

А.П. Малецкий, д.м.н., заведующий отделом офтальмоонкологии ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины», г. Одесса

Современные подходы к диагностике и лечению внутриглазных меланом

Внутриглазная меланома является высокозлокачественной опухолью и относится к разряду редких опухолей, составляя менее 1% всех типов рака, 12% меланом всех локализаций, 80-87% всех внутриглазных опухолей (11-18% составляют ретинобластомы, как правило, отмечающиеся в раннем детском возрасте) [2, 7]. Средний показатель заболеваемости больных увеальной меланомой (УМ) составляет около 8-13,5 случаев на 1 млн населения [6]. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении УМ, смертность после энуклеации глаза по истечении 5 лет составляет 16,5% [13], 10 лет – 58% [13]. Значительно ухудшается прогноз у больных УМ при ее экстраклеральном прорастании – в этих случаях смертность по истечении 10 лет достигает 69-73% [16]. Эти данные свидетельствуют о том, что прогноз выживаемости во многом зависит от стадии опухоли; с учетом этого ранняя диагностика УМ чрезвычайно важна. Следует отметить, что пик заболеваемости УМ приходится на возраст 55 лет [5].

При УМ могут поражаться как радужка, так и цилиарное тело и сосудистая оболочка, поэтому необходим дифференцированный подход в диагностике и лечении данной опухоли.

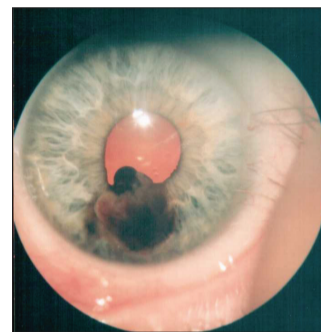


Рис. 1. Меланома радужки

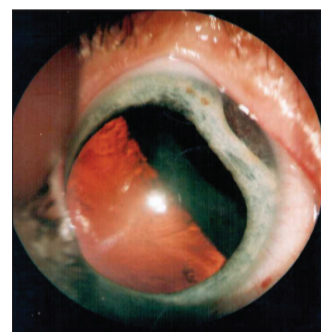


Рис. 2. Меланома цилиарного тела и радужки

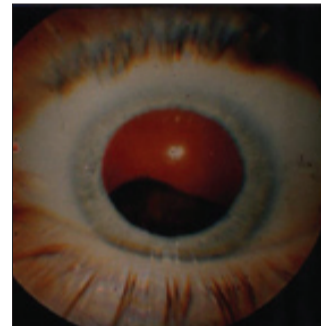


Рис. 3. Меланома хориоидеи

Меланомы радужки отмечаются в 5-8% случаев и чаще возникают у пациентов со светлой радужкой, наличием меланоза и невуса (рис. 1). Больные с невусом и меланозом радужки относятся к группам риска возникновения УМ. **Меланомы цилиарного тела и радужки** отмечаются в 7-10% случаев (рис. 2), **меланома хориоидеи (МХ)** – в 82-88% (рис. 3) [7].

Независимо от локализации УМ при установлении диагноза врачу необходимо собрать подробный анамнез для определения длительности существования пигментного пятна на радужке (при наличии опухоли радужки и цилиарного тела), крайне важна информация относительно общего состояния больного, а также наличие данных об онкологическом заболевании другой локализации. Наличие фотоспий характерно при малых опухолях хориоидеи, ухудшение центрального зрения и наличие дефектов поля зрения – при МХ. При осмотре необходимо обращать внимание на состояние век, наличие экзофтальма, состояние сосудов конъюнктивы, нарушение подвижности глаза (эти симптомы характерны для экстраокулярного распространения опухоли). Необходимо исследовать состояние зрительных функций и уровень внутриглазного давления. Биомикроскопия является основным методом в установлении диагноза опухоли радужки, цилиарного тела или сосудистой оболочки. При осмотре опухоли радужки и цилиарного тела следует обратить внимание на ее распространенность (по окружности и в направлении корня радужки), степень пигментации, структуру самой опухоли и наличие пигмента в паралимбальной зоне, характерного для прорастания опухоли в слои склеры. При подозрении на опухоль сосудистой оболочки необходимо уточнить локализацию патологического очага, степень и характер пигментации. Для МХ характерно наличие плотного основания под сетчаткой, возможно скопление субретинального экссудата. Чаще МХ растет в виде солитарного узла. Вторичная отслойка сетчатки, в отличие от первичной, редко сопровождается разрывами. Как правило, сетчатка срощена с поверхностью опухоли, реже развивается отслойка сетчатки непосредственно над опухолью, причем по крутому краю отмечается складчатость сетчатки, а по пологому – высокая отслойка. У некоторых больных отслойка сетчатки развивается в контрлатеральных отделах, напоминая по форме спонтанную отслойку, что свидетельствует об особой токсичности опухоли. Эндодальмит и панодальмит, как правило, развиваются

