognostic value of clinical and histopathological parameters in conjunctival melanomas: a retrospective study. *Br J Ophthalmol* 2002;86(2):163–7.  
PMID: 11815341
  15. Yousef Y.A., Finger P.T. Predictive value of the seventh edition American Joint Committee on Cancer staging system for conjunctival melanoma. *Arch Ophthalmol* 2012;130(5):599–606.  
DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.2566  
PMID: 22652846
  16. Zimmermann P., Dietrich T., Bock F. et al. Tumour-associated lymphangiogenesis in conjunctival malignant melanoma. *Br J Ophthalmol* 2009; 93(11):1529–34.  
DOI: 10.1136/bjo.2008.147355  
PMID: 19628489
  17. Shields C.L. Conjunctival melanoma. *Br J Ophthalmol* 2002;2(86):127.  
PMID: 11815331
  18. Tuomaala S., Kivelä T. Metastatic pattern and survival in disseminated conjunctival melanoma: implications for sentinel lymph node biopsy. *Ophthalmology* 2004;111(4):816–21.  
DOI: 10.1016/j.ophtha.2003.11.001  
PMID: 15051218
  19. Tuomaala S., Eskelin S., Tarkkanen A., Kivelä T. Population-based assessment of clinical characteristics predicting outcome of conjunctival melanoma in whites. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43(11):3399–408. PMID: 12407149
  20. Bock F., Regenfuss B., Cursiefen C. [Anti-angiogenic therapy at the ocular surface: when, what and why?]. [Article in German] *Ophthalmologe* 2011;108(3):230–6.  
DOI: 10.1007/s00347-010-2262-0  
PMID: 21271256
  21. Heindl L.M., Hofmann-Rummelt C., Adler W. Tumor-associated lymphangiogenesis in the development of conjunctival melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(10):7074–83.  
DOI: 10.1167/iovs.11-7902  
PMID: 21849428
  22. Heindl L.M., Hofmann-Rummelt C., Adler W. Prognostic significance of tumor-associated lymphangiogenesis in malignant melanomas of the conjunctiva. *Ophthalmology* 2011;118(12):2351–60.  
DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.05.025  
PMID: 21835473
  23. Singh D. Conjunctival lymphatic system. *J Cataract Refract Surg* 2003;29(4):632–3.  
PMID: 12686215
  24. Singh D., Shankar R., Singh K. et al. The conjunctival lymphatic system. *Ann Ophthalmol* 2003;35(2):99–104.
  25. Петров С.Ю. Лимфатическая система глаза. *Глаукома* 2011;3:58–62. [Petrov S.Yu. Lymphatic system of the eye. *Glaukoma = Glaucoma* 2011;3:58–62. (In Russ.)].
  26. Шмырева В.Ф. Лимфатическая система переднего глазного яблока, методы исследования и клиническое значение. Методические рекомендации. М.: РАМН, 1986. [Shmyreva V.F. Lymphatic system of the anterior eye globe: Methods of study and clinical significance. Guidelines. Moscow: RAMN, 1986. (In Russ.)].
  27. Шмырева В.Ф. Лимфообращение переднего сегмента глаза при первичной глаукоме. *Вестн. офтальмологии* 1986;4:8–12. [Shmyreva V.F. Lymph circulation in the anterior eye segment with underlying primary glaucoma. *Vestnik oftalmologii = Annals of Ophthalmology* 1986;4:8–12. (In Russ.)].
  28. Teichmann L. *Das Saugadersystem*. Leipzig, 1861.