

ЛОКАЛЬНОЕ УДАЛЕНИЕ МЕЛАНОМ ХОРИОИДЕИ: ЗА И ПРОТИВ

*Российская Медицинская Академия Непрерывного Профессионального Образования, г.Москва***Ключевые слова:** меланома хориоидеи, локальная хирургия

Заболеваемость увеальной меланомой в мире в целом достигает 6,0:1млн. человек, до 90% из них приходится на меланому хориоидеи (МХ). По данным литературы частота МХ в США составляет США 5,1: 1млн населения, в Европе 10,9:1млн. [1, 2]. В Москве в городском офтальмоонкологическом центре в течение 2006 - 2015гг этот показатель колебался в пределах 8,5-10,24:1 млн. взрослой популяции. А в 2017г. среди 78 первично зарегистрированных больных МХ опухоли толщиной более 5 мм выявлены в 58,4%, медиана возраста больных на момент постановки диагноза составила 69 лет. После 50 лет заболеваемость МХ увеличивается до 21,0:1млн. человек. Как и прежде, МХ выявляют на поздних стадиях роста, когда их толщина достигает 5 мм и более [3 - 5]. В тоже время, в последние годы увеличены возможности хирургических вмешательств на глазном яблоке, что явилось причиной расширения показаний для локального удаления и МХ.

Цель – оценить результативность локального хирургического лечения МХ.**Материал и методы**

Аналізу подвергнуты результаты органосохранного лечения МХ у 203 больных (собственные наблюдения). Из них 167 человек получили лучевое лечение и 36 - хирургическое. Сроки наблюдения: минимальные 25 мес., максимальные - 275 (средн. $-96,1 \pm 42$ мес). При хирургическом лечении все операции проведены в условиях артериальной гипотонии с использованием микрохирургической техники. Трансклеральная резекция опухоли (27 больных) выполнена лично нами, эндовитреальные операции - интравитреальными хирургами (5 в нашей клинике, 4 в других лечебных учреждениях).

Известно, что среди клинических признаков выделены 4, которые формируют факторы риска развития дистантных метастазов МХ. К ним относят пожилой возраст, распространение опухоли на цилиарное тело, толщину меланомы, ее наибольший базовый диаметр.

Таким образом, важнейшим клиническим прогностическим фактором является размер опухоли. А коэффициент смертности, как писал в 1992г. Diener-West M. с соавторами, за 5 лет при маленьких МХ (толщина 2 - 3 мм), средних (высота >3-8 мм) и больших (> 8 мм) составляет соответственно 16%, 32% и 53%. Это побудило нас отказаться от биометрической классификации COMS [6] и оставаться приверженцами первой биометрической классификации, предложенной J.Shilds'om в 1983 году [7].

К тому же, показатели биометрической классификации J.Shilds'a совпадают с официальной классификацией меланом хориоидеи (ICD-0 C69.3,4), приведенной в таблице 1.

Таблица 1

Метрическая классификация МХ

Метрическая характеристика	Малые(начальные) МХ (Т1)	средние МХ (Т2)	большие МХ (Т3)
толщина (максим.)	до 3 мм	>3 -до 5 мм	>5 мм
диаметр (максим.)	до 10мм	>10 -до 15 мм	>15 мм

Результаты и их обсуждение

Трансклеральное удаление МХ (циклохориоидсклерэктомия и склерохориоидэктомия) проведено у 27 больных, имевших цилиохориоидальную (20 глаз) и презкваториальную локализацию (7 глаз). Размеры МХ варьировали по толщине 3,5 – 6,0 мм, по максимальному диаметру – 8 - 12 мм. Интраоперационные осложнения - выпадение стекловидного тела - имело место у 5 больных с презкваториально расположенной МХ и проминенцией 4,5-6,0 мм, с цилиохориоидальной меланомой - в двух глазах диаметром 10,0 и 12.0мм. В 4 глазах в постоперационном периоде развилась компликатная катаракта, что потребовало дополнительного вмешательства в дальнейшем - экстракции катаракты. Речь идет о глазах с цилиохориоидальной меланомой. На протяжении всего срока наблюдения не было ни одного случая вторичной глаукомы, субатрофии глаза или энуклеации, что связано, по нашему мнению, с умеренными размерами опухоли. Однако в последние годы в литературе опубликованы сведения о расширении показаний для трансклерального удаления больших МХ,