при некротических меланоммах, сопровождающихся экстраокулярным ростом в орбиту, поэтому офтальмологу всегда необходимо помнить, что у больных с эндодальмитом и панодальмитом возможен внутриглазной опухолевый процесс.

Дифференциальную диагностику **меланомы радужки** следует проводить с пигментными эпителиальными кистами, невусами и метастатическими карциномами, лейомиомами, рабдомиосаркомами, аденокарциномами, ювенильной ксантогранулемой, а также с врожденными и приобретенными кистами.

Дифференциальную диагностику **меланомы радужки и цилиарного тела** необходимо проводить с лимфомой, шванномой, лейомиомой, врожденными и приобретенными кистами, метастазом и туберкулезным поражением.

Дифференциальную диагностику **меланомы сосудистой оболочки** следует проводить с воспалительными процессами, гемангиомой, метастатической опухолью, злокачественной лимфомой, меланцитомой и другими опухолями и псевдоопухолью.

Важным инструментальным диагностическим методом является транссклеральная (в том числе передняя, прямая) диафаноскопия, которая позволяет провести дифференциальную диагностику с опухолью радужки, цилиарного тела и кистозными новообразованиями, определить границы опухоли, а при МХ – дифференциальную диагностику с экссудативной отслойкой сетчатки.

Ультразвуковая биомикроскопия меланомы радужки и цилиарного тела помогает в оценке распространения опухоли и проведении дифференциальной диагностики с опухолеподобными заболеваниями. Ультразвуковое сканирование при внутриглазной меланоме позволяет с высокой степенью достоверности определить параметры опухоли, акустическую гомогенность внутренней ее структуры, связь опухоли с диском зрительного нерва и состояние его воронки, а также наличие или отсутствие экстрабульбарного роста опухоли. При нарушении прозрачности оптических сред глаза ультразвуковое сканирование является очень важным методом в диагностике внутриглазной опухоли.

Оптическая когерентная томография имеет диагностическую ценность при начальной стадии МХ, для которой наиболее характерными признаками служат утолщение сетчатки над опухолью и в сопредельной зоне, а также дугообразное изменение хориоидального профиля [12].

Флуоресцентная ангиография целесообразна при дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных новообразований, уточнении границ опухоли, сравнительном анализе ангиограммы в ходе динамического наблюдения за опухолью и контроле за эффективностью локального лечения опухоли в динамике [4].

Компьютерная и магнитно-резонансная томография важны для оценки состояния органов брюшной и грудной полостей при прорастании внутриглазной меланомы за пределы глаза, наличии регионарных или отдаленных метастазов.

Тонкоигольная аспирационная биопсия показана при атипичных клинических случаях. При цитологическом подтверждении меланомы энуклеацию надлежит проводить не позднее чем через 2-3 дня после тонкоигольной аспирационной биопсии.

В настоящее время существуют два основных вида лечения: органосохраняющее и радикальное (удаление глазного яблока, или энуклеация).

В последние десятилетия интенсивно разрабатывается вопрос органосохраняющего лечения больных УМ [1, 3, 8, 9, 13-15, 17], значимость которого состоит не только в сохранении органа зрения и его функций (как правило, восстанавливаются в 41-52% случаев [9, 17]), но и в существенном улучшении прогноза. Так, по данным группы исследователей [13, 14], 5-летняя выживаемость больных после органосохраняющего лечения составила 85,1-94%, а 10-летняя – около 90% [13], то есть процент выживаемости существенно выше по сравнению с энуклеацией глаза.

