

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНУКЛЕАЦИЙ КАК МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬШИХ УВЕАЛЬНЫХ МЕЛАНОМ

© А. С. Стояхина¹, Е. Е. Гришина², Д. В. Давыдов³

¹ НИИ глазных болезней РАМН, Москва

² Офтальмологическая клиническая больница, Москва

³ МГМСУ, кафедра челюстно-лицевой хирургии, Москва

✧ В статье представлен анализ амбулаторных карт 176 больных УМ, состоящих на диспансерном учете в Московском городском офтальмоонкологическом центре и перенесших энуклеацию с использованием микрохирургической техники в условиях общей анестезии в период с 2002 по 2007 гг. Распределение по гистотипам увеальных меланом в энуклеированных глазах оказалось следующим: веретенноклеточный тип — 63,07 %, смешанноклеточные УМ — 27,84 %, эпителиоидноклеточные — 4,55 %. У 6 пациентов (3,41 %) диагностирована некротическая меланома. От метастазирования скончалось 30 больных (17,05 %) в среднем через $2,67 \pm 0,38$ года (1,08–5,17 лет). Частота метастазирования при веретенноклеточной УМ составила 9,91 %, при смешанноклеточной меланоме она достигла 32,62 %. Что касается эпителиоидноклеточных УМ, то частота метастазирования при них близка к показателям смешанноклеточных УМ, однако количество таких больных в наших наблюдениях невелико, и это не позволяет сделать окончательный вывод. Преэкваториальная локализация УМ имела место у 26,22 % больных. Среди больных, умерших от гематогенного метастазирования УМ, опухоли преэкваториальной локализации составили половину всех случаев. Для сравнения: смертность от неонкологических причин составила 7,95 % (14 больных) при сроках наблюдения $3,06 \pm 0,94$ года (1–6,33 года).

✧ **Ключевые слова:** увеальная меланома; энуклеация; гематогенное метастазирование увеальной меланомы; смертность после энуклеации.

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития офтальмоонкологии предпочтение отдается способам лечения внутриглазных новообразований, направленным на сохранение глаза, не только как функционирующего, но и как косметического органа. Согласно классификации J. A. Shields (1983), к большим увеальным меланомам (УМ) следует относить опухоли с проминенцией более 5 мм и диаметром более 15 мм [23]. При таких размерах или продолженном росте первичной злокачественной опухоли энуклеация остается единственным методом лечения [1, 9, 10, 18–22]. По данным различных авторов, энуклеацию выполняют у 26–66,08 % больных УМ [2, 4, 6]. Наряду с этим имеются публикации, подчеркивающие высокую смертность больных после энуклеации глаз с УМ (20,9–40,7 %), что послужило причиной дискуссии о целесообразности отказа от энуклеации у таких больных [7, 12, 15, 27].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить частоту энуклеации в различных возрастных группах больных УМ с учетом ее гистологического типа и локализации, определить частоту

метастазирования УМ как причины смертности после энуклеации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ амбулаторных карт 176 больных УМ, состоящих на диспансерном учете в Московском городском офтальмоонкологическом центре и перенесших энуклеацию с использованием микрохирургической техники в условиях общей анестезии в период с 2002 по 2007 гг. На момент проведения анализа (октябрь 2009 г.) скончалось 45 пациентов.

Пациенты были оперированы в различных клиниках Москвы, во всех случаях имелось гистологическое подтверждение диагноза меланомы. Согласно общепринятой классификации УМ выделены 3 гистологических типа опухоли: веретенноклеточная, эпителиоидноклеточная и смешанноклеточная [5, 23].