наряду с этим опубликованы сведения о тяжелых осложнениях и достаточно частых рецидивах опухоли [8, 9]. Отмечено увеличение (практически удваивание) частоты осложнений по мере удлинения сроков наблюдения с 3-х до 5 лет. Такая же закономерность наблюдается и в отношении вторичной энуклеации, и метастазирования [10]. И осложнения, и рецидивы связаны с тем, что большие МХ агрессивно внедряются в окружающие ткани. Рецидивную меланому после транссклеральной эксцизии обнаруживают в сетчатке, в преретинальной мембране и стекловидном теле, во влаге передней камеры в виде отсева опухолевых клеток [11]. По-сути это 4-я стадия роста опухоли, когда локальное ее удаление противопоказано. Планирование транссклерального удаления МХ всегда волнительно, требует взвешенного решения «за» и «против». Несмотря на оптимистичные публикации, посвященные транссклеральной эксцизии больших хориоидальных меланом, собственный опыт и опыт других исследователей утверждает, что риск локального рецидива после БТ меньше, чем после транссклеральной эксцизии МХ [12, 13]. Проведение транссклеральной эксцизии МХ требует строгого отбора больных: по локализации опухоли (вне юкстапапиллярной зоны), ее размерам (максимальный диаметр до 12 мм, проминенция до 6 мм), обеспеченности во время операции приборами крио- или электрокоагуляции, возможностью выполнения операции в условиях артериальной гипотонии.

Эндорезекцию МХ с предварительной витрэктомией все больше лоббируют для локального удаления МХ средних и больших размеров [14, 15, 16, 17, 18]. Но во время операции нарушается целостность задней гиалоидной мембраны и надлежащей сетчатки (!) [19], а удаление меланомы удастся осуществить только путем резекции отдельными ее небольшими порциями. Т.о. создаются условия для ятрогенного распространения опухолевых клеток в сосуды, стекловидное тело, переднюю камеру, выхода опухоли за пределы хориоидеи. Это подтверждено большим количеством исследований [14,19, 20, 21, 22, 23, 24, 25]. Основной посыл при выполнении витреоректомии у больных МХ - сохранить анатомию и функции органа [21]. Но при наличии злокачественной опухоли основная задача врача – прежде всего, улучшить витальный прогноз. Кроме того, нельзя не согласиться и с имеющимся в литературе мнением, что все современные методы локального лечения МХ сопровождаются риском утраты зрительных функций [3, 19]. Помимо этого, к ухудшению зрительных функций ведут и те осложнения, которые, как правило, сопровождают эти операции, особенно при удалении МХ средних и больших размеров [24, 25]. В этом и причина вторичных (отсроченных) энуклеаций частота которых колеблется от 15 до 60% [18, 20, 22, 23]. Столь большой диапазон колебаний частоты вторичной энуклеации можно объяснить представленными в публикациях разными сроками наблюдения: по мере их удлинения увеличивается число вторичных энуклеаций.