Следует отметить, что количество больных, которым показано органосохраняющее лечение, составляет около 54,7%, у 45,3% пациентов лечение завершается энуклеацией (по данным результатов анализа, проведенного в республиканском центре офтальмоонкологии с 2005 по 2009 г.). Это, с одной стороны, обусловлено терапевтическими возможностями органосохраняющих методов лечения, а с другой – отсутствием комплексного подхода при выборе и проведении органосохраняющей терапии.

С целью расширения показаний к применению световой энергии и локальной радиотерапии, а также повышения их терапевтической эффективности используются модификаторы биологического ответа, усугубляющие состояние опухолевых клеток и активизирующие функцию противоопухолевой резистентности организма. К таким модификаторам биологического ответа относятся цитокины (интерфероны, интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухоли и др.), включение которых в комплекс органосохраняющего лечения УМ (световая коагуляция и брахитерапия) позволило повысить эффективность лечения внутриглазных опухолей [8, 13], а также цитостатики, которые увеличивают чувствительность опухолевых клеток к радиоизлучению [10, 11].

Таким образом, при выборе тактики лечения больных внутриглазной меланомой должен быть использован системный подход с учетом клинических параметров опухоли и состояния противоопухолевой резистентности организма. Интерферонотерапия при органосохраняющем лечении заключается в введении рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b парабульбарно ежедневно по 1 млн МЕ (разведенный в 1,0 мл воды для инъекций) в течение 10 дней; повторные 10-дневные введения производятся через 20 дней 2 раза в сутки; общий курс интерферонотерапии составляет 30 млн МЕ. По истечении 45 дней после первого курса при необходимости (при частичной регрессии опухоли и стабилизации ее роста) проводится второй курс интерферонотерапии по той же схеме. В случае проведения ликвидационного лечения (энуклеации глаза и экзентерации орбиты) интерферон вводится внутримышечно по 2 млн МЕ через день (суммарная доза составляет 50-60 млн МЕ) и/или с ИЛ-2 с целью предупреждения генерализации опухолевого процесса.

Тактика лечения внутриглазных меланом зависит от параметров опухоли, локализации, наличия прорастания в слои склеры, состояния оптических сред глаза и др.

При **меланоме радужки** толщиной до 2-3 мм и занимающей по площади один сектор радужки возможно проведение ксеноновой, аргоновой фотокоагуляции и лазерной термотерапии (рис. 4-6).



Рис. 4. Фотокоагуляция опухоли с помощью ксенонового коагулятора

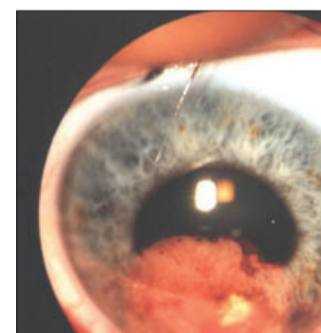


Рис. 5. Меланома радужки. Протяженность опухоли – 4,5x5,0 мм, проминенция – 2,5 мм. Острота зрения = 1,0 (100%)



Рис. 6. Полная фотодеструкция опухоли с формированием рубца. Острота зрения = 1,0 (100%)

Следует отметить, что процесс резорбции опухоли и ее замещения рубцом может длиться от 6 до 12 мес и более, поэтому для активации регрессии опухоли через каждые 3 мес целесообразно повторять курсы фотокоагуляции опухоли.

При поражении опухолью от одного до двух секторов радужки, наличии субкомпенсированной вторичной глаукомы и отсутствии эффективности световой коагуляции целесообразно проводить локальную эксцизию опухоли с помощью радиоволнового ножа, что существенно снижает частоту возникновения такого операционного осложнения, как кровоизлияние (рис. 7-9).



Рис. 7. Радиоволновой нож (выходная мощность – 140 Вт, выходная частота – 3,8 МГц, диаметр электрода – 0,4 мм)



Рис. 8. Меланома радужки. Протяженность опухоли – 3,5x4,0 мм, проминенция – 2,1 мм. Острота зрения = 1,0 (100%)

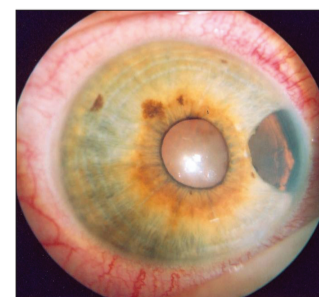


Рис. 9. Колобома радужки после резекции опухоли с помощью радиоволнового ножа. Острота зрения = 1,0 (100%)

Удаление глаза показано у больных меланомой, поразившей более двух секторов радужки, при наличии вторичной болезненной глаукомы, прорастании опухоли в экстрабульбарное пространство, а также при отсутствии эффективности органосохраняющего лечения.

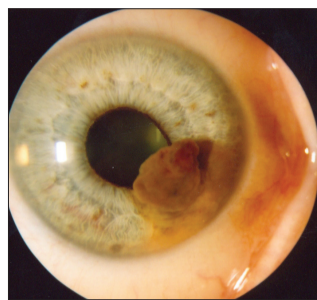


Рис. 10. Меланома радужки и цилиарного тела. Протяженность опухоли – 5,6х6,0 мм и проминенция – 4,1 мм. Острота зрения = 1,0 (100%)

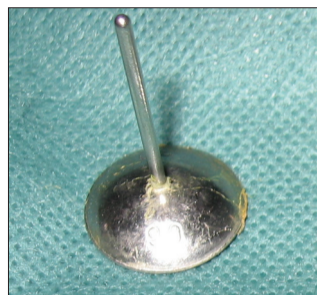


Рис. 11. Офтальмоаппликатор (стронций-90 + иттрий-90) для радиотерапии опухолей, расположенных в доэкваториальной области

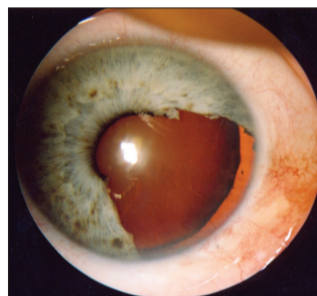


Рис. 12. Колобома радужки и цилиарного тела после резекции опухоли с помощью радиоволнового ножа. Острота зрения = 1,0 (100%)

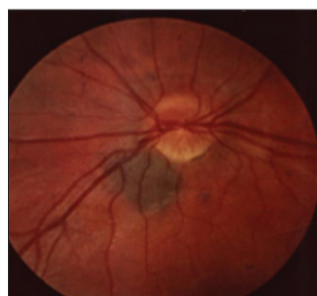


Рис. 13. Меланома хориоидеи. Протяженность опухоли – 2,0х3,5 мм, проминенция – 2,5 мм

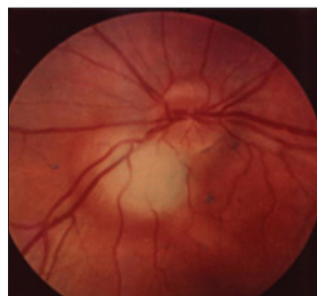


Рис. 14. Полная фотодеструкция опухоли с формированием рубца

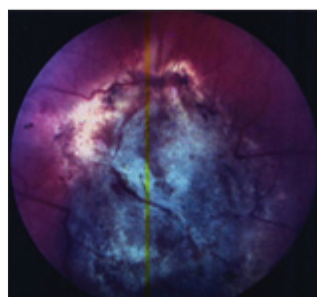


Рис. 15. Меланома хориоидеи. Протяженность опухоли – 14,0х15,5 мм, проминенция – 6,0 мм

При наличии меланомы в радужке и цилиарном теле более целесообразно проводить комбинированное лечение. Сначала проводят предоперационную β-терапию, при этом лучевая нагрузка уменьшается в 2 раза и составляет 400 Гр, а через 38-40 дней выполняют локальную экзизию меланомы цилиарного тела (рис. 10-12) [9, 17].

Такой подход позволяет снизить терапевтическую нагрузку на глаз за счет уменьшения лучевой нагрузки и отсрочки хирургического вмешательства во времени относительно β-терапии. Кроме того, предварительная β-терапия и локальная экзизия опухоли радужки с внутренними слоями склеры в пределах здоровых тканей с помощью радиоволнового ножа позволяют соблюсти принцип абластики и уменьшить процент операционных осложнений. Проведение данного лечения возможно при поражении опухолью от одного до двух секторов цилиарного тела. При поражении более двух секторов и наличии вторичной болезненной глаукомы, прорастании опухоли в экстрабульбарное пространство, а также при отсутствии эффективности органосохраняющего лечения целесообразна энуклеация глаза.

В случае МХ органосохраняющее лечение возможно при протяженности ее не более 17 мм и проминенции не более 10 мм, при наличии прозрачных сред глаза, отсутствии вторичной глаукомы и обширной отслойки сетчатки, отсутствии прорастания опухоли в область диска зрительного нерва и в экстрабульбарное пространство.

При расположении опухоли в постэкваториальной области глаза, а также при протяженности ее у основания не более 15 мм, выстоянии до 3 мм и расстоянии между диском зрительного нерва и краем опухоли 2-3 мм возможно применение монотерапии в виде ксеноновой фотоконгуляции, транспупиллярной термотерапии и фотодинамической терапии. Следует начинать с ограничивающей лазерной коагуляции (с целью создания вокруг опухоли хориоретинального рубца и ишемизации опухоли), а затем воздействовать по всей поверхности опухоли. Курс лечения составляет 2-4 сеанса с интервалом 2-4 мес между курсами (рис. 13-14).

При протяженности опухоли у основания до 17 мм и выстоянии до 5 мм возможно проведение β-терапии (стронций-90 + иттрий-90; рутений-106 + родий-106). При протяженности опухоли до 17 мм и элевации ее до 7 мм целесообразно проводить комбинированное лечение, в качестве адьювантной терапии может быть использована световая коагуляция, транспупиллярная термотерапия или фотодинамическая терапия, а через 3-5 дней – брахитерапия (рис. 15-17). Повторный курс брахитерапии проводится не ранее чем через 11 мес после первого курса.

При выстоянии опухоли до 11 мм и протяженностью до 17 мм целесообразно проведение комбинированного лечения (световой энергии и брахитерапии), интерферонотерапии и селективной внутриартериальной химиотерапии (цисплатин), которая позволяет создать максимальную концентрацию препарата в самой опухоли и избежать интоксикации организма, наблюдающейся при системной химиотерапии. Суть методики состоит в том, что катетер вводится через наружную темпоральную артерию до максиллярной и с помощью шприц-дозатора вводится цисплатин по 10-20 мг в течение 5 ч. Курс химиотерапии составляет 6-10 внутриартериальных инфузий, суммарная доза – от 70 до 120 мг (рис. 18-19).

При выстоянии опухоли до 9 мм, протяженностью до 12-13 мм и расположенной не менее чем 3 мм от диска зрительного нерва, возможна эндовитреальная резекция опухоли с предварительно проведенной брахитерапией или транссклеральной термотерапией.

Совместно с Институтом электросварки им. Е.О. Патона НАН Украины были разработаны оригинальный прибор и инструменты для работы внутри глаза, а также отработана технология высокочастотной электросварки, которая позволила существенно снизить риск кровотечения при удалении внутриглазной опухоли (рис. 20-21).

Оценка эффективности органосохраняющего лечения больных МХ с применением световой энергии, брахитерапии и протонной терапии проводится спустя 18-24 мес.

При расположении опухоли в доэкваториальной зоне с протяженностью у основания не более 12-13 мм и проминенцией до 10 мм возможно проведение транссклеральной резекции опухоли. За 38-40 дней до операции целесообразно выполнить предоперационную брахитерапию (суммарная доза – 400 Гр) (рис. 22-26).



Рис. 16. Офтальмоаппликатор (стронций-90 + иттрий-90) для радиотерапии опухолей, расположенных в постэкваториальной области

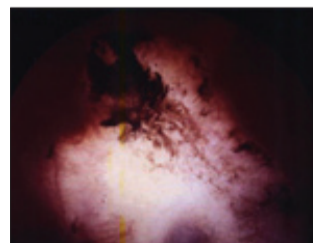


Рис. 17. Полная резорбция опухоли с формированием рубца

При УМ больших размеров (протяженность >18-20 мм и проминенция ≥13 мм), а также в случае отсутствия эффективности органосохраняющего лечения, наличии вторичной болезненной глаукомы и прорастании опухоли в экстрабульбарное пространство целесообразно проводить энуклеацию глаза. При прорастании опухоли в экстрабульбарное пространство с формированием опухлевых узлов на поверхности глаза показана экзентрация орбиты.

Следует подчеркнуть: независимо от вида лечения больной в обязательном порядке должен наблюдаться не только у офтальмолога, но и у онколога.

Внутриглазная меланома у беременных. При выборе тактики лечения УМ у беременных необходимо использовать приказ Кабинета Министров Украины от 15.02.2006 г. № 144. При сроке беременности до 22 нед пациентка направляется на искусственное прерывание беременности, а затем выбор тактики лечения проводится по показаниям. В случае беременности более 22 нед беременность сохраняется и выбор тактики лечения осуществляется индивидуально в каждом конкретном случае.

Эффективность диагностики УМ зависит от детального клинико-инструментального исследования, а прогноз относительно жизни больного и выбор тактики лечения определяются стадией заболевания, а следовательно – возможно более ранней диагностикой. Вне зависимости от выбранной тактики лечения системный подход к лечению УМ обязателен.

Литература

1. Бойко Э.В., Шишкин М.М. Эндорезекция меланомы хориоидеи после предварительной девитализации // Науч.-практ. конф. «Филатовские чтения». Одесса, 2011. – С. 227.
2. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология: достижения и перспективы // Сб. тр. к науч.-практ. конференции МНИИ ГБ им. Гельмгольца «Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения». – М., 1990.
3. Бровкина А.Ф., Кешелова В.В., Фридман Ф.Е., Фишкин Ю.Г. Сочетанная лучевая терапия увеальных меланом // Вестн. офтальмол. – 1997. – № 2. – С. 10-12.
4. Бровкина А.Ф. Органосохраняющее лечение внутриглазных меланом (тенденции развития) // Вестн. офтальмологии. – 2004. – № 1. – С. 22-25.
5. Буйко А.С., Вит В.В. Увеальная меланома в Украине: эпидемиология, заболеваемость, выявление, особенности, выживаемость (популяционное исследование) // Сб. науч. трудов «Современные технологии в дифференциальной диагностике и лечении внутриглазных опухолей». – М., 2007. – С. 8-14.
6. Гришина Е.Е., Федотова О.Ф. Анализ заболеваемости глаз в Москве // Сб. науч. трудов МОКБ «Актуальные вопросы офтальмологии». – М., 1996. – Ч. II. – С. 173-174.
7. Зиангирова Г.Г., Лихванцева В.Г. Опухоли сосудистого тракта глаза. – М.: ООО «Последнее слово», 2003. – С. 63-272
8. Малецкий А.П. Эффективность органосохраняющего лечения хворих увеальною меланомою залежно від клініко-морфологічних характеристик пухлини та протипухлинної резистентності організму // Автореферат дис. на здобуття докт. мед. наук. – 2001. – С. 32.
9. Малецкий А.П., Хомякова Е.В. Роль радиоволновой хирургии и селективной внутриглазной химиотерапии в органосохраняющем лечении больных увеальной меланомой // Сб. науч. трудов «Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения». – М. – 1-3 ноября 2010. – С. 170-174.
10. Панова И.Е. и др. Комплексное органосохраняющее лечение «больших» меланом хориоидеи // Сб. трудов Российского общенационального офтальм. форума. – 2009. – Т. 2. – С. 48-51.
11. Процик В.С., Юргин О.Г. та ін. Селективна та суперселективна внутрішньоартеріальна хіміотерапія в лікуванні хворих на місцевопоширений рак голови та шиї // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2008. – № 4. – С. 105-111.
12. Саакян С.В., Нероев В.В., Юровская Н.Н., Рябина М.В., Мякошина Е.Б. Диагностика увеальных новообразований с помощью оптической когерентной томографии // Сб. трудов Российского общенационального офтальм. форума. – 2009. – Т. 2. – С. 63-69.
13. Саакян С.В., Пантелеева О.Г., Ширин Т.В. Оценка выживаемости больных увеальной меланомой после органосохраняющего лечения и энуклеации // Российский офтальмологический журнал. – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 67-70.
14. Терентьева Л.С., Котова В.А. Шамбра В.В. Зависимость радиочувствительности увеальных меланом от параметров опухоли и условий облучения // Офтальмол. журн. – 1993. – № 1. – С. 5-7.
15. Терентьева Л.С. и др. Отдаленные результаты комбинированного органосохраняющего лечения увеальных меланом // Офтальмол. журн. – 1995. – № 5-6. – С. 294-297.
16. Finger P.T. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanoma (letter) // Ophthalmology. – 1997. – Vol. 104, N 5. – P. 731-732.
17. Grin J.M., Grant-Kels J.M. Ocular Melanomas and melanocytic lesions of the eye // J. Am. Acad. Dermatol. – 1998. – Vol. 38, N 5 Pt 1 – P. 3-12.
18. Hykin P.G., Mocartney A.C.E. Plowman P.N., Hungerford J.L. Postenucleation orbital radiotherapy for the treatment of malignant melanoma of the choroid with extrascleral extension // Brit. J. Ophthalmol. – 1990. – Vol. 74, N 1. – P. 36-39.
19. Maletskiy A.P., Nomyakova O.V. Radiowave surgery and selective and arterial chemotherapy in treatment of patients with uveal melanoma // Joint Congress SOE Geneva, 4-7 June 2011. – P. 139.



Рис. 18. Катетер вводится через наружную темпоральную артерию до максиллярной артерии. Контроль с помощью 0,5% раствора метиленового синего

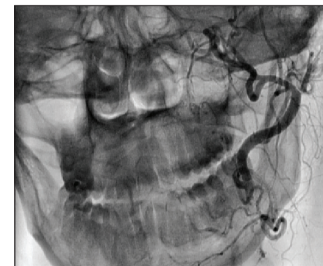


Рис. 19. Контрольная ангиография наружной темпоральной и максиллярной артерий

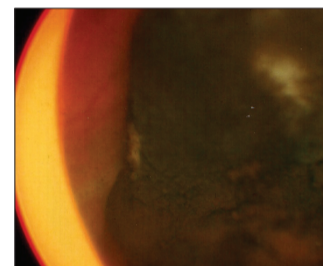


Рис. 20. Меланома сосудистой оболочки после брахитерапии. Проминенция опухоли – 4,5 мм, протяженность – 4,5х6,6 мм

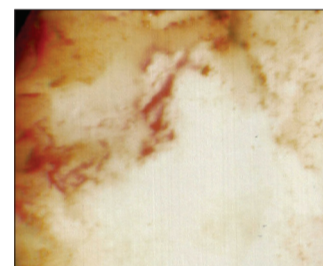


Рис. 21. Состояние после полной эндорезекции опухоли



Рис. 22. Ультразвуковое сканирование до операции. Наличие объемного образования выстоянием 4,5 мм, протяженностью 4,5х6,6 мм



Рис. 23. Меланома радужки, цилиарного тела и сосудистой оболочки. Протяженность опухоли – 10,5 мм, проминенция – 7,6 мм. Острота зрения = 0,7 (70%)

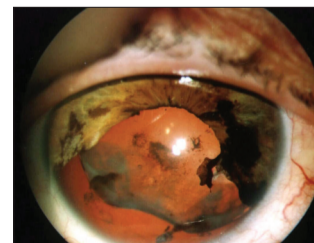


Рис. 24. Колобома радужки, цилиарного тела и сосудистой оболочки после резекции опухоли. Острота зрения = 0,6 (60%)

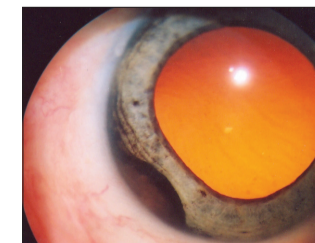


Рис. 25. Меланома радужки, цилиарного тела и сосудистой оболочки. Протяженность опухоли – 10,5 мм, проминенция – 7,6 мм. Острота зрения = 0,25 (25%)

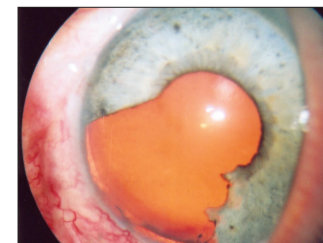


Рис. 26. Колобома радужки, цилиарного тела и сосудистой оболочки после резекции опухоли. Острота зрения = 0,1 (10%)