Сведения о локализации опухоли оказались доступными у 164 больных, что позволило уточнить частоту локализации в следующих группах: преэкваториальные (иридоцилиарные, иридоцилиохоориоидальные, опухоли цилиарного тела, цилиохориоидальные и хориоидальные преэкваториальные),

Таблица 1

Количество энуклеаций в различных возрастных группах

Пол	Возрастная группа							Всего
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	7-я	
М:Ж	—	1:1,5	1:0,8	1:1,45	1:1,3	1:3,33	1:8	1:1,59
М	1	2	15	20	20	9	1	68
Ж	—	3	12	29	26	30	8	108
Всего	1	5	27	49	46	39	9	176

Таблица 2

Распределение пациентов УМ по гистотипам

Пол	Возрастная группа							Всего
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	7-я	
Веретенноклеточная	1	1	20	30	30	23	6	111
Смешанноклеточная	—	3	5	14	12	13	2	49
Эпителиоидноклеточная	—	—	2	3	—	2	1	8
Некротическая	—	1	—	1	3	1	—	6
Субатрофия	—	—	—	1	1	—	—	2
Всего	1	5	27	49	46	39	9	176

экваториальные и постэкваториальные (постэкваториальные, перипапиллярные и юстапапиллярные). В 7 случаях опухоль занимала практически всю полость глаза.

Статистическую обработку результатов проводили в программе Microsoft Excel и Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний срок послеоперационного наблюдения составил $3,37 \pm 0,24$ года (max — 7,08 года, min — 3 мес.), у мужчин он был равен $3,4 \pm 0,42$ года, а у женщин $3,25 \pm 0,31$ года.

Возраст, в котором была произведена энуклеация, варьировал от 30 до 87 лет. Средний возраст на момент энуклеации составил $61,94 \pm 1,8$ года (у мужчин — $58,54 \pm 2,78$ лет, у женщин — $64,07 \pm 2,25$ лет). Пациенты были распределены на 7 возрастных групп: 1 группа — моложе 30 лет, 2 группа — 31–40 лет, 3 группа — 41–50 лет, 4 группа — 51–60 лет, 5 группа — 61–70 лет, 6 группа — 71–80 лет, 7 группа — старше 81 года (табл. 1).

Таким образом, наиболее часто энуклеация была произведена на 5–8-м десятилетии жизни (91,48 %). При этом почти в половине случаев (46,59 %) энуклеация выполнена пациентам до 60 лет, т. е. в профессионально трудоспособном возрасте.

При анализе гистотипов УМ (табл. 2) выявлено преобладание веретенноклеточных форм (63,07 %),

смешанноклеточные УМ по частоте занимали 2-е место (27,84 %), а эпителиоидноклеточные выявлены в 4,55 % случаев. У 6 пациентов (3,41 %) диагностирована некротическая меланома. У 2 больных энуклеация была выполнена по поводу субатрофии глаза после ранее проведенного органосохранного лечения.

Согласно приведенным данным, веретенноклеточная меланома как причина энуклеации в основном встречается на 5–8-м десятилетии жизни (92,79 %).

При смешанноклеточной УМ обращает на себя внимание выявление ее чаще после 50 лет (79,59 %).

Известно, что наименее благоприятным витальным прогнозом обладает эпителиоидноклеточная меланома [1, 11, 26], которая, по нашим данным, встречается менее часто (8 случаев). Однако небольшое количество наблюдений не позволило достоверно определить наиболее поражаемую возрастную группу.

Известна роль локализации увеальной меланомы как фактора риска выхода за пределы склеры и гематогенного метастазирования. С этой точки зрения менее благоприятной принято считать преэкваториальную и юстапапиллярную локализации УМ [8, 11, 14, 16, 17, 26] (рис. 1).

Частота УМ с учетом локализации в наших наблюдениях представлена в таблице 3.

Таблица 3

Распределение пациентов в зависимости от локализации УМ

Локализация	Возрастная группа							Всего
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	7-я	
Преэквадриальная	—	3	4	12	13	9	2	43
Иридоцилиарные	—	—	1	—	—	—	—	1
Иридоцилиохоориоидальная	—	—	—	—	1	—	—	1
Цилиарное тело	—	—	—	2	1	—	—	3
Цилиохоориоидальная	—	2	3	8	7	3	2	25
Преэквадриальная	—	1	—	2	4	6	—	13
Экваториальная	—	—	9	8	12	13	3	45
Постэквадриальная	1	1	13	22	14	14	4	69
Постэквадриальная	1	1	5	15	7	11	2	42
Перипапиллярная	—	—	6	1	3	3	1	14
Юкстапапиллярная	—	—	2	6	4	—	1	13
Вся полость глаза	—	—	1	2	2	2	—	7
Всего:	1	4	27	44	41	38	9	164

Таблица 4

Распределение пациентов, скончавшихся от онкологических причин, в зависимости от локализации УМ

Локализация	Возрастная группа							Всего
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	7-я	
Преэквадриальная	—	1	—	4	2	4	1	12
Экваториальная	—	—	2	—	2	5	1	10
Постэквадриальная	1	—	2	1	1	1	1	7
Юкстапапиллярная	—	—	1	—	—	—	—	1
Всего:	1	1	4	5	5	10	3	29

Как следует из таблицы, среди анализируемых наблюдений распределение больных с локализацией опухоли в передних отделах сосудистой оболочки и области экватора оказалось практически одинаковым, а постэквадриальная локализация выявлена в 1,3 раза чаще.

От метастазирования УМ в процессе наблюдения скончалось 30 больных. Средний возраст на момент смерти составил $64,4 \pm 5,45$ года. Средняя продолжительность жизни после энуклеации — $2,67 \pm 0,38$ года (1,08–5,17 лет).

В этой группе преобладали смешанноклеточные (16 наблюдений) и веретенноклеточные УМ (11 наблюдений). Эпителиоидноклеточные УМ выявлены в 3 случаях.

Представляет интерес влияние исходной ло-

кализации опухоли на частоту метастазирования (табл. 4). Всего проанализировано 29 глаз, в 1 случае исходную локализацию опухоли установить не удалось.

Оказалось, что в этой группе преобладают опухоли, локализующиеся в преэквадриальной зоне (12 из 30) (рис. 2).

Что касается больных, умерших от неонкологических причин (14 больных), то их средний возраст на момент смерти составил $72,07 \pm 5,77$ лет, а средняя продолжительность жизни после энуклеации — $3,06 \pm 0,94$ лет (1 — 6,33 года). Соотношение веретенноклеточных и смешанноклеточных форм у этих больных составило 3,67:1, а соотношение пациентов с преэквадриальной, экваториальной и постэквадриальной локализацией — 1:1:2.

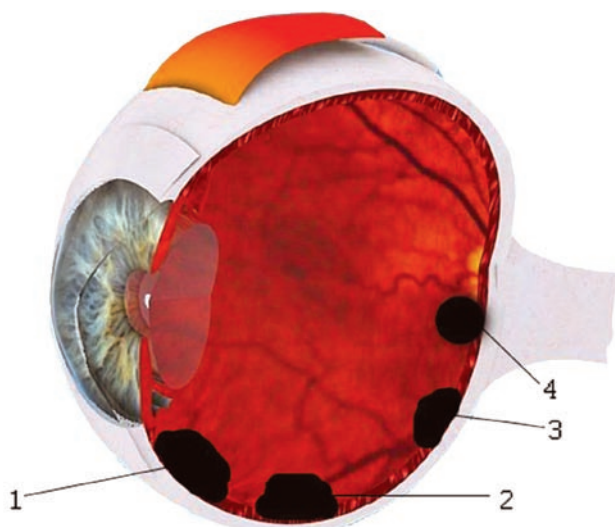


Рис.1. Схема локализации УМ (собственные наблюдения)
1 — Преэкваatorialная, 2 — экваториальная, 3 — постэкваatorialная, 4 — юстапапиллярная



Рис.2. Преэкваatorialная УМ в просвете зрачка

Один больной с первично-множественной злокачественной опухолью скончался через 3 месяца после энуклеации, выполненной в связи с выраженным болевым синдромом. К моменту проведения энуклеации имелись метастазы.

Таким образом, у больных, умерших от метастазирования, неблагоприятная, по данным литературы [8, 11, 14, 16, 17, 26], локализация опухоли как фактор риска составила практически половину всех случаев. При этом в более чем 1/3 наблюдений УМ имели преэкваatorialную локализацию, которая, как правило, является «немой» зоной как для больного, так и для врача.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований выявлено, что большие УМ почти в 2 раза чаще встречаются у женщин (М:Ж = 1:1,92), что, скорее всего, связано со значительным преобладанием женщин в старших возрастных группах (табл. 1). Эти показатели выше опубликованных в литерату-

ре (1:1,27) [3] и больше, чем в общей популяции (1:1,13–1:1,39) [2–4, 24].

Максимальное количество энуклеаций было произведено пациентам в возрасте 41–80 лет — 91,48 %, что совпадает с данными других авторов [4, 13] и может быть объяснено пиком заболеваемости УМ в этой возрастной группе [25].

Общеизвестна роль влияния клеточного строения меланомы на витальный прогноз [1, 11, 26].

В анализируемой группе больные веретеноклеточной меланомой составили 63,07 %, а смертность среди них после энуклеации достигала 9,91 %.

Увеальных меланом смешаноклеточного строения оказалось меньше почти в 2 раза (27,84 %), а смертность среди них была почти в 3 раза выше (32,65 %). Что касается эпителиоидноклеточной меланомы, то из 8 больных умерли 3 человека, а это практически каждый 3-й больной УМ.

С учетом оценки такого фактора риска, как локализация опухоли, наиболее неблагоприятное расположение (преэкваatorialное) имело место у 26,22 % больных. В то же время среди больных, умерших от гематогенного метастазирования УМ, преэкваatorialные локализации составили половину всех случаев.

ВЫВОДЫ

1. Энуклеация как метод лечения больших УМ наиболее часто выполняется в профессионально трудоспособном возрасте.
2. В энуклеированных глазах в 63,07 % случаев выявлена веретеноклеточная форма УМ, характеризующаяся лучшим витальным прогнозом.
3. Преэкваatorialная локализация УМ, которая встречается более чем у 1/4 больных (26,22 %) среди всех энуклеированных глаз, является фактором риска развития гематогенного метастазирования и смерти (более 1/3 случаев). Это диктует необходимость тщательного осмотра особенно периферических отделов глазного дна у всех пациентов, обращающихся к офтальмологу.
4. Гематогенное метастазирование УМ после энуклеации явилось причиной смерти у 17,05 % больных. Невысокий, по сравнению с литературой, показатель смертности позволяет рассматривать энуклеацию, выполненную с использованием микрохирургической техники и общей анестезии, как обоснованный метод лечения больших УМ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бровкина А. Ф. Офтальмоонкология: Руководство для врачей — М., 2002.
2. Буйко А. С., Вит В. В. Увеальная меланома в Украине: эпидемиология, заболеваемость, выявление, особенности,

- выживаемость (популяционное исследование) // Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции «Современные технологии в дифференциальной диагностике и лечении внутриглазных опухолей». — М., 2007. — С. 8–15.
3. Матненко Т. Ю., Лебедев О. И. Эпидемиология меланомы сосудистой в Омской области // Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции «Современные технологии в дифференциальной диагностике и лечении внутриглазных опухолей». — М., 2007. — С. 21–24.
 4. Пантелеева О. Г., Пармон Я. В. Структура заболеваемости внутриглазными опухолями по данным отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» за 2002–2006 гг. // Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции «Современные технологии в дифференциальной диагностике и лечении внутриглазных опухолей». — М., 2007. — С. 29–36.
 5. Пачес А. И., Бровкина А. Ф., Зиангирова Г. Г. Клиническая онкология органа зрения. — М.: Медицина, 1980. — 328 с.
 6. Полежаева Н. С. Некоторые клинико-статистические данные о внутриглазных опухолях за 15 лет, по материалам ККОКБ, в Красноярском крае // Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции «Современные технологии в дифференциальной диагностике и лечении внутриглазных опухолей». — М., 2007. — С. 37–41.
 7. Терентьева Л. С., Вит В. В. Современные технологии в диагностике и лечении увеальной меланомы // Сборник трудов научно-практической конференции с международным участием «Российский общенациональный офтальмологический форум». — М., 2009. — Т. 2. — С. 74–78.
 8. Coupland S. E., Campbell I., Damato B. Routes of extraocular extension of uveal melanoma: risk factors and influence on survival probability // Ophthalmology. — 2008. — Vol. 115, N 10. — P. 1778–1785.
 9. De Potter P., Shields C. L., Shields J. A. et al. Impact of enucleation versus plaque radiotherapy in the management of juxtapapillary choroidal melanoma on patient survival // Br. J. Ophthalmol. — 1994. — Vol. 78. — P. 109–114.
 10. De Potter P. Choroidal melanoma: current therapeutic approaches // J. Fr. Ophtalmol. — 2002. — Vol. 25, N 2. — P. 203–211.
 11. Gambrelle J., Grange J. D., Devouassoux S. M. et al. Survival after primary enucleation for choroidal melanoma: changes induced by the introduction of conservative therapies. // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 2007. — Vol. 245, N 5. — P. 657–663.
 12. Gliem H., Gelb W., Wolf T., Trinkmann R. Follow-up after enucleation in choroid melanoma // Fortschr. Ophthalmol. — 1989. — Vol. 86, N 3. — P. 242–244.
 13. Graell X., Caminal J. M., Masuet C. et al. Age distribution of uveal melanoma and its relationship to survival // Arch Soc Esp Oftalmol. — 2007. — Vol. 82. — P. 343–348.
 14. Isager P., Ehlers N., Overgaard J. Prognostic factors for survival after enucleation for choroidal and ciliary body melanomas. // Acta Ophthalmol. Scand. — 2004. — Vol. 82, N 5. — P. 517–525.
 15. Kilic E., Stijnen T., de Jong P. T. et al. Reduced melanoma-related mortality in uveal melanoma by preenucleation radiotherapy // Arch. Ophthalmol. — 2005. — Vol. 123, N 10. — P. 1363–1367.
 16. Lindegaard J., Isager P., Prause J. U., Heegaard S. Optic Nerve Invasion of Uveal Melanoma: Clinical Characteristics and Metastatic Pattern // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2006. — Vol. 47, N 8. — P. 3268–3275.
 17. Lindegaard J., Isager P., Prause J. U., Heegaard S. Optic nerve invasion of uveal melanoma // Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica. — 2007. — Vol. 115, N 1. — P. 1–16.
 18. Shanmugam M. P., De Potter P., Gopal L. et al. Current concepts in the management of adult intraocular tumours // Indian J Ophthalmol. — 1997. — Vol. 45. — P. 143–161.
 19. Shields C. L., Shields J. A., Karlsson U. et al. Enucleation after plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. Histopathologic findings // Ophthalmology. — 1990. — Vol. 97, N 12. — P. 1665–1670.
 20. Shields C. L., Shields J. A., De Potter P. Lack of complications of the hydroxyapatite orbital implant in 250 consecutive cases // Trans Am Ophthalmol Soc. — 1993. — Vol. 91. — P. 177–189.
 21. Shields C. L., Shields J. A., De Potter P. et al. Problems with the hydroxyapatite orbital implant: experience with 250 consecutive cases // Br. J. Ophthalmol. 1994. — Vol. 78. — P. 702–706.
 22. Shields C. L., Naseripour M., Cater J. et al. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (> or =8-mm thick) in 354 consecutive patients // Ophthalmology. — 2002. — Vol. 109, N°10. — P 1838–1849.
 23. Shields J. A. Diagnosis and management of intraocular tumors. — St. Louis: The C. V. Mosby Company, 1983.
 24. Vidal J. L., Bacin F., Albuissou E. et al. "Melanoma 92". epidemiological study of uveal melanoma in France // J. Fr. Ophtalmol. — 1995. — Vol. 18, N 8–9. — P. 520–528.
 25. Virgili G., Gatta G., Ciccolallo L. et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. // Ophthalmology. — 2007. — Vol. 114, N. 12. — P. 2309–2315.
 26. Weinhaus R. S., Seddon J. M., Albert D. M. et al. Prognostic factor study of survival after enucleation for juxtapapillary melanomas // Arch. Ophthalmol. — 1985. — Vol. 103, N 11. — P. 1673–1677.
 27. Zimmerman L. E., McLean I. W., Foster W. D. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells? // Br. J. Ophthalmol. — 1978. — Vol. 62. — P. 420–425.

RESULTS OF ENUCLEATIONS AS A TREATMENT METHOD FOR LARGE UVEAL MELANOMAS

Stoyukhina A. S., Grishina E. E., Davydov D. V.

✧ **Summary.** This was a retrospective study of medical records of 176 patients with uveal melanoma who underwent enucleation in different ophthalmology clinics in Moscow with the use of microsurgery tech-

nique and general anesthesia during 2002–2007. In enucleated eyes there were 63,07 % of spindle-cell, 27,84 % of mixed-cell and 4,55 % of epithelioid-cell type of uveal melanoma. In 6 cases (3,41 %) there was a necrotic type of uveal melanoma. 30 patients (17,05 %) died from hematogenic metastasis. Mean lifetime after enucleation was $2,67 \pm 0,38$ year (1,08–5,17 year). Rate of metastasis among patients with spindle-cell uveal melanoma was 9,91 %, with mixed-cell — 32,65 %. In patients with epithelioid-cell type of uveal melanoma rate of metastasis was similar to mixed-cell, but it is difficult to make a final

conclusion because of a small group of such patients. Pre-equatorial localization was obtained in 26,22 % of all cases of uveal melanoma. In the group of patients with hematogenic metastasis, pre-equatorial localization occurred in half of all cases. 14 patients (7,95 %) died from non-oncological reasons. Their mean lifetime after enucleation was $3,06 \pm 0,94$ year (1–6,33 year).

✧ **Key words:** uveal melanoma; enucleation; hematogenic metastasis of uveal melanoma; death rate after enucleation.

Сведения об авторах:

Стоюхина Алевтина Сергеевна — аспирант. НИИ глазных болезней РАМН.
119021, Москва, ул. Россолимо, 11 корпус А и Б.
E-mail: Alevtina_st@list.ru.

Гришина Елена Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, главный врач. Офтальмологическая клиническая больница. 123001, Москва, Мамоновский пер., д. 7
E-mail: Alevtina_st@list.ru.

Давыдов Дмитрий Викторович — доктор медицинских наук, профессор. Кафедра челюстно-лицевой хирургии МГМСУ. 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1.
E-mail: Alevtina_st@list.ru.

Stoyukhina Alevtina Sergeevna — aspirant. Scientific-research institute of eye diseases of Russian Academy of Medical Sciences. 119021, Moscow, Rossolimo st., 11, buildings A and B.
E-mail: alevtina_st@list.ru.

Grishina Elena Evgenievna — doctor of medical science, professor, head of department. Ophthalmologic clinical hospital. 123001, Moscow, Mamonovsky st., 7. E-mail: alevtina_st@list.ru.

Davydov Dmitry Viktorovich — doctor of medical science, professor. Department of Maxillofacial surgery of MGMSU. 127473, Moscow, Delegatskaya st., 20/1.
E-mail: alevtina_st@list.ru.