Одним из самых тревожных показаний для вторичной энуклеации является рецидив меланомы по краю рубца и выход опухоли за пределы склеры. Доказанная высокая агрессивность остаточной МХ явилась обоснованным показанием для предоперационного облучения опухоли толщиной до 2,5 мм и диаметром не более 10мм. [15, 17]. Однако и такая последовательность лечения, как показывают последние публикации в литературе [26], и наши наблюдения, может оказаться губительной для глаза в силу изменений в его тканях, которые возникают после облучения. Мы имели возможность наблюдать за 9 больными МХ в возрасте 30-58 лет (медиана возраста 47,5 лет). По толщине ММ в этих случаях превышали 5 мм, а максимальный диаметр достигал 12-14 мм. В 4 случаях из них была проведена первичная эндорезекция МХ, закончившаяся энуклеацией у 3-х больных; два глаза удалены через 3 месяца в связи с рецидивирующим гемофтальмом и высоким ВГД. Исходные размеры МХ в этой группе больных составляли по высоте 6,5-8,5 мм, по диаметру – 14-16 мм. Диагноз активной опухоли в обоих глазах подтвержден патоморфологическим исследованием. Один глаз удален через 23 месяца после витрэктомии в связи с рецидивом опухоли по краю рубца и формированием склерального узла. Диагноз рецидива МХ, прорастание склеры опухолью в субатрофичном глазу подтвержден морфологическим исследованием. Один больной наблюдается в течение года после хирургического вмешательства и лучевой терапии: отмечено уменьшение проминенции меланомы на 0,56 мм, зрительные функции отсутствуют, больной пока отказывается от энуклеации. В 5 случаях витрэктомия проведена по поводу рецидивирующего гемофтальма, возникшего после брахитерапии МХ через 22-24 месяца на фоне регрессии опухоли. В двух глазах после витрэктомии развился вялотекущий увеит с последующей субатрофией глаза. Глаза энуклеированы через 26 и 27 мес. после операции. Гистологическое исследование подтвердило диагноз субатрофии глаза на фоне вялотекущего увеита, и остаточную активную МХ. Таким образом, из 9 глаз после витрэктомии 5 энуклеированы, из них 3 практически к концу лучевой реакции (26-27 мес. после БТ), во всех случаях выявлена остаточная активная МХ в субатрофичном глазу. Результаты патоморфологического исследования позволяют заключить, что лучевая реакция после БТ и операционная травма в процессе витрэктомии в сумме усугубляют течение осложнений. Чаще это проявляется вялотекущим увеитом с последующей субатрофией глаза при наличии остаточной, но активной опухоли. У таких больных постепенно исчезают иллюзии сохранения глаза и зрения, остаются реалии: тревожное ожидание результата лечения, страх метастазирования и длительно бо-

лящий глаз с исходом в энуклеацию. Оба вида хирургической резекции - сложные хирургические процедуры, несущие риск ранних и поздних послеоперационных осложнений [24]. Нельзя не согласиться с этим мнением. Что касается витального прогноза, то после локального лечения больших МХ при 5-летнем наблюдении метастазы возникают более чем у 1/3 больных [7, 13, 27], через 8 лет частота их практически удваивается [28]. Размеры МХ, особенно ее большего диаметра - один из важных и статистически значимых факторов метастазирования. Причина - развитая собственная сосудистая сеть и формирование опухолеретинальных шунтов. И не случайно, эксперты, оценивая эндоскопический трансретинальный подход для удаления МХ, указывают на опасность рассеивания опухоли во время ее резекции [22, 25]. Указанные выше клинические факторы риска метастазирования МХ, визуализируемые собственные сосуды опухоли, кровоизлияния на ее поверхности и клеточный тип МХ (эпителиоидная) ассоциируются, как правило, с некоторыми генетическими характеристиками, на которые обращено внимание в последние годы. Так, наблюдаемую в МХ моносомию 3 связывают с 50% ее метастазированием [29]. Инактивирующие мутации VAP1 увеличивают прометастатическое поведение клеток увеальной меланомы так же практически в 50% случаев [30, 31]. Однако механизм, с помощью которого это происходит, остается неизвестным [32]. Онкогенные мутации в генах, связанных с субъединицами G-белка- α GNAQ или GNA11 (гуанин-нуклеотид-связывающие белки), определяют более, чем в 80% первичных увеальных меланом, и связано это с конститутивной активацией внутриклеточных сигнальных путей, отвечающих за дифференцировку и размножение клеток, рост опухоли и ее метастазирование [31, 33, 34].

Заключение

В последние годы, по данным литературы, не оправдано расширены показания для локального удаления больших МХ. В публикациях тиражируются ссылки на 50% их метастазирование. Нельзя с этим согласиться: доброкачественных меланом нет, все внутриглазные меланомы гематогенно метастазируют, но в разные сроки. При наличии такой опухоли основной задачей является улучшение витального прогноза. Результативность лечения следует планировать с учетом метрической характеристики МХ, сохранностью или поражением ЦТ, степенью выраженности собственной сосудистой сети, сохранением целостности сетчатки. Противопоказанием для хирургического вмешательства являются все опухоли, имеющие параметры меланомы Т3, развитую сеть собственных сосудов, вовлечение в патологический процесс сетчатки, стекловидного тела, или имеющих юкстапапиллярную локализацию. Эндорезекция возможна, как заключительный этап локального разрушения меланомы после формирования хориоретинального рубца. В отдельных случаях показана резекция остаточной бессосудистой опухоли после лучевой терапии. Заключительным обязательным этапом локального лечения МХ является диспансерное наблюдение офтальмологом: каждые 3 – 4 месяца первые 2 года, затем 2 раза в год в течение двух лет, далее один раз в год пожизненно.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Schmidt-Pokrzywnian A., Jöckel K.N., Bornfeld N. et al. Case-control study on uveal melanoma (RIFA):rational and design // BMC Ophthalmol., 2004, v.4(8), p.4-11.
2. Virgili G., Gatta G., Ciccolallo L. et al. Incidence of uveal melanoma in Europe // Ophthalmology, 2007; v.114 (12), p.2309-2315.
3. Kivelä T., Kujala E. Prognostication in eye cancer: the latest tumor, node, metastasis classification and beyond // Eye (Lond), 2013, v.27(2), p.243-252.
4. Damato B. Detection of uveal melanoma by optometrists in the United Kingdom // Ophthalmic Physiol Opt., 2001,v.21(4), p.268 – 271.
5. Eskelin S., Kivelä T. Mode of presentation and time to treatment of uveal melanoma in Finland // Br. J. Ophthalmol., 2002, v.86(3),p.333-338.
6. Margo C.E. The Collaborative Ocular Melanoma Study: an overview // Cancer Control., 2004, v.11(5),p.304-309.
7. Бровкина А.Ф., Стоюхина А.С., Чесалин И.П. Метрическая классификация меланом хориоидеи и ее роль в выборе лечения // Вестн. офтальмол., 2016,т.132(2),с.4-7.
8. Панова И.Е., Пилат А.В., Бухтиярова Н.В. Многокомпонентное лечение увеальной меланомы // Офтальмохирургия, 2007,(2), с.24-27.
9. Caminal J.M., Padrón-Pérez N., Arias L. et al. Transscleral resection without hypotensive anaesthesia vs iodine-125 plaque brachytherapy in the treatment of choroidal melanoma // Eye (Lond), 2016, v.30(6), c.833-842.
10. Willerding G.D., Cordini D., Moser L. et al. Neoadjuvant proton beam irradiation followed by transscleral resection of uveal melanoma in 106 cases // Br. J. Ophthalmol., 2016, v.100(4), p.463-467.

- 11.
12. Бровкина А.Ф. Современные аспекты лечения меланом хориоидеи: проблемы, дискуссионные вопросы // Вестн. офтальмол., 2006, т.122(1), с.13-16.
13. Kivelä T., Puusaari I., Damato B. Transscleral resection versus iodine brachytherapy for choroidal malignant melanomas 6 millimeters or more in thickness: a matched case-control study // Ophthalmology, 2003, v.110(11), p.2235-2244.
14. Karkhaneh R., Chams H., Amoli F.A. et al. Long-term surgical outcome of posterior choroidal melanoma treated by endoresection // Retina, 2007, v.27(7), p.908-914.
15. Mejia J.M., Arias L., Piulats J.M. Et al. Endoresection Versus Iodine-125 Plaque Brachytherapy for the Treatment of Choroidal Melanoma // Am. J. Ophthalmol., 2013, v.156(2), p.334-342.
16. Konstantinidis L., Groenewald C., Coupland S.E. et al. Long-term outcome of primary endoresection of choroidal melanoma // Br. J. Ophthalmol., 2014, v.98(1), p.82-85.. Rice JC,
17. Stannard C., Cook C. et al. Brachytherapy and endoresection for choroidal melanoma: a cohort study // Br. J. Ophthalmol., v.2014, v.98(1), p.86-91.
18. Chia S.N., Smith H.B., Hammer H.M. et al. Incidence and indications for pars plana vitrectomy following the treatment of posterior uveal melanomas in Scotland // Eye (Lond), 2015, v.29(6), p.748-756.
19. Damato B., Wong D. Green F.D. et al. Intrasclear recurrence of uveal melanoma after transretinal "endoresection" // Br. J. Ophthalmol., 2001, v.85(1), p.114-115.
20. Garcia-Arumi J., Sarasols L., Martinez V. et al. Vitreoretinal surgery and endoresection in high posterior choroidal melanomas // Retina, 2001, v.21(5), p.445-452.
21. Hadden P.V., Hiscott P.S., Damato B.E. Histopatology of eyes enucleated after endoresection of choroidal melanoma // Ophthalmology, 2004, v.111(1), p.154-160.
22. Furdová A., Strmeň P., Oláh Z. et al. Extrascleral přemnožení maligní choroidal melanomu po endoresection // Cesk. Slov. Oftalmol., 2012, v.68(4), p.163-168.
23. Modarres M., Rezanejad A., Falavarjani K.G. Recurrence and massive extraocular extension of choroidal malignant melanoma after vitrectomy and endoresection // Indian J. Ophthalmol., 2014, v.62(6), p.731-733.
24. Gündüz K., Bechrakis N.E. Exoresection and endoresection for uveal melanoma // Middle East Afr. J. Ophthalmol., 2010, v.17(3), p.210-216.
25. Dogrusöz M., Jager M.J., Damato B. Uveal melanoma treatment and prognostication // Asia Pac. J. Ophthalmol. (Phila.), 2017, v.6(2), p.186-196.
26. Biewald E., Lautner H., Gök M. et al. Endoresection of large uveal melanomas: clinical results in a consecutive series of 200 cases // Br. J. Ophthalmol., 2017, v.101(2), p.204-208.
27. Semenova E., Finger P.T. Palladium-103 plaque radiation therapy for American Joint Committee on cancer T3- and T4-staged choroidal melanomas // JAMA Ophthalmol., 2014, v.132(2), p.205-213.
28. Yavuziyigitoglu S., Koopmans A.E., Verdijk R.M. et al. Uveal Melanomas with SF3B1 Mutations. A Distinct Subclass Associated with Late-Onset Metastases // Ophthalmology, 2016, v.123(5), p.1118-1128.
29. Thomas S., Putter C., Weber S. et al. Prognostic significance of chromosome 3 alterations determined by microsatellite analysis in uveal melanoma: a long-term follow-up study // Br. J. Cancer., 2012, v.106(6), p.1171-1176.
30. Harbour J.W., Onken M.D., Roberson E.D. et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas // Science, 2010, v.330(6009), p.1410-1413.
31. Onken M.D., Worley L.A., Long M.D. et al. Oncogenic mutations in GNAQ occur early in uveal melanoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2008, v.49(12), p.5230-5234.
32. Landreville S., Agapova O.A., Matatall K.A. et al. Histone deacetylase inhibitors induce growth arrest and differentiation in uveal melanoma // Clin. Cancer. Res., 2012, v.18(2), p.408-416.
33. Van Raamsdonk C.D., Griewank K.G., Crosby M.B. et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma // N Engl J Med., 2010, v.363(23), p.2191-2199.
34. Roberts P.J., Stinchcombe T.E. KRAS mutation: should we test for it, and does it matter? // J. Clin. Oncol., 2013, v.31(8), p.1112-1121.

XORİOİDEYA MELANOMALARININ LOKAL GÖTÜRÜLMƏSİ: LEHİNƏ VƏ ƏLEYHİNƏ

Rusiya Tibb Akademiyasının Fasiləsiz Peşə Təhsili, Moskva şəh.

Açar sözlər: *xorioideyanın melanoması, lokal cərrahiyyə*

XÜLASƏ

Məqsəd – xorioideya melanomalarının lokal cərrahi müalicəsi nəticələrinin qiymətləndirilməsi.

Material və metodlar

XM-nın üzvqoruyucu müalicə nəticələrinin təhlilinə 203 xəstə məruz qalmışdır (şəxsi müşahidələr). Onlardan 167 nəzəf şüa müalicəsi və 36 pasiyent lokal cərrahi müalicə almışdır. Müşahidə dövrü: minimal – 25 ay, maksimal – 275 ay (orta – $96,1 \pm 42$ ay).

Nəticə

Transskleral rezeksiya 27 xəstədə, endovitreal əməliyyatlar – 9 xəstədə yerinə yetirilmişdir. Transskleral rezeksiya zamanı xorioideya melanomalarının ölçüləri qalınlıq üzrə 3,5-6,0 mm, maksimal diametr üzrə – 8 - 12 mm, intravitreal müdaxilə zamanı hündürlüyü üzrə 5 mm-dən çox və maksimal diametr üzrə – 12-14 mm arasında tərəddüd etmişdir. Əməliyyat zamanı ağırlaşmalar (şüşəvari cismin düşməsi) demək olar ki, hər beşinci xəstədə müşahidə edilmişdir, əməliyyatdan sonrakı dövrdə isə hər yeddinci xəstədə katarakta inkişaf etmişdir. Əvvəl vitrektomiya aparılmış şişin endorezeksiyasından sonra 9 gözdən 5-i, əməliyyatdan sonrakı süst gedişli uveit və inkişaf edən gözün subatrofiyası ilə əlaqədar, enukleasiya olunmuşdur. Bütün enukleasiya olunmuş gözlərdə morfoloji olaraq qalığı aktiv melanomanın mövcudluğu təsdiq edilmişdir.

Yekun

Xorioideya melanomasının lokal malicəsinin mütləq son mərhələsi oftalmoloqun dispanser müşahidəsidir: ilk 2 ildə hər 3-4 aydan bir, sonra 2 il ərzində ildə 2 dəfə, daha sonra ömür boyu ildə 1 dəfə.

Brovkina A.F.

LOCAL REMOVAL OF CHOROIDAL MELANOMA: PRO AND CONTRA

Russian Medical Academy of Persistent Professional Education, Moscow

Key words: *choroidal melanoma, local surgical*

SUMMARY

Aim – to evaluate the effectiveness of local surgical treatment of choroidal melanoma (CM).

Material and methods

The results of organ-preserving treatment of MX in 203 patients (own observations) were analyzed. Of these, 167 received radiotherapy and 36 received local surgery treatment. Follow-up period: minimal - 25 months, maximum - 275 (mean- $96,1 \pm 42$ months).

Results

Transscleral resection was performed in 27 patients, endovitreal operations - 9. CM size for transscleral resection varied in thickness from 3,5 to 6,0 mm, in the maximum diameter from 8 to 12 mm; for intravitreal operations - height over 5 mm, and maximal diameter 12-14 mm. The intraoperative complication (loss of the vitreous humor) took place practically in every fifth patient, in the postoperative period a cataract developed in every seventh patient. After endoresection of the tumor with a preliminary vitrectomy of 9 eyes, 5 were enucleated in connection with postoperative sluggish uveitis and developing subatrophy of the eye. In all enucleated eyes morphologically proved the presence of residual active melanoma.

Conclusion

So, the final obligatory stage of local treatment of CM is the dispensary observation by ophthalmologist: every 3-4 months during first 2 years, then 2 times a year during 2 years, then 1 time a year for life.

Для корреспонденции:

anab@list.ru