

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2026-19-1-161-173>



Первичная меланома орбиты. Серия клинических случаев

А.Г. Амирян¹✉, С.В. Саакян^{1,2}, А.Ю. Цыганков^{1,2}, А.А. Жаров¹

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России, ул. Долгоруковская, д. 4, Москва, 127006, Россия

Цель работы — ретроспективный анализ клинических, инструментальных и патоморфологических особенностей первичной меланомы орбиты на основе собственных наблюдений в период с 2007 по 2024 г. **Материал и методы.** Шесть случаев первичной меланомы орбиты обследованы и пролечены на базе отдела офтальмоонкологии и радиологии НМИЦ ГБ им. Гельмгольца. Возраст пациентов на момент постановки диагноза варьировал от 18 до 65 лет (в среднем $48,0 \pm 17,6$ года). У 2 пациентов имелся окулодермальный меланоз. Длительность анамнеза варьировала от 3 мес до 3 лет. Представлены особенности клинической картины, результаты инструментальных методов исследования и патоморфологические характеристики. Проведена оценка клинического течения заболевания на этапах динамического наблюдения пациентов, и определены особенности витального прогноза с учетом тактики ведения и патоморфологических особенностей опухоли. **Результаты.** Основные клинические признаки включали экзофтальм ($n = 6$), ограничение подвижности глаза ($n = 4$) и частичный птоз ($n = 3$). Развитие метастатической болезни наступило у 3 из 6 пациентов: в легкие, печень и головной мозг в сроки через 12, 18 и 48 мес после начала лечения соответственно. Неблагоприятный прогноз имеют опухоли эпителиоидного и смешанного клеточного типа с высоким количеством митотических клеток, врожденный меланоз. Продолжительность жизни пациентов, подвергшихся дистанционному облучению после удаления опухоли, оказалась выше. **Заключение.** Первичная меланома орбиты — редкая агрессивная опухоль, не имеет специфической клинико-инструментальной симптоматики, что затрудняет диагностику и симулирует доброкачественную опухоль орбиты. Необходима онконастороженность в развитии данной патологии у пациентов с первичным окулодермальным меланозом. При верификации требуется пожизненное динамическое наблюдение. На витальный прогноз пациентов влияет как гистологический тип опухоли, так и своевременное проведение лучевой терапии после хирургического лечения. Для лучшего понимания патогенеза заболевания необходима консолидация и проведение мультицентровых исследований с изучением генетического профиля заболевания с целью последующей разработки оптимальной терапии.

Ключевые слова: опухоль орбиты; первичная меланома; меланомы орбиты; первичная меланома орбиты

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Амирян А.Г., Саакян С.В., Цыганков А.Ю., Жаров А.А. Первичная меланома орбиты. Серия клинических случаев. Российский офтальмологический журнал. 2026; 19 (1): 161-73. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2026-19-1-161-173>

Primary orbital melanoma. A case series

Anush G. Amiryan¹✉, Svetlana V. Saakyan^{1,2}, Alexandr Yu. Tsygankov^{1,2}, Andrey A. Zharov¹

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² Russian University of medicine, 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia
amiryan@yandex.ru

Purpose. Retrospective analysis of clinical, instrumental and pathomorphologic features of primary orbital melanoma based on our own observations between 2007 and 2024. **Materials and methods.** 6 cases of primary melanoma of the orbit were examined and treated at the Department of Ophthalmic Oncology and Radiology of the Helmholtz Medical Center of the Russian Ministry of Health. The age of the patients at the time of diagnosis ranged from 18 to 65 years (mean — 48.0 ± 17.6 years). 2 patients had oculodermal melanosis. The clinical course of the disease at the stages of dynamic follow-up of the patients and the peculiarities of vital prognosis taking into account the management tactics and pathomorphological features of the tumor were evaluated. **Results.** The duration of the history varied from 3 months to 3 years. The main clinical signs included exophthalmos ($n = 6$), restricted eye movement ($n = 4$) and partial ptosis ($n = 3$). The development of metastatic disease occurred in 3 of 6 patients: to the lungs, liver, and brain in 12, 18, and 48 months after the start of treatment, respectively. Epithelioid and mixed cell type tumors with high number of mitotic cells, congenital melanosis were the indicators of unfavorable prognosis. Life expectancy was higher in patients who underwent remote irradiation after tumor removal. **Conclusions.** Primary orbital melanoma is a rare, aggressive orbital tumor that does not have specific clinical and instrumental symptoms, which complicates the diagnosis and simulates a benign orbital tumor. It is necessary to be alert to the development of this pathology in patients with primary oculodermal melanosis, which requires lifelong dynamic monitoring. The vital prognosis of patients is influenced by both the histological type of the tumor and early radiation therapy after surgical treatment. For a better understanding of the pathogenesis of the disease, it is necessary to consolidate and conduct multicenter studies with the study of the genetic profile of the disease to subsequently search for and develop optimal therapy.

Keywords: orbital tumor; primary melanoma; orbital melanoma; primary orbital melanoma

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Amiryan A.G., Saakyan S.V., Tsygankov A.Yu., Zharov A.A. Primary orbital melanoma. A case series. Russian ophthalmological journal. 2026; 19 (1): 161-73 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2026-19-1-161-173>

Меланома — чрезвычайно агрессивная злокачественная опухоль, способная поражать как глаз (уvealный тракт), так и развиваться в придаточном аппарате глаза (веки, конъюнктивы) и в орбите [1]. Наиболее часто встречается увеальная меланома, реже — меланома конъюнктивы и кожи век [2, 3].

Меланома орбиты — крайне редкая патология. Более чем в 90 % случаев поражение орбиты является либо вторичным и характеризуется распространением опухоли в орбиту из сопредельных анатомических зон — век, конъюнктивы, глазного яблока или синоназальной области, либо метастатическим, как результат гематогенного метастазирования меланомы в орбиту [4]. Причиной развития меланомы в орбите может оказаться продолженный рост опухоли в анофтальмической орбите после энуклеации по поводу увеальной меланомы [5]. Частота первичной меланомы орбиты (ПМО) крайне низка и, по литературным данным, составляет менее 1 % от всех опухолей орбиты [6]. За последние 40 лет в отечественной и англоязычной литературе описано не более 100 клинических случаев ПМО [7].

Известно, что ПМО может развиваться *de novo*, однако наиболее часто наблюдаются случаи роста опухоли на фоне существующих пигментированных образований, таких как невус Ота, голубой гигантоклеточный невус или орбитальный меланоз [8–13].

Пациенты с ПМО характеризуются неблагоприятным витальным прогнозом и, как правило, погибают от дистантных метастазов в ранние сроки после лечения [4, 6, 7, 9].

Имея многолетний опыт работы с пациентами с онкопатологией орбиты, мы задались целью проанализировать собственные данные и представить результаты ретроспек-

тивного клинико-инструментального и морфологического анализа больных с ПМО на серии клинических наблюдений пациентов, пролеченных в период с 2007 по 2024 г.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За указанный период времени в отделе офтальмоонкологии и радиологии НМИЦ ГБ им. Гельмгольца обследовано и пролечено 6 пациентов (4 мужчины и 2 женщины) с морфологически установленным диагнозом ПМО, что составило примерно 0,1 % от всех пролеченных больных с новообразованиями орбиты. Возраст пациентов на момент постановки диагноза варьировал от 18 до 65 лет (в среднем $48,0 \pm 17,6$ года). Пациенты проходили комплексное клинико-инструментальное и офтальмологическое обследование с оценкой орбитального статуса. Инструментальные методы включали ультразвуковое исследование (УЗИ) (в том числе с цветовым доплеровским картированием, ЦДК) и компьютерную томографию (КТ) орбит. Все больные проходили также общесоматическое обследование. В случае подтверждения метастатической природы образования в орбите пациентов исключали из данного анализа. Во всех случаях диагноз ПМО установлен патогистологически после проведения хирургического лечения — орбитотомии. Морфологические исследования проводили на базе отдела патологической анатомии и гистологии НМИЦ ГБ им. Гельмгольца. После подтверждения диагноза пациенты направлялись на консультацию к онкологу и радиотерапевту для решения вопроса о дополнительной терапии. Проведен анализ течения онкозаболевания и отдаленных результатов комбинированного лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика пациентов представлена в таблице. Анализ показал, что длительность анамнеза пациентов варьировала от 3 мес до 3 лет (медиана — 6 мес), у двоих из них (пациенты № 2, 5) первые жалобы появились после перенесенной ОРВИ. У 2 пациентов (пациенты № 1, 2) меланома орбиты развилась на фоне имеющегося первичного окулодермального меланоза (невуса Ота). При обращении пациенты предъявляли жалобы на отек век ($n = 2$), опущение верхнего века ($n = 1$), боль в орбите ($n = 2$), выстояние глаза ($n = 5$), двоение ($n = 2$), снижение зрения ($n = 1$), усиление пигментации кожи периокулярной зоны ($n = 1$).

Основными клиническими признаками являлись экзофтальм ($n = 6$, степень выраженности экзофтальма варьировала от 2 до 6 мм), частичный птоз ($n = 3$), двоение ($n = 2$), боль ($n = 2$), ограничение движения глаза ($n = 4$). Нарушение зрительных функций заключалось в развитии гиперметропического астигматизма ($n = 3$), из них у двоих пациентов — со снижением максимальной корригируемой остроты зрения (МКОЗ). У одного больного (пациент № 3) зрение на стороне поражения отсутствовало из-за травмы и развившейся вторичной глаукомы. Повышение внутри-

глазного давления (ВГД) отмечено у 3 пациентов, в остальных случаях — в пределах нормы. На глазном дне пациентов определяли застойные явления разной степени выраженности (пациенты № 2, 4, 6); у одной больной (пациентка № 1) определяли меланоз глазного дна; у одного пациента глазное дно не визуализировалось из-за непрозрачных оптических сред (пациент № 3).

Данные КТ и УЗИ орбиты демонстрировали мягкотканную опухоль с четкими границами, локализирующуюся преимущественно за глазом, вызывающую его деформацию в месте компрессии глаза опухолью. У 4 пациентов выявлено незначительное утолщение экстраорбитальных мышц (ЭОМ). Ни в одном случае признаков разрушения костной стенки по данным КТ не отмечено. При проведении ЦДК в проекции опухолевого узла определяли единичные ($n = 2$) или множественные ($n = 1$) цветовые картограммы потоков, что свидетельствовало о наличии собственной неоваскулярной сети в опухоли.

Хирургическое лечение проведено с применением транскутанной ($n = 2$) и трансконъюнктивальной ($n = 4$) орбитотомии. У большинства пациентов ($n = 4$) опухолевый узел имел темного цвета псевдокапсулу, благодаря чему

Таблица. Общая характеристика пациентов с первичной меланомой орбиты
Table. Characteristics of patients with primary orbital melanoma

Пациент Patient	Пол Sex	Возраст Age	Длительность анамнеза, мес Duration of anamnesis, months	Окулярный меланоз Ocular melanosis	Нарушение иммунного статуса Immune status disorder	Гистологический тип Histological type	Степень пигментации Degree of pigmentation	Лечение Treatment	Продолженный рост в орбите, мес Continued growth in the orbit, months	Метастазы, мес Mts, months	Наблюдение, мес Follow-up, months	Статус
1	Ж F	18	6	Да Yes	Нет No	БК SC	+++	Орбитотомия Облучение Химиотерапия Orbitotomy Radiation Chemotherapy	72	—	72	Умерла Died
2	М M	57	3	Да Yes	Да Yes	СК MC	++	Орбитотомия Химиотерапия Экзентерация Orbitotomy Chemotherapy Exenteration	6	Легкие, 12 Lungs, 12	12	Умер Died
3	М M	62	36	Нет No	Нет No	ЭК EC	+++	Орбитотомия Облучение Химиотерапия Orbitotomy Radiation Chemotherapy	—	Печень, 18, головной мозг, 25 Liver, 18, brain, 25	36	Умер Died
4	М M	47	6	Нет No	Нет No	СК MC	+	Орбитотомия Облучение Химиотерапия Orbitotomy Radiation Chemotherapy	10	Головной мозг, 48 Brain, 48	108	Жив Alive
5	Ж F	65	12	Нет No	Да Yes	БК SC	++	Орбитотомия Orbitotomy	—	—	114	Жива Alive
6	М M	39	6	No Нет	Да Yes	БК SC	+	Орбитотомия Экзентерация Orbitotomy Exenteration	—	—	3	Жив Alive

Примечание. БК — веретенчатый тип, СК — смешанноклеточный тип, ЭК — эпителиоидноклеточный тип, «+» — беспигментные, «++» — умеренно пигментированные, «+++» — густопигментированные.

Note. SC — spindle cell type, MC — mixed cell type, EC — epithelioid cell type, “+” — nonpigmented, “++” — moderately pigmented, “+++” — densely pigmented.

удалось ее выделить от окружающих тканей и полностью удалить из орбитальной полости. Однако у двух больных (пациент № 1, 6) псевдокапсула отсутствовала и опухоль имела диффузный характер роста. Интраоперационно также отмечали пигментацию ЭОМ, теноновой оболочки, жировой клетчатки, надкостницы ($n = 4$). Макроскопически полное удаление опухоли удалось произвести у 5 пациентов. Поднадкостничная экзентерация орбиты проведена 2 пациентам: в одном случае (пациент № 6) выполнена экзентерация орбиты из-за инфильтративного характера роста опухоли (в том числе инфильтрации оболочек зрительного нерва и заднего полюса глаза) и невозможности его полного удаления (для установки диагноза предварительно взят отпечаток с опухоли); во втором случае экзентерацию пациенту проводили по месту жительства из-за продолженного роста опухоли в орбите (пациент № 2) через 9 мес после орбитотомии.

Курс адьювантной лучевой терапии (ЛТ) проведен 4 пациентам: облучение узким медицинским протонным пучком (УМПП) (пациенты № 1, 3, 6), дистанционная гамма-терапия (пациент № 4). Остальным двоим больным (пациент № 2, 5) ЛТ не проводилась.

Продолженный рост опухоли в орбите наблюдали у 3 пациентов (пациенты № 1, 2, 4) через 6, 10 и 12 мес после хирургического лечения, причем в 2 случаях (пациенты № 2 и 4) адьювантную ЛТ не проводили.

Гистологически опухоли представляли собой веретенно-клеточный (ВК), смешанноклеточный (СК) и эпителиоидноклеточный (ЭК) тип меланомы в соотношении (3:2:1) разной степени выраженности пигментации (от беспигментных до густопигментированных вариантов). Все пациенты находились под динамическим наблюдением. Срок наблюдения после хирургического лечения составил от 12 мес до 9,5 года (медиана — 72 мес) (за исключением пациента № 6). За время наблюдения 3 пациента погибли — 2 пациента от метастатической болезни (пациент № 2, 3) и один — из-за продолженного роста опухоли в головной мозг (пациент № 1). Остальные 3 пациента живы (пациенты № 4, 5, 6), срок наблюдения за ними составляет 9 лет, 9,5 года и 3 мес соответственно. Отдаленные метастазы наблюдались у 3 пациентов (пациенты № 2, 3, 4): в легкие, печень и головной мозг в сроки через 12, 18, 48 мес после лечения соответственно.

Пациентка К., 18 лет (№ 1). Обратилась с жалобами на усиление пигментации, асимметрию и выстояние правого глаза, которые отмечает последние 6 мес (рис. 1, А). Она наблюдалась у офтальмолога по месту жительства по поводу меланоза радужки без видимой отрицательной динамики (рис. 1, Б). При обследовании отмечен меланоз конъюнктивы и эписклеры, а также меланоз хориоидеи вокруг диска зрительного нерва (ДЗН) и макулы (рис. 1, В). На основании клинического обследования установлен диагноз «окулодермальный меланоз» (меланоз Ота). Выявлен также небольшой осевой экзофтальм (с асимметрией выстояния глаз 2 мм), движения глаз — в полном объеме, несколько затруднена репозиция правого глаза. Зрение обоих глаз — 1,0, ВГД в пределах нормы. Больной провели КТ орбит, по результатам которого выявлено объемное новообразование, расположенное непосредственно за глазным яблоком и достигающее практически до вершины орбиты с размером $20 \times 16 \times 17$ мм. Отмечено также утолщение ЭОМ, небольшая деформация костных стенок орбит, без видимых деструктивных изменений (рис. 1, Г). Принято решение об интраоперационной трансконъюнктивальной ревизии орбиты. Во время операции выявлена выраженная пигментация мягких тканей орбиты (включая ЭОМ

и орбитальной жировой клетчатки) и надкостницы, на фоне которых «глыбками» располагалась пигментированная опухольная ткань (без капсулы). С учетом распространенности процесса проведено максимально полное удаление новообразования. Патогистологическая характеристика и иммуноморфологический профиль опухолевой ткани соответствовал меланоме ВК-типа В-строения (рис. 1, Д, Е). При обследовании у онколога дистантных метастазов не выявлено, в связи с чем запланировано и проведено дистанционное облучение орбиты УМПП (рис. 1, Ж). Девушка находилась на динамическом наблюдении в стабильном состоянии, однако через 72 мес обратилась с жалобами на сильные головные боли, не купируемые анальгетиками (в том числе наркотическими). Данные КТ и МРТ свидетельствовали об обширном очаге в головном мозге (рис. 1, З), по поводу чего прооперирована в НИИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, подтвержден продолженный рост меланомы в головной мозг и решетчатый лабиринт (рис. 1, И). Вскоре девушка погибла от прогрессии заболевания.

Пациент П., 57 лет (№ 2), с невусом Ота справа с детства, который постепенно прогрессировал в виде усиления пигментации век и периорбитальной области. В анамнезе — базальноклеточный рак кожи лба, леченный по месту жительства. Со слов пациента, после перенесенной ОРВИ (около 3 мес назад) появились отек век, периодические боли в орбите, выстояние правого глаза, двоение. При осмотре отмечался распространенный меланоз кожи век, периорбитальной области с распространением на височную и лобную область, меланоз конъюнктивы, склеры (преимущественно в верхнем отделе), меланоз радужки в наружном отделе (рис. 2, А). Орбитальная симптоматика характеризовалась выраженным стационарным экзофтальмом со смещением глаза книзу (асимметрия в выстоянии глаз составляла 6 мм), частичным птозом, ограничением движения глаза, отеком и гиперемией конъюнктивы. В верхненаружном отделе под верхней орбитальной стенкой пальпировалось болезненное мягкоэластичное образование с гладкой поверхностью, спаянное с окружающими тканями и уходящее вглубь орбиты. Подвижность глаза ограничена во всех направлениях, наблюдалась болезненность при движении глаз, двоение в крайних отведениях. Репозиция глаза отсутствовала. При офтальмоскопии отмечались застойные явления, расширенные и извилистые сосуды, складки мембраны Бруха, в макулярной зоне — признаки плоского отека, геморагии (рис. 2, Б). Зрение правого глаза оставалось высоким, однако появилась гиперметропическая рефракция: $Vis OD = 0,7 sph + 1,5D = 0,9$, $Visus OS = 1,0$, повышение ВГД справа (28 мм рт. ст.). По данным ОКТ — отек сетчатки и ДЗН, отек в макулярной зоне, дистрофические изменения ретинального пигментного эпителия (РПЭ) (рис. 2, В). По данным КТ в верхних отделах орбиты выявлено овальное образование с довольно четкими контурами, размером 32×34 мм, с компрессией глаза и его смещением книзу, зрительный нерв в зоне образования не визуализировался, наружная и верхняя прямые ЭОМ несколько утолщены (рис. 2, Г). УЗИ также продемонстрировало объемное новообразование овальной формы с четкими контурами, гетерогенной структуры, утолщение внутренних оболочек глаза, в режиме ЦДК определяли единичные собственные сосуды в проекции опухоли (рис. 2, Д).

При хирургическом лечении (транскутанная орбитотомия) определена интенсивная пигментация тканей орбиты (как у пациентки № 1). Из орбитальной полости единым блоком удалено образование темного цвета в псевдокапсуле, спаянное с ЭОМ и леватором (рис. 2, Е).

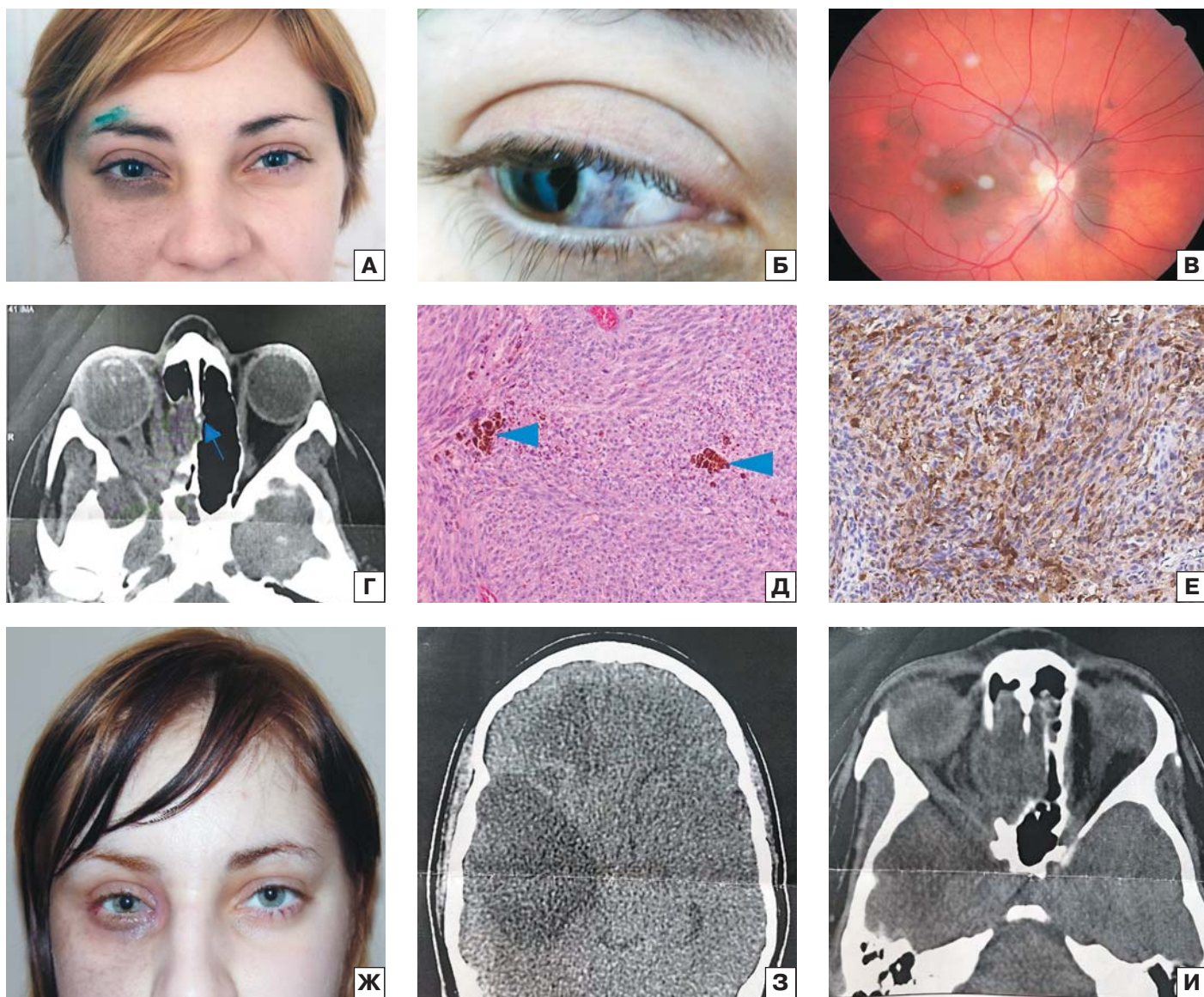


Рис. 1. Клинический пример. Пациентка К., 18 лет. Внешний вид больной (наличие меланоза век, щеки справа) (А); меланоз склеры и радужки (Б); меланоз глазного дна (В); OCT орбит: ретробульбарно определяется ткань, распространяющаяся до вершины орбиты, утолщение ЭОМ, смещение и деформация костных стенок (Г); гистологическое исследование (Д, Е): веретеноклеточная меланома с умеренно выраженным пигментообразованием. Опухолевая ткань представлена мелкими сливающимися узелками с образованием солидных полей, образованных веретеновидными клетками типа В, со слабоэозинофильной мелкозернистой цитоплазмой с нечеткими границами, округлыми и овальными светлыми ядрами с относительно равномерно распределенным мелкозернистым хроматином и содержащими одно-два мелких, хорошо сформированных базофильных или эозинофильных ядрышка, часть клеток содержит плеоморфные гиперхромные пикнотичные ядра. Среди пучков опухолевых клеток отмечаются очаговые скопления меланофагов, нагруженных пигментом коричневого цвета (синие стрелки). Строма опухоли неразвита. Интратуморальная лимфоидная инфильтрация слабая. Убедительных признаков ангиоинвазии и периневральной инвазии в пределах исследованного материала не отмечено. Митотическая активность составляет 6 митозов в 10 полях зрения. Окраска — Г/Э (гематоксилином и эозином), $\times 200$ (Д). При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании клетки опухоли демонстрируют диффузного характера цитоплазматический сигнал высокой интенсивности с Melan A, $\times 200$ (Е). Внешний вид пациентки через год после облучения УМПП. Определяются постлучевые изменения: легкий энофтальм, сужение глазной щели, мадароз в наружной половине век (Ж); МРТ: обширный очаг головного мозга с одноименной стороны (З); КТ: продолженный рост опухоли в решетчатый лабиринт и головной мозг (И)

Fig. 1. Clinical case. Patient K., 18 years old. Patient's appearance (melanosis of the eyelids, cheeks on the right) (A); melanosis of the sclera and iris (B); melanosis of the fundus (B); OCT scan of the orbits: retrolbulbar imaging reveals tissue extending to the orbital apex, thickening of the EOM, displacement and deformation of the bone walls (Г); histological examination (Д, Е): spindle cell melanoma with moderate pigment formation. The tumor tissue consists of small, confluent nodules forming solid fields composed of spindle-shaped type B cells with weakly eosinophilic, finely granular cytoplasm with fuzzy borders, round and oval, light nuclei with relatively evenly distributed finely granular chromatin and containing one or two small, well-formed basophilic or eosinophilic nucleoli; some cells contain pleomorphic, hyperchromatic, pyknotic nuclei. Focal clusters of melanophages loaded with brown pigment (blue arrows) are noted among the tumor cell bundles. The tumor stroma is undeveloped. Intratumoral lymphoid infiltration is weak. No convincing signs of angioinvasion or perineural invasion were noted within the examined material. Mitotic activity is 6 mitoses in 10 fields of view. Staining — H/E (hematoxylin and eosin), magnification — 200 (Д). In immunohistochemistry (IHC) study, tumor cells demonstrate a diffuse high-intensity cytoplasmic signal with Melan A, magnification — 200 (Е). The patient's appearance 1 year after irradiation with the UMPPP. Post-radiation changes are determined: mild enophthalmos, narrowing of the palpebral fissure, madarosis in the outer half of the eyelids (Ж); MRI: an extensive lesion in the brain on the same side (З); CT: continued tumor growth into the ethmoid labyrinth and brain (И)

Морфологически опухолевая ткань представлена двумя популяциями клеток: эпителиоидными и веретеновидными типа В (рис. 2, Ж). В ткани опухоли определяли фокусы спонтанного некроза, которые свидетельствовали о быстром росте образования (рис. 2, З). Опухолевая строма хорошо развита с формированием септ, разделяющих ткань на отдельные узелки разного диаметра с гиалинозом, с формированием по периферии опухоли массивной псевдокапсулы (рис. 2, И). Выявлены также признаки ангиоинвазии в виде интраваскулярных тромбов и инфильтрации псевдокапсулы опухолевыми клетками с выходом опухоли на ее поверхность (рис. 2, К, Л).

Проведен также молекулярно-генетический анализ образцов удаленной опухолевой ткани. Образцы исследованы на панели микросателлитных локусов, состоящей из 17 маркеров, находящихся на 1, 3 и 8-й хромосомах. Выявлены сохранение района 1p36.21-22 и делеция района 8p12-p22. Моносомии 3-й хромосомы не отмечено. Определены также изменения длины аллелей (MI) в некоторых исследованных локусах.

После операции пациент направлен к врачу-онкологу и врачу-радиотерапевту на консультацию и для проведения адъювантной ЛТ, которая не была проведена. Через 6 мес у пациента возобновились боли в орбите, появился экзофтальм и птоз. При осмотре (через 9 мес) пациент предъявлял жалобы на сильные боли в правой орбите, зрение снизилось до 0,1 н/к, ВГД OD/OS = 31/20 мм рт. ст., отмечен выраженный экзофтальм с асимметрией 11 мм, птоз (рис. 2, М). По данным КТ в верхней половине правой орбиты определялось мягкотканное образование с неровными контурами, наружная, внутренняя, верхняя прямые мышцы инфильтрированы, зрительный нерв утолщен (вероятно, за счет инфильтрации оболочек), костно-деструктивных изменений не выявлено (рис. 2, Н). Учитывая локальный рецидив с формированием узлов в орбите, с инфильтрацией оболочек глаза и ЭОМ, выраженный болевой синдром и отсутствие дистантных метастазов, пациенту рекомендовали экзентериацию орбиты, которая была проведена по месту жительства. Однако через 3–4 мес (12 мес после первой операции) отмечена прогрессия заболевания (метастазы в легкие), и пациент вскоре погиб от метастатической болезни.

Пациент 3, 62 года (№ 3), направлен к нам с диагнозом ОД — «новообразование орбиты, посттравматическая терминальная глаукома». Из анамнеза известно, что 13 лет назад получил травму затылочной и теменной области (упал с лестницы). Постепенно зрение правого глаза снижалось, и через 3 года после травмы развилась вторичная

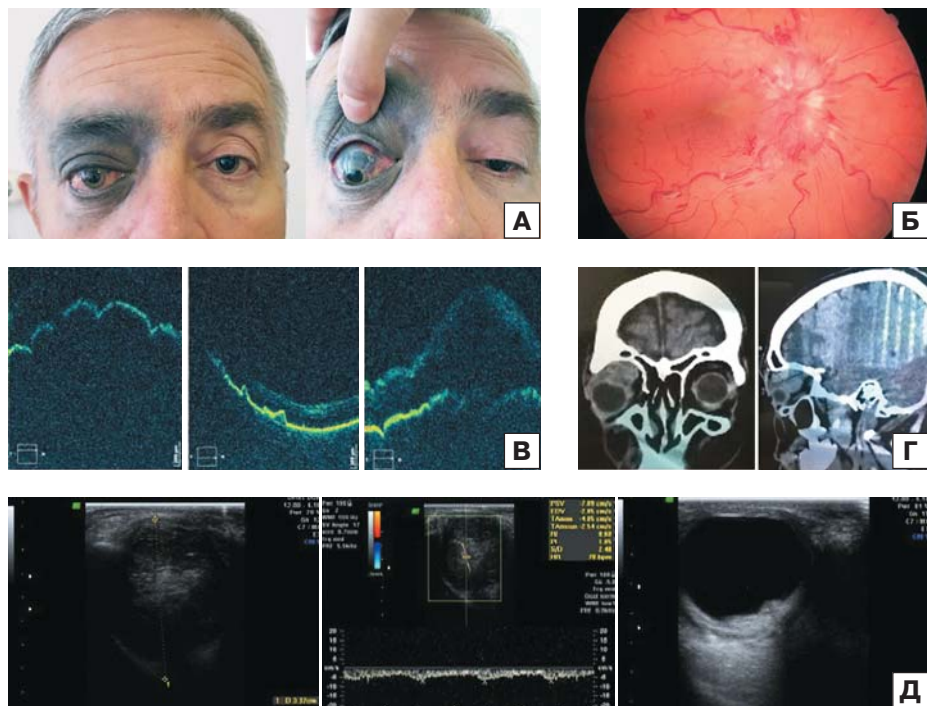


Рис. 2. Клинический пример. Пациент П., 57 лет. Внешний вид больного: выраженный окуло-дермальный меланоз, экзофтальм со смещением глаза книзу, меланоз переднего отрезка глаза (А); глазное дно: определяются выраженные застойные явления (расширение и извилистость сосудов сетчатки, отек сетчатки, отек и проминенция ДЗН), поверхностные геморрагии (Б); ОКТ заднего отрезка глаза: отек сетчатки и ДЗН, отек в макулярной зоне, дистрофические изменения РПЭ (В); КТ орбит: в верхних отделах орбиты — овальное образование с четкими контурами, размером 32 × 34 мм, с компрессией глаза и его смещением книзу, зрительный нерв в зоне образования не визуализировался, наружная и верхняя прямые ЭОМ утолщены (Г); УЗИ: гетерогенное образование с четкими контурами, овальной формы, утолщение внутренних оболочек глаза, в режиме ЦДК определяются единичные собственные сосуды (Д); хирургический этап: удаление опухоли из орбиты единым блоком, в псевдокапсуле (Е). Гистологические исследования. Опухолевая ткань представлена двумя популяциями клеток: эпителиоидными и веретеновидными клетками типа В. Эпителиоидноклеточный компонент (нижняя часть снимка) представлен дисконкомплексированными эпителиоидными клетками полигональной и округлой формы. Веретеноклеточный компонент (верхняя часть снимка) представлен пучками веретеновидных клеток с округлым и овальным светлым ядром с одиночным хорошо выраженным ядрышком, окраска — Г/Э, × 200 (Ж); фокусы вторичного спонтанного некроза в ткани опухоли, окраска — Г/Э, × 100 (З); опухолевая строма хорошо развита, с формированием фиброзных септ, разделяющих ткань на отдельные узелки разного размера с гиалинозом, с формированием по периферии опухоли массивной псевдокапсулы, окраска — Г/Э, × 400 (И); определяются признаки ангиоинвазии в виде интраваскулярных тромбов, окраска пикрофуксии по Ван Гизону, × 400 (К); опухолевые клетки, распространяющиеся за пределы псевдокапсулы (Л); внешний вид пациента: продолженный рост в орбите через 9 мес после орбитотомии (М); КТ орбит через 9 мес: в верхней половине правой орбиты определялось мягкотканное образование с неровными контурами, наружная, внутренняя, верхняя прямые мышцы инфильтрированы, зрительный нерв утолщен (вероятно, за счет инфильтрации оболочек), костно-деструктивных изменений не выявлено (Н)

глаукома (постоянно находится на гипотензивном режиме, ВГД = 25 мм рт. ст.). Последние 3 года отметил опущение верхнего века справа, месяц назад заметил выстояние глаза. При осмотре обращает на себя внимание птоз, выраженный экзофтальм (с асимметрией 6 мм) со смещением глаза кверху и кнутри, ограничение подвижности глаза, в нижнелатеральном отделе у орбитального края пальпировалось образование плотнотканной консистенции с бугристой поверхностью, распространяющееся вглубь орбиты. Зрение на момент обращения OD = 0 (ноль), OS = 1,0, отмечается васкуляризованное бельмо роговицы, рубец радужки, вывих хрусталика, глазное дно не офтальмоскопируется. По данным КТ в центральном отделе правой орбиты определялось

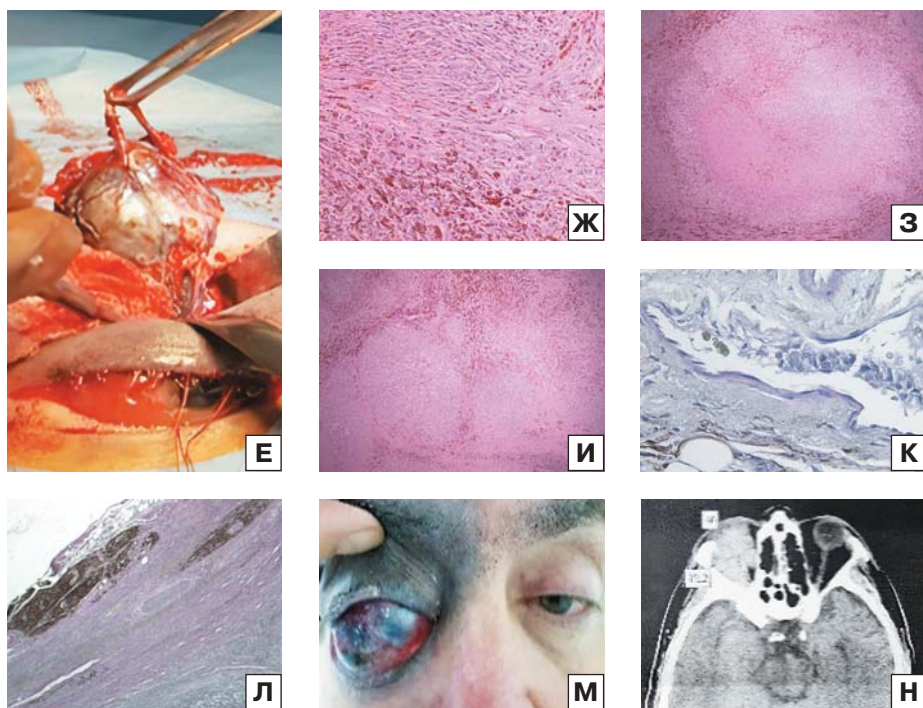


Fig. 2. Clinical case. Patient P., 57 years old. Patient's appearance: pronounced oculo-dermal melanosis, exophthalmos with downward displacement of the eye, melanosis of the anterior segment of the eye (A); fundus: pronounced congestive phenomena (dilation and tortuosity of the retinal vessels, retinal edema, edema and prominence of the optic disc), superficial hemorrhages are determined (B); OCT of the posterior segment of the eye: edema of the retina and optic disc, edema in the macular zone, dystrophic changes in RPE (B); OCT of the orbits: in the upper parts of the orbit there is an oval formation with clear contours, measuring 32 × 34 mm, with compression of the eye and its downward displacement, the optic nerve in the area of the formation was not visualized, the outer and superior rectilinear extraocular muscles are thickened (Г); Ultrasound: heterogeneous formation with clear contours, oval-shaped, thickening of the inner tunics of the eye, single proper vessels are determined in the color Doppler mode (Д); surgical stage: removal of the tumor from the orbit as a single block, in a pseudocapsule (E). Histological examination. The tumor tissue is represented by two cell populations: epithelioid and spindle-shaped cells of type B. The epithelioid cell component (lower part of the image) is represented by discomplexed epithelioid cells of a polygonal and rounded shape. The spindle cell component (upper part of the image) is represented by bundles of spindle-shaped cells with a round and oval light nucleus with a single well-defined nucleolus, staining — H/E, magnification — 200 (Ж); foci of secondary spontaneous necrosis in the tumor tissue, staining — H/E, magnification — 100 (З); The tumor stroma is well developed, with the formation of fibrous septa dividing the tissue into separate nodules of different sizes with hyalinosis, with the formation of a massive pseudocapsule along the tumor periphery, staining — H/E, magnification — 400 (И); signs of angiogenesis in the form of intravascular thrombi are determined, picrofuchsia staining according to Van Gieson, magnification — 400 (К); tumor cells spreading beyond the pseudocapsule (Л); the patient's appearance: continued growth in the orbit 9 months after orbitotomy (M); CT of the orbits after 9 months: a soft tissue formation with uneven contours was determined in the upper half of the right orbit, the external, internal, superior rectus muscles are infiltrated, the optic nerve is thickened (probably due to infiltration of the membranes), no bone destructive changes were revealed (H)

гетерогенное образование неправильно-овальной формы, с четкими границами, размером 30 × 20 × 20 мм без костно-деструктивных изменений (рис. 3, А). При трансконъюнктивальной орбитотомии выявлено объемное образование бурого цвета, интимно спаянное с окружающими тканями и глазом. Образование отсепарировано и удалено единым блоком в псевдокапсуле. Гистологически подтвержден наиболее агрессивный вариант — ЭК-меланома орбиты (рис. 3, Б). Иммуногистохимическое исследование с диагностическими антителами к Melan A и Vimentin подтвердило меланоцитарную природу опухоли (рис. 3, В, Г). Больному проведен курс противорецидивной ЛТ орбиты УМПП. Через 18 мес после операции выявлены метастазы в печени (получал 6 курсов

выявлен продолженный рост опухоли в орбите (проведены дистанционная ЛТ и химиотерапия по месту жительства). Через 4 года после операции появились метастатические очаги в головном мозге (проведено 6 курсов ПХТ по месту жительства). В настоящее время (9 лет от начала лечения) пациент жив, признаков продолженного роста опухоли в орбите и новых метастатических очагов не выявлено.

Пациентка С., 65 лет (№ 5). Один год назад, после перенесенной ОРВИ, появился выраженный отек век и периорбитальных тканей, выстояние левого глаза, сильные боли, иррадирующие в голову. По месту жительства получала антибактериальную терапию с хорошим положительным эффектом, однако при проведении КТ орбит выявлено

полихимиотерапии (ПХТ) дакарбазином, карбоплатином), через 25 мес появились метастазы в головной мозг, через 36 мес после лечения множественные метастазы, и пациент погиб от метастатической болезни.

Пациент Е., 47 лет (№ 4). Со слов пациента, полгода назад появились жалобы на двоение, по месту жительства получал консервативную терапию без эффекта, далее заметил пелену перед левым глазом. Проведено КТ, по результатам которого выявлено новообразование орбиты. На момент осмотра клиническая симптоматика минимальная: небольшой отек век и периорбитальных тканей, легкий осевой экзофтальм (асимметрия в 2 мм). Слева небольшая гиперметропия OS = 0,5 sph +1,0 = 1,0, OD = 1,0, ВГД в норме. Подвижность левого глаза ограничена кверху и немного в стороны, репозиция затруднена. На глазном дне отмечен застойный ДЗН, сосуды полнокровны, извилисты, складки мембраны Бруха. По данным КТ в центральном отделе левой орбиты определяли мягкотканное образование размером 18 × 19 × 20 мм без костно-деструктивных изменений (рис. 4, А). По данным УЗИ в центральном отделе левой орбиты выявлено образование неправильной округлой формы, с нечеткими границами, гетерогенной структуры, с выраженной сосудистой сетью в режиме ЦДК, зрительный нерв на фоне образования эхографически не дифференцировался (рис. 4, Б). В ходе операции транскутанным доступом в верхневнутреннем и центральном отделах орбиты обнаружено рыхлое образование серо-коричневого цвета, пигментация теноновой оболочки глаза и внутренней прямой мышцы. Образование удалено макроскопически полностью. Морфологический диагноз: «умеренно пигментированная СК-меланома орбиты» (рис. 4, В). Пациенту рекомендовано проведение адъювантной ЛТ на область левой орбиты, которую он не проводил, и через 10 мес после оперативного лече-

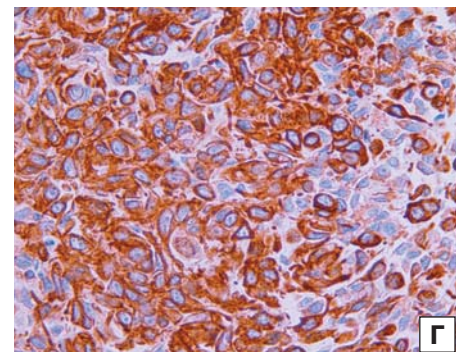
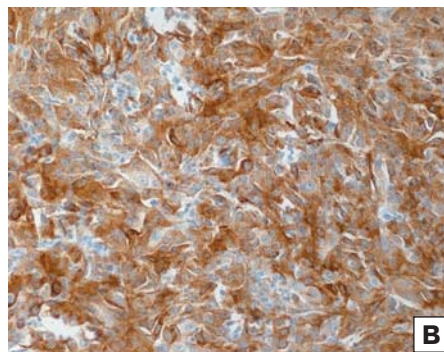
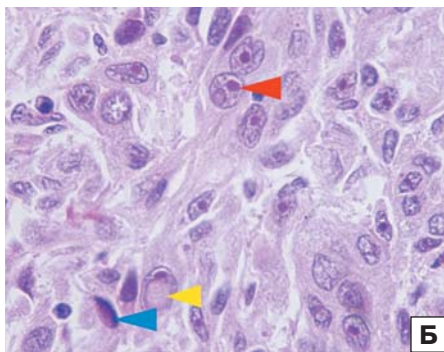
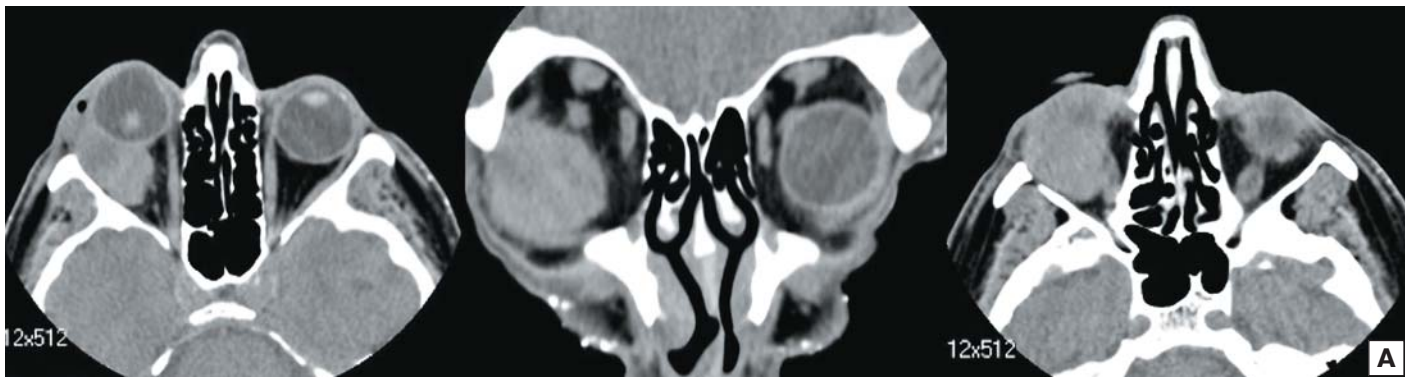


Рис. 3. Клинический пример. Пациент З., 62 года. КТ орбит: в центральном отделе правой орбиты определяется мягкотканное гетерогенное образование неправильно-овальной формы, с четкими границами, размером $30 \times 20 \times 20$ мм, без костно-деструктивных изменений, в глазу определяется вывих хрусталика (А); гистологическое исследование. Эпителиоидноклеточная меланома орбиты. Опухоль солидного строения. Эпителиоидные клетки с четкими границами, обильной насыщенно-эозинофильной мелкозернистой цитоплазмы с одним, реже двумя крупными округлыми ядрами с довольно равномерно распределенным мелкогранулярным гетерохроматином и одним-двумя крупными, хорошо различимыми эозинофильными ядрышками (красная стрелка), во многих ядрах определяются крупные эозинофильные ядерные включения (желтая стрелка). В части клеток ядра деформированы, гиперхромны, пикнотичны (синяя стрелка). Окраска — Г/Э, $\times 400$ (Б); ИГХ-исследование: с диагностическими антителами к Melan A клетки опухоли демонстрируют диффузного характера цитоплазматический сигнал умеренной и высокой интенсивности. Объектив, $\times 400$ (В); с диагностическими антителами к Vimentin клетки опухоли демонстрируют диффузного характера цитоплазматический сигнал умеренной и высокой интенсивности. $\times 400$ (Г)

Fig. 3. Clinical case. Patient Z., 62 years old. CT scan of the orbits: in the central part of the right orbit, a soft tissue heterogeneous formation of irregular oval shape with clear borders, dimensions $30 \times 20 \times 20$ mm, without bone destructive changes is determined; lens dislocation is determined in the eye (A); histological examination. Epithelioid cell melanoma of the orbit. The tumor is of solid structure. Epithelioid cells with clear borders, abundant, richly eosinophilic, fine-grained cytoplasm, one, rarely two, large round nuclei with evenly distributed fine-granular heterochromatin and one or two large, clearly visible eosinophilic nucleoli (red arrow); in many nuclei, large eosinophilic nuclear inclusions are determined (yellow arrow). In some cells, the nuclei are deformed, hyperchromatic, pyknotic (blue arrow). Staining — H/E, magnification — 400 (B); IHC study: with diagnostic antibodies to Melan A, tumor cells demonstrate a diffuse cytoplasmic signal of moderate to high intensity. Magnification: objective — 400 (B); with diagnostic antibodies to Vimentin, tumor cells demonstrate a diffuse cytoplasmic signal of moderate to high intensity. Magnification — 400 (G).

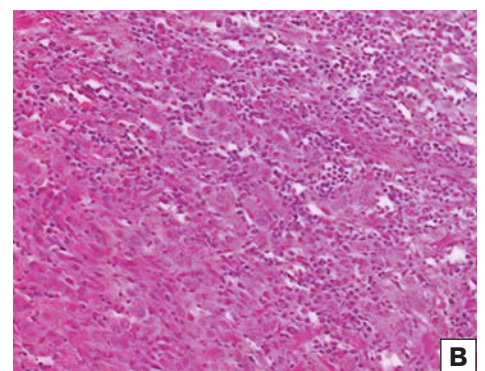
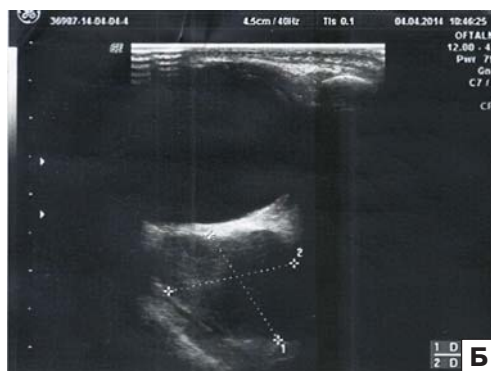
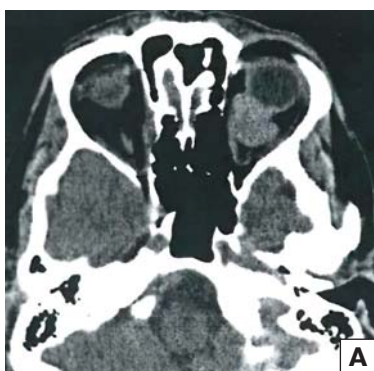


Рис. 4. Клинический пример. Пациент Е., 47 лет. КТ орбит: в центральном отделе левой орбиты определяется мягкотканное образование размером $18 \times 19 \times 20$ мм без костно-деструктивных изменений (А); УЗИ: в центральном отделе орбиты образование неправильной округлой формы, с нечеткими границами, гетерогенной структуры, с выраженной сосудистой сетью в режиме ЦДК (Б); гистологическое исследование: умеренно пигментированная смешанноклеточная меланома орбиты, окраска — Г/Э, $\times 200$ (В)

Fig. 4. Clinical case. Patient E., 47 years old. CT scan of the orbits: a soft tissue formation measuring $18 \times 19 \times 20$ mm without bone destructive changes is determined in the central part of the left orbit (A); ultrasound: in the central part of the orbit there is a formation of irregular round shape, with unclear borders, heterogeneous structure with a pronounced vascular network in the color Doppler mode (B); histological examination: moderately pigmented mixed cell melanoma of the orbit, stained with H/E, magnification — 200 (B)

новообразование, направлена к нам на консультацию. При осмотре отмечена минимально выраженная орбитальная симптоматика: легкий отек век, небольшой экзофтальм слева (асимметрия — 2 мм), передний отрезок и глазное дно без особенностей. По результатам УЗИ и КТ во внутреннем отделе левой орбиты вдоль внутренней стенки определяли

овальное мягкотканное образование с выраженной плотной капсулой размером 15 × 10 × 15 мм, без костно-деструктивных изменений (рис. 5, А). В ходе хирургического лечения (трансконъюнктивальная орбитотомия) обнаружено мягкотканное образование округлой формы в псевдокапсуле, которое удалено из орбитальной полости единым блоком.

Гистологически верифицирована меланома ВК-строения типа В с умеренно выраженным пигментообразованием (рис. 5, Б). Пациентка отказалась от рекомендуемой адьювантной ЛТ орбиты. В настоящее время (9,5 года после операции) больная жива без признаков прогрессии заболевания, находится под наблюдением.

Пациент Я., 39 лет (№ 6). Из анамнеза данного пациента известно, что 6 мес назад получил ожоговую травму глаза моющим средством, проведена консервативная терапия с положительным эффектом, после чего появилось двоение и постепенное выстояние левого глаза. По соматическому состоянию — страдает хроническим гепатитом С (состоит на учете у инфекциониста). При осмотре обращает на себя внимание осевой экзофтальм (асимметрия глаз — 6 мм), небольшой птоз, ограничение подвиж-

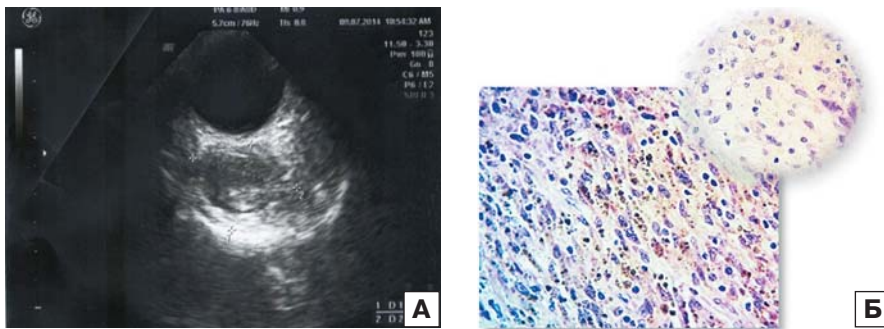


Рис. 5. Клинический пример. Пациент С., 65 лет. УЗИ: образование во внутреннем отделе левой орбиты, в капсуле размером 10 × 15 мм (А); гистологическое исследование: меланома веретенчатого строения, тип В, с умеренно выраженным пигментообразованием, окраска — Г/Э, × 200 (Б). Во врезке справа — клетки опухоли с баллонными изменениями, окраска — Г/Э, × 400

Fig. 5. Clinical case. Patient S., 65 years old. Ultrasound: a formation in the inner part of the left orbit, in a capsule, measuring 10 × 15 mm (A); histological examination: spindle cell melanoma, type B, with moderate pigment formation, staining — H/E, magnification — 200 (B). Inset on the right: tumor cells with ballooning changes, staining — H/E, magnification — 400

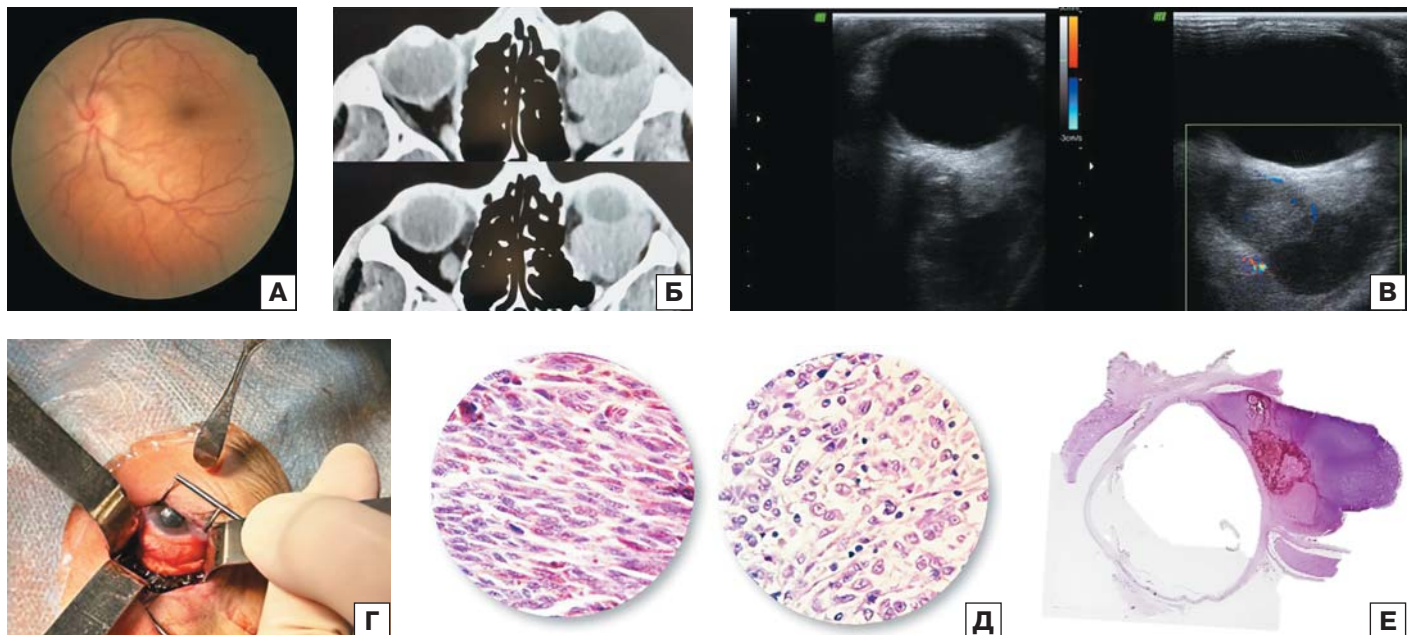


Рис. 6. Клинический пример. Пациент Я., 39 лет. Глазное дно: определяется проминенция ДЗН и ступеванность его границ, венулы полнокровны, извилисты, задний полюс поддавлен, складки мембраны Бруха (А); КТ орбит: определяется мягкотканное новообразование вокруг зрительного нерва, с четкими неровными контурами, которое вызывает деформацию заднего полюса глаза (Б); УЗИ: гипоехогенная ткань с четкими неровными контурами, в режиме ЦДК определяются единичные собственные сосуды (В); хирургический этап: в орбите определяется пигментированная ткань (Г); гистологическое исследование: опухоль имеет строение меланомы смешанного клеточного строения, образована преимущественно веретеновидными клетками типа В с участками, представленными эпителиоидными клетками (Д); гистотопографический срез препарата экзентерации орбиты с эпibuльбарным солидным узловым новообразованием орбиты (звездочка), окраска — Г/Э (Е)

Fig. 6. Clinical case. Patient Ya., 39 years old. Fundus: prominence of the optic disc and blurring of its borders are determined, venules are full-blooded, tortuous, the posterior pole is depressed, folds of Bruch's membrane (A); CT of the orbits: a soft tissue neoplasm with clear, uneven contours is determined around the optic nerve, which causes deformation of the posterior pole of the eye (B); Ultrasound: hypoechoic tissue with clear, uneven contours, single proper vessels are determined in the color Doppler mode (B); surgical stage: pigmented tissue is determined in the orbit (Г); histological examination: the tumor has the structure of a mixed-cell melanoma, formed mainly by type B spindle-shaped cells with areas represented by epithelioid cells (Д); histotopographic section of the orbital exenteration preparation with an epibulbar solid nodular formation of the orbit (asterisk), stained with H/E (E)

ности глаза во все стороны, расширение эписклеральных сосудов, плоская пигментация в области слезного мясца и полулунной складки. Зрение OD = 0,5 sph – 1,0 D cyl – 0,5 ax60° = 1,0, OS = 0,4 sph + 1,25 D cyl – 2,5 ax165° = 0,8. ВГД OD/OS = 16/32 мм рт. ст. На глазном дне определяли проминенцию ДЗН и нечеткость его границ, венулы полнокровны, извилисты, задний полюс поддавлен, складки мембраны Бруха (рис. 6, А). По данным УЗИ и КТ определено мягкотканное новообразование вокруг зрительного нерва, с четкими неровными контурами, которое вызывало деформацию заднего полюса глаза (рис. 6, Б, В). В проекции опухоли в режиме ЦДК определялись единичные собственные сосуды. Проведена трансконъюнктивальная орбитотомия, в ходе которой во внутреннем хирургическом пространстве выявлено пигментированное образование без капсулы, интимно спаянное с задним полюсом глаза и зрительным нервом, которое инфильтрировало ткани орбиты, в том числе ЭОМ (рис. 6, Г). Взяты отпечаток из ткани. Морфологическая картина соответствовала умеренно пигментированной меланоме СК-строения, преимущественно ВК-типа В (рис. 6, Д). Вторым этапом, после подтверждения диагноза и дообследования пациента по органам-мишеням у врача-онколога, проведена поднадкостничная экзентерация орбиты (рис. 6, Е). Больной направлен на адьювантную ЛТ (УМПП) и наблюдение у врача-онколога. В последующем планируется эктопротезирование орбитальной полости. Срок наблюдения за пациентом составляет 3 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

ПМО считается крайне редкой патологией орбиты, патогенез которой остается до конца не изученным. Принято считать, что в орбите отсутствуют меланоциты. В то же время предполагаемой клеткой происхождения ПМО является орбитальный меланоцит — производное нервного гребня. Вероятно, ПМО происходит из эмбриональных остатков клеток нервного гребня, которые можно обнаружить вдоль цилиарных нервов, эмиссариев склеры и мозговых оболочек зрительного нерва. Известно, что в норме клетки нервного гребня мигрируют из нейроэктодермы и трансформируются из нейроэпителиальных клеток в мезенхимальные. Большинство клеток нервного гребня черепа трансформируются в эктомезенхиму, образуя скелет, мышцы и кожу головы. Оставшиеся клетки нервного гребня трансформируются в меланобласты, а затем — в меланоциты. Существует мнение, что некоторые меланобласты по какой-то причине не отделяются от эктомезенхимы во время дифференцировки и далее подвергаются злокачественной трансформации [14].

Одним из предшественников ПМО является окулодермальный меланоз (невус Ота, *naevus fuscoloceruleus ophthalmomaxillaris*), который впервые описан японским дерматологом Отом в 1939 г. как дермальная меланоцитарная гамартома, характеризующийся пигментацией вдоль глазной, верхнечелюстной и нижнечелюстной ветвей тройничного нерва. В большинстве случаев процесс односторонний, двустороннее поражение наблюдается не более чем в 1–5 % случаев [15]. По данным литературы, риск малигнизации при окулодермальном меланозе составляет примерно 4,6 % [9]. При этом меланома орбиты является наиболее редкой формой малигнизации окулодермального меланоза, уступая увеальной меланоме, меланоме кожи и меланоме радужки [16]. По нашим наблюдениям, невуус Ота отмечен у двух пациентов (№ 1 и 2). Изолированный меланоз орбиты выявлен у одного больного (№ 4), и еще

у одного больного выявлена небольшая локальная пигментация в области слезного мясца и полулунной складки (№ 6). У остальных пациентов ПМО развилась *de novo*.

В литературе отмечены и более редкие случаи ПМО, включая развитие в области ранее проведенного лечения — наружного облучения орбиты по поводу ретинобластомы в детском возрасте [17], ПМО в сочетании с гигантским невусом века у ребенка 8 лет [18] и ПМО у пациента с депигментацией волос и ресниц неясной этиологии [19]. В нашем исследовании схожих случаев не выявлено.

Существует мнение, что ПМО в большинстве случаев наблюдаются у представителей мужского пола европеоидной расы [20]. Все представленные в нашей когорте пациенты также относились к европеоидной расе, а соотношение мужчин и женщин составило 4:2 соответственно.

Обращает на себя внимание тот факт, что у 4 больных отмечен короткий анамнез (до 6 мес), а у остальных двоих — 12 и 36 мес соответственно. Наиболее короткий анамнез (3 мес) имел пациент с окулодермальным меланозом (№ 2), у которого в короткие сроки развилась выраженная орбитальная симптоматика с болевым синдромом. Наиболее длительный анамнез (36 мес) имел пациент, перенесший травму головы (№ 3), однако нам не удалось выявить связи между длительностью анамнеза и морфологическим вариантом меланомы.

В то же время выявлен ряд особенностей развития орбитальной симптоматики. У пациентов с невусом Ота (№ 1 и 2) развитию орбитальной симптоматики предшествовало усиление пигментации периокулярной зоны, однако протекал этот процесс по-разному. В первом случае отмечалось медленное усиление пигментации век и появление легкого экзофтальма в течение 6 мес, во втором — процесс развивался довольно остро: после перенесенного ОРВИ резко появился отек век и периорбитальных тканей, стремительное нарастание выстояния и смещение глазного яблока, появились боли в орбите. Соответственно, в результате морфологического исследования в первом случае диагностировали наиболее благоприятный вариант меланомы — ВК, тип В, в другом случае — более агрессивный СК-тип.

Двое пациентов указывали на травму как предшественницу развития орбитального процесса. У одного из больных (№ 3) травма имела место 13 лет назад (травма головы справа), что привело к постепенному снижению зрения с одноименной стороны, развитию вторичной глаукомы, вакууляризованного бельма роговицы, вывиха хрусталика. Опушение верхнего века, который он впервые заметил 3 года назад, связывал с перенесенной травмой, что и послужило причиной позднего обращения к врачу. В другом случае пациент указывал на ожог глаза моющим средством для автомобиля и отмечал, что вся орбитальная симптоматика развилась после завершения курса консервативной терапии (№ 6).

Экзофтальм является одним из ранних признаков орбитального процесса в том числе и ПМО [21]. В наших наблюдениях асимметрия в выстоянии глаз выявлена у всех пациентов, а степень ее выраженности варьировала от 2 до 6 мм. При этом осевой экзофтальм определяли у большинства из них (n = 4), что обусловлено преимущественной локализацией опухоли в центральных отделах орбиты. Локализацию опухоли в мышечной воронке отчасти можно объяснить тем, что ПМО чаще развивается на фоне предшествующего меланоза (голубой невус, окулодермальный меланоз, меланоз орбиты), который имеет тенденцию к распространению вдоль фасций [16]. Поэтому появление асимметрии в положении глаз у лиц с окулодермальным меланозом свидетельствует

о малигнизации процесса, что говорит о важности диспансерного наблюдения за данной категорией пациентов, направленного на раннее выявление признаков прогрессии и начало лечения с надеждой на лучший витальный прогноз. Прогрессивный рост опухоли в мышечной воронке орбиты может привести к компрессии глазного яблока и вызвать застойные явления на глазном дне (отек ДЗН, сетчатки, расширение и извилистость венул) ($n = 3$), а также изменение рефракции глаза (гиперметропизацию) за счет укорочения переднезадней оси глаза ($n = 3$), снижение остроты зрения ($n = 2$) и повышение уровня ВГД ($n = 2$).

Несмотря на тяжесть процесса, двоение может оказаться единственной жалобой пациента и поводом к обращению к офтальмологу (№ 4). Болевой синдром не является характерным у пациентов с ПМО и, по данным литературы, встречается в 14 % случаев [7]. По нашим наблюдениям, жалобы на боли в орбите отмечали только два пациента (№ 2 и 5).

Известно, что для инструментальной диагностики орбитальных процессов используются КТ и МРТ. КТ позволяет объективно оценить состояние структур глазницы, установить локализацию образования, его размеры, оценить характер роста образования, инвазию ЭОМ, заинтересованность зрительного нерва, состояние костных стенок (деформации, деструкции), что важно для планирования хирургического вмешательства. Во всех случаях на КТ-снимках орбит определяли мягкотканное солидное новообразование гетерогенной структуры, округлой либо овальной формы с четкими контурами (кроме одного случая — пациентки № 1). При этом следует подчеркнуть, что утолщение ЭОМ по данным КТ определяли у 4 пациентов, интраоперационно это соответствовало гиперпигментации той или иной ЭОМ и/или ее инфильтрации опухолевой тканью. Ни в одном из наблюдаемых нами случаев при первичном осмотре костно-деструктивных изменений стенок орбиты не выявлено. Однако в процессе наблюдения у одной больной с окулодермальным меланозом прогрессия опухоли в орбите привела к деструкции костных стенок орбиты. В целом надо отметить, что КТ-симптоматика не отличалась специфичностью. Определяемые на КТ признаки также характерны для доброкачественных опухолей орбиты, что может привести к ошибочной диагностике и пролонгации сроков хирургического лечения.

По мнению некоторых авторов, у пациентов с меланомой орбиты специфичность МРТ больше, чем КТ, так как меланин демонстрирует высокую интенсивность сигнала на T1-взвешенных изображениях и низкую интенсивность сигнала на T2-взвешенных изображениях. Исследования показали, что степень пигментации меланоцитов напрямую коррелирует с интенсивностью сигнала в T1-взвешенных изображениях [22]. Однако следует отметить возможность развития беспигментных или слабопигментированных форм, которые не обладают указанными выше характеристиками, что будет снижать информативность МРТ. В то же время полагаем, что МРТ можно считать приоритетным методом контроля пациентов с окулодермальным меланозом, принимая во внимание вероятность их малигнизации.

УЗИ как неинвазивный метод диагностики, безусловно, дополняет дооперационно полученную информацию и позволяет выявить солидное образование с неоднородной структурой, с четкими и неровными границами, что позволяет думать об ограниченной ткани.

Однозначной тактики ведения таких пациентов не существует. Традиционно лечение включает хирургию (при возможности — полное удаление опухоли) с последующей адьювантной ЛТ. При выборе вида хирургического

лечения встает вопрос о его эффективности, которую можно оценить, проанализировав отдаленные результаты лечения, а именно частоту локальных рецидивов и развитие отдаленных метастазов. Оценка представленных в литературе случаев также не дает четкого ответа, обесценивает ли радикальная экзентерация орбиты лучший витальный прогноз относительно локальной орбитотомии [4]. В наших наблюдениях объем хирургического лечения заключался в макроскопически полном удалении опухолевого очага, что удалось провести у 5 пациентов. Интраоперационно, помимо пигментации ЭОМ, указанной выше, определяли также пигментацию теноновой капсулы глаза, жировой клетчатки, надкостницы и кости. Опухолевая псевдокапсула формировала интимную связь с окружающими ее тканями, что свидетельствует о возможной их инфильтрации клетками опухоли.

Продолженный рост опухоли диагностирован у 3 пациентов после орбитотомии. В первом случае (№ 1) у больной с ВК-меланомой, которой после хирургического лечения проведен курс адьювантной ЛТ УМПП, продолженный рост диагностирован только спустя 72 мес. В двух других случаях (№ 2, 4) (оба с СК-меланомой) после хирургического лечения ЛТ не проводили, что привело к более раннему продолженному росту в орбите: в одном случае через 6 мес, в другом — через 10 мес после операции.

Как и в случае увеальной меланомы, ПМО имеют тенденцию к гематогенному метастазированию, чаще всего в печень. В нашей серии случаев метастазы в печень выявлены только в одном случае (пациент № 3), а другими органами-мишенями оказались легкие и головной мозг. Однако, в отличие от увеальной меланомы, ввиду наличия лимфооттока из орбиты, ПМО также может метастазировать лимфогенным путем, что важно учитывать при диспансерном наблюдении за пролеченными пациентами.

Несмотря на то, что в целом витальный прогноз у пациентов с ПМО плохой, в литературе имеются единичные клинические наблюдения с длительным периодом выживания [4, 7, 9]. На момент подготовки данной работы 3 пациента погибли в сроки 12–36 мес (медиана — 12 мес) после хирургического лечения. Из них пациент № 1 с ВК-меланомой (срок наблюдения — 72 мес), пациент № 2 с СК-меланомой (срок наблюдения — 12 мес) и пациент № 3 с ЭК-меланомой (срок наблюдения — 36 мес) (см. таблицу). Обращает на себя внимание несколько фактов в данных трех наблюдениях. Во-первых, выживаемость при ВК-меланоме была значительно выше (72 мес), чем при ЭК- и СК-меланоме (36 и 12 мес соответственно), что согласуется с общеизвестным фактом более благоприятного течения этого морфологического варианта. Во-вторых, причиной гибели данной пациентки стала прогрессия заболевания в виде продолженного роста опухоли в орбите с ее распространением в сопредельные анатомические зоны (головной мозг и решетчатый лабиринт). Остальные двое погибли от гематогенного метастазирования. В-третьих, пациент с СК-меланомой после хирургического лечения не получал курса адьювантной ЛТ, и первые метастазы выявлены в легких через 12 мес после орбитотомии с последующей быстрой генерализацией процесса и гибели больного, в то время как пациенту с ЭК-меланомой проведено облучение орбиты УМПП, и метастазы развились у него через 18 мес в печени и через 25 мес в головной мозг, по поводу которых пациент получал лечение. Таким образом, вероятнее всего, адьювантная ЛТ и лечение дистантных метастазов могут отсрочить генерализацию процесса и пролонгировать жизнь пациентов. В пользу необходимости адьювантной ЛТ свидетельствует и клинический слу-

чай № 4, когда пациенту с морфологически подверженной СК-меланомой после хирургического лечения ЛТ не проводