

Российский
научный центр
рентгенорадиологии
Минздрава РФ,
Москва

Меланома нежных локализаций

Э.К. Возный, проф., А.В. Белоногов

... меланомы нежных локализаций встречаются нечасто, в связи с чем, авторы не могут дать наилучшие рекомендации по их терапии из-за небольшого собственного опыта. Несмотря на это, в данной работе Вы можете найти ответы на некоторые из возникающих у Вас вопросов о том, как рационально поступить в той или иной клинической ситуации.

Наиболее часто мы встречаемся с больными, имеющими меланому кожи, поэтому нам известно о ней гораздо больше, чем о других локализациях этой опухоли. В нижеследующем материале мы представляем анализ собранных нами данных о нежных локализациях меланомы. Прежде всего, речь пойдет о меланоме глаза, где различают опухоли, развившиеся из сосудистой и радужной оболочек.

Меланома сосудистой оболочки глаза

К предрасполагающим факторам относится окулодермальный меланозитоз (невус Ота) и нейрофиброматоз орбиты. В некоторых случаях прослеживается наследственная причина развития увеальной меланомы. Возраст больных варьирует от 31 до 80 лет. Опухоль отличается агрессивным течением, практически всегда при установлении диагноза уже имеются метастазы. Более 50 % таких больных не переживают 5-летний срок после энуклеации глаза, кроме того, имеет место и позднее метастазирование (10–15 лет).

Сложность диагностики заключается в том, что при отслойке сетчатки, сопровождающей рост опухоли, последняя плохо видна. Имеющиеся участки некроза в пределах опухоли сопровождаются симптомами воспаления в глазу, что также затрудняет установление правильного диагноза. Когда сама опухоль не видна, для ее выявления и определения природы заболевания применяется ультразвукография и радиоактивный фосфор.

Опухоль представляет собой приподнятые массы различных размеров, от темно-коричневого цвета до светлого, почти непигментированного. В I стадии она принимает грибовидную форму, поскольку прорастает через пластинку в стекловидное тело. Отмечается неправильный сосудистый рисунок в ее ложе, иногда с кровоизлияниями на поверхности.

Дифференциальный ряд составляют гематомы пигментированного эпителия сетчатки, метастазы опухоли в сосудистую оболочку глаза и гемангиомы сосудистой оболочки.

Гематомы пигментированного эпителия сетчатки – высокоподнятые черные массы, похожие на меланому. Они возникают внезапно, часто после сильного кашля из-за кровоизлияния между пигментированным эпителием сетчатки и пластинкой стекловидного тела. Полулунные кровоизлияния отмечаются на границе гематомы и меняют свой вид в течение нескольких недель и, в конечном счете, полностью исчезают. Наблюдение за такими больными в течение месяцев позволяет отличить гематому от злокачественной меланомы.

В сосудистую оболочку глаза метастазирует рак молочной железы и легкого. Отмечено, что метастазы чаще локализуются в левом глазу, по заднему полюсу в области, снабженной короткими ресничными артериями. Они обычно меньше выступают на поверхности, чем при меланоме, но могут быть похожи по цвету и иметь достаточное отдаление друг от друга.

Гемангиомы сосудистой оболочки встречаются в более молодой возрастной группе, составляющей в среднем 19 лет, и могут сопровождаться гемангиомой лица при синдроме Sturge–Weber. Они не так высоко возвышаются над поверхностью, как при злокачественной меланоме и напоминают форму почки вокруг зрительного нерва. В конечном счете, развивается эпихорреальная мембрана, которая может содержать костные структуры, что создает типичную офтальмоскопическую картину.

Флюоресцентные характеристики могут быть идентичными при метастатических поражениях, гемангиоме и злокачественной меланоме. Если повреждение не флюоресцирует, оно, вряд ли, окажется злокачественной опухолью, но всегда требует наблюдения. Правильное выполнение флюоресценции с помощью радиоактивного фосфора почти безошибочно отличает опухолевую ткань от неповрежденной.

Геморрагические пролиферативные изменения в макуле, происходящие при дегенеративных процессах, могут быть иногда расценены как меланома, но подобное состояние, имеющееся во втором глазу, позволяет идентифицировать диагноз.

Лечение злокачественной меланомы сосудистой оболочки глаза – это прежде всего энуклеация, при условии, если второй глаз нормален. Консервативное лечение целесообразно для пациентов в старших возрастных группах, так как это – медленно растущая опухоль.

Если второй глаз практически не видит, и основную функцию выполняет пораженный, то энуклеация исключается, и лечение может быть представлено в виде диатермии, поверхностной коагуляции, криотерапии, рентгенотерапии и аппликации ^{60}Co . Небольшие злокачественные меланомы могут быть излечены с помощью поверхностной диатермии. Перфорирующая диатермия не должна использоваться, поскольку это может позволить опухоли получить доступ к орбите с последующим фатальным результатом.

Поверхностная коагуляция применяется при повреждениях, размерами не более, чем четыре или пять диаметров диска. В этих случаях поверхность опухоли неоднократно выжигается с интервалами от 2 до 4 нед, необходимых для полного ее уничтожения.

Криотерапия в целом неэффективна в лечении злокачественной меланомы сосудистой оболочки глаза, хотя может быть использована при небольших изменениях.

Внешнее облучение исследовалось в общей дозе до 60 Гр на протяжении 5 нед. Эффективность данного вида лечения незначительна, хотя может временно приостановить рост опухоли.

Аппликация радиоактивного кобальта, тонких платиновых дисков с ^{60}Co , возможно, является лучшим средством терапии злокачественной меланомы сосудистой оболочки глаза [1, 16]. В 1964 г. Stallard сообщил о 69 из 100 эффективно леченных ^{60}Co пациентах [7]. Во время процедуры сначала выделяются контуры повреждения на внешней стороне глаза (склере), а затем выбирается аппликатор, содержащий радиоактивный кобальт и накладывается на эту область, выступая приблизительно на 1 мм вокруг окружности.

Доза для опухоли на вершине орбиты рассчитана приблизительно на 100 Гр, поэтому диск остается на месте до тех пор, пока наберется нужная доза, а затем он удаляется. Регресс опухоли наступает в течение 4–6 мес после лечения.

Несмотря на то, что в мировой литературе имеется около 100 сообщений о полезности этого метода лечения, до сих пор окончательный вердикт ему не вынесен и продолжается его изучение.

В настоящее время этот метод является приоритетным, в том случае, если поражен единственный здоровый глаз.

В дальнейшем приблизительно у 30 % этих пациентов в течение 10 лет, несмотря на отсутствие первичной опухоли, разовьются метастазы в печени, легком, костях или коже, в то время как число местных рецидивов составит 15–18 % [7].

В настоящее время используется лучевая терапия ^{125}I , помещенным на возвышение склеры, а также протонно-

терапия или облучение гелием.

К осложнениям лечения относятся: катаракта (30–40%), сухость слизистой оболочки глаза, эпифора, кератит, неоваскулярная глаукома.

Злокачественная меланома сосудистой оболочки глаза метастазирует в орбиту, подкожные ткани и особенно часто в печень, даже спустя много лет после лечения. Их поведение подобно метастазам меланомы других локализаций и соответственно требует стандартного лечения.

Меланома радужной оболочки глаза имеет низкий потенциальный рост, что позволяет наблюдать ее на протяжении длительного времени, и использовать лечение только при зарегистрированном росте.

Наличие новообразованных сосудов, расширения по ходу к угловой камере глаза, или деформация зрачка – признаки прогрессии, что диктует необходимость биопсии. Как только опухоль вторглась в угол камеры, необходимо выполнить иридоциклэктомию с широкой роговичной, или склеральной пластикой, и хотя это простая процедура, она может угрожать сохранению целостности глаза. При вовлечении в процесс больше чем 90% окружности угла камеры иридоциклэктомию не может быть выполнена, поэтому особую значимость имеют ранняя диагностика и своевременное начало терапии. Некоторые клиницисты в связи с низким потенциалом роста опухоли позволяют себе выбрать консервативную тактику лечения.

Меланома вульвы – наиболее частая неплоскоклеточная опухоль, составляющая приблизительно 5 % первичных опухолей вульвы. Анализ 400 сообщений о случаях меланомы вульвы показал, что 5-летняя выживаемость, независимо от терапии, составляет 33 %. Пациенты имеют широкий возрастной диапазон, от 18 до 80 лет. Наиболее часто поражаются малые половые губы или клитор.

Классификация FIGO не используется для меланомы вульвы, хотя имеет такой хороший прогностический признак, как глубина инвазии. Классификация для меланомы вульвы, аналогична классификации для кожных меланом. Уровни инвазии от I до V были основаны на классификации, предложенной Кларком. Уровень инвазии коррелирует с выживанием, которое изменяется от – 100 % для II уровня до 83 % – для IV уровня и 28 % – для V уровня [24].

Известны два варианта роста меланом – узловой и поверхностный. Наиболее часто встречается поверхностное распространение, имеющее лучший 5-летний прогноз выживаемости до 71 %. Узловая форма имеет худший прогноз, так как отличается большей агрессивностью и 5-летняя выживаемость для нее составляет только 38 %.

Если уровень по Кларку соответствует I и II, то при отсутствии увеличенных региональных лимфатических узлов основной тактикой является широкое местное иссечение опухоли. Отмечено, что широкое иссечение меланомы было столь же эффективно, как и радикальная вульвэктомия. Прогноз лучше у молодых пациентов, в связи с тем, что поверхностная форма роста у них встречается чаще, чем узловая.

Когда толщина опухоли меньше 2 мм, рекомендуется иссечение меланомы, отступая 2 см от ее края, без удаления лимфатических узлов. Для более распростра-

ненных меланом края резекции должны быть до 3 см, с обязательной диссекцией лимфатических узлов.

Альтернативный подход для III, IV и V уровней инвазии по Кларку – радикальная вульвэктомия с паховой и тазовой лимфаденэктомией.

Пациенты с вовлеченными тазовыми лимфатическими узлами имеют худший прогноз. Общая 5-летняя выживаемость для большинства больных составляет приблизительно 50 %. Если детализировать эти результаты, то для поражений, которым соответствуют уровни по Кларку I или II (т. е. повреждения толщиной < 0,76 мм) после широкого местного иссечения, 5-летняя выживаемость составляет около 100 %. В случаях, когда глубина инвазии больше чем 3 мм, прогноз хуже.

При отсутствии поражения региональных лимфатических узлов выживаемость приблизительно 60 %, а при вовлечении региональных лимфатических узлов – составляет только 30 %.

Лекарственная терапия такая же, как и при меланоме кожи – полихимиотерапия и/или иммунотерапия.

Злокачественная меланома влагалища – редкое заболевание, составляет меньше чем 1 % всех меланом, встречающихся у женщин. Возраст заболевших колеблется от 22 до 83 лет, средний возраст 55. В большинстве это постменопаузальные женщины с жалобами на кровотечения, вагинальные выделения и наличие опухолевой массы. В среднем (30%) диаметр опухоли составляет 2 см или меньше. В большинстве случаев она располагается в дистальной трети влагалища, в основном на передней стенке и отличается агрессивным течением. Только 17–21% больных женщин переживают 5 лет. При этом отмечено, что чем меньше диаметр опухоли и число митозов, тем лучше отдаленные результаты.

Оптимальная терапия до сих пор не установлена. Лечение в основном состоит из радикального хирургического вмешательства или широкого иссечения опухоли с диссекцией региональных лимфатических узлов, в зависимости от их месторасположения. При рецидиве заболевания или наличии отдаленных метастазов используется лучевая и химиотерапия в стандартных режимах.

Аноректальная меланома – чрезвычайно редкое заболевание, составляет 1 или 2 % всех анальных злокачественных опухолей. В отличие от карциномы анального канала, где выживание приближается к 80 % для пациентов, получающих комплексную терапию, прогноз при аноректальной меланоме всегда плохой. Смертность составляет более 90 %, несмотря на радикальную хирургическую операцию или комплексную терапию. Аджьювантная терапия из-за редкости болезни не имеет достаточных оснований.

Прогноз заболевания, как и для всех меланом, связан с толщиной первичной опухоли.

Диагноз, как правило, устанавливается поздно, прак-

тически только при патоморфологическом исследовании материала после геморройэктомии.

Недавно в одном из опубликованных обзоров [5] сообщено о 85 пациентах, средний размер опухоли у которых составил 3,3 см и средняя глубина инвазии опухоли была 7,5 мм. Вовлечение региональных лимфатических узлов при установлении диагноза выявляется у 69 % пациентов, получивших APR-терапию [6].

Среди 85 пациентов нет статистически значимых различий в выживаемости после APR-терапии прямой кишки по сравнению с широким местным иссечением.

Поражение лимфатических узлов соответствует таковому при анальной карциноме, т. е. поражаются мезентериальные, тазовые или паховые лимфатические узлы. Местный рецидив наблюдается реже и, как правило, имеет более широкое распространение.

В настоящее время нет никакого установленного способа предотвращать или лечить распространенное заболевание, но имеются сообщения о пациентах, оставшихся в живых в течение 5 лет после местного иссечения и применения химиотерапии.

Использование облученных клеток меланомы с бациллой Calmette-Guérin в качестве адьювантной иммунотерапии не имело эффекта. Терапия распространенной формы аноректальной меланомы может состоять из химиотерапии и/или иммунотерапии с применением цитокинов, модуляторов химиотерапии или адаптивной иммунотерапии [8, 9], как и для лечения меланом других локализаций. В связи с высокой агрессивностью меланомы, независимо от степени резекции, эти пациенты должны рассматриваться как кандидаты для проведения исследований по агрессивной адьювантной терапии.

МЕЛАНОМА ПОЛОВОГО ЧЛЕНА

Злокачественная меланома может произрастать из желез или крайней плоти, обычно имеет высокую частоту метастазирования, как в паховые лимфатические узлы, так и в отдаленные. Когда меланома возникает из уретры, прогноз чрезвычайно плохой.

МЕЛАНОМА ЛЕГКОГО

Начиная с 1967 г. было сообщено о 10 пациентах с меланомой легкого. Однако первичность легочного происхождения заболевания до сих пор подвергается сомнению.

Подводя итоги вышеизложенному, можно сказать, что меланомы нежных локализаций встречаются нечасто, в связи с чем, авторы не могут дать наилучшие рекомендации по их терапии из-за небольшого собственного опыта. Несмотря на это, в данной работе Вы можете найти ответы на некоторые из возникающих у Вас вопросов о том, как рационально поступить в той или иной клинической ситуации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aigsburger J.J., Kleiweit M., Mullen D., Combined iodine-125 plaque irradiation and indirect ophthalmoscope laser therapy of choroidal malignant melanomas: comparison with iodine-125 and cobalt-60 plaque radiotherapy alone// Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 1993. – Vol. 231. – P. 500.
2. Auben C., Rouge E., Reillaudou M., Meige P. Establishment and characterization of human ocular melanoma cell lines, fvil f //Cancer (Philad.). – 1993. – Vol. 54. – P. 784.

3. Belkhou R., Mykita S., Meyer L. et al. Effet letal de la reaction de capture neutronique du bore sur des cellules de melanome uveal humain en culture incubees avec la horo-phenylalanine// C. R. Acad. Sci. Paris. — 1992. — Vol. 315(3). — P. 485.
4. Clark J., Petrelli N., Herrera L. et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal// Cancer (Philad.). — 1986. — Vol. 57. — P. 400–406.
5. Cohan R.H., Silverman P.M., Thompson W.M. et al. Computed tomography of epithelial neoplasms of the anal canal// AJH. — 1985. — Vol. 145. — P. 569–573.
6. Cooper P.H., Mills S.E., Alien M.S. Jr. Malignant melanoma of the anus: report of 12 patients and analysis of 255 additional cases// Dis. Colon. Rectum. — 1982. — Vol. 25. — P. 693–703.
7. Cruickshanks K.J., Fryback D.G., Nondahl D.M. et al. Treatment choice and quality of life in patients with choroidal melanoma// Arch. Ophthalmol. — 1999. — Vol. 117. — P. 46.
8. Cummings B.J. Anal cancer—radiation alone or with cytotoxic drugs (editorial)// Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1993. — Vol. 27. — P. 173–175.
9. Cummings B., Keane T., Thomas G., et al. Results and toxicity of the treatment of anal canal carcinoma by radiation therapy or radiation therapy and chemotherapy // Cancer (Philad.). — 1984. — Vol. 54. — P. 2062–2068.
10. De Potter P., Fijal B.A., Shields Cl. et al. Lifetime prevalence of melanoma in white patients with ocular (dermal) melanocytosis// Ophthalmology. — 1998. — Vol. 105. — P. 195.
11. Earle J., Kline R.W., Roberison D.M. Selection of iodine 125 for the Collaborative Ocular Melanoma Study// Arch. Ophthalmol. — 1987. — Vol. 105. — P. 763.
12. Gamel J.W., McCurdy J.B., McLean I.W. A comparison of prognostic covariates for uveal melanomas// Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1992. — Vol. 33. — P. 1919.
13. Goocial T., BufTey J.A., Rennie I.G. et al. Effect of melanocyte stimulating hormone on human cultured choroidal melanocytes, uveal melanoma cells, and retinal epithelial cells// Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1994. — Vol. 35. — P. 826.
14. Grossniklaus H.E., Albert D.M., Green R. for the Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Clear cell differentiation in choroidal melanoma: COMS Report No. 8// Arch. Ophthalmol. — 1997. — Vol. 15. — P. 894.
15. Klaus H., Lommatzsch P.K., Fuchs U. Histopathology studies in human malignant melanomas of the choroid after unsuccessful treatment with 106Ru/106Rh ophthalmic applicators // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 1991. — Vol. 229. — P. 480.
16. MacFaul P.A., Morgan G. Histopathological changes in malignant melanomas of the choroid after cobalt plaque therapy// Brit. J. Ophthalmol. — 1977. — Vol. 61. — P. 221.
17. Markowitz J.A., Hawkins B.S., Diener-West M., Schachat A.P. A review of mortality from choroidal melanoma: I. Quality of published reports, 1966 through 1988// Arch. Ophthalmol. — 1992. — Vol. 110. — P. 239.
18. McLean I.W., Foster W.D., Zimmerman L.E. Prognostic factors in small malignant melanomas of the choroid and ciliary body// Arch. Ophthalmol. — 1977. — Vol. 95. — P. 48.
19. Mever-Schwickerath G. The preservation of vision by treatment of the intraocular tumors with light coagulation// Arch. Ophthalmol. — 1961. — Vol. 66, N. 458. — P. 189.
20. Munzenrider J.E. Proton therapy for uveal melanomas and other eye lesions// Strahlenther. Onkol. — 1999. — Vol. 175. — P. 68.
21. Rumell S. Endothelial melanoma associated with type 1 neurofibromatosis: a clinicopathologic study// Ophthalmology. — 1999. — Vol. 106. — P. 614.
22. Scotto J., Fraumeni J.F., Lee J.A.H. Melanoma of the eye and other noncutaneous sites// JNCI. — 1976. — Vol. 56. — P. 489.
23. Scull D., Alcocer C.E., Burnier M.N. Jr. Primary choroidal melanoma in a patient with previous cutaneous melanoma// Arch. Ophthalmol. — 1997. — Vol. 115. — P. 796.
24. TNM Classification of Malignant Tumours. — New York: Springer-Verlag, 1987
25. Wang M.X., Donoso L.A. et al. Familial uveal melanoma// Arch. Ophthalmol. — 1996. — Vol. 114. — P. 1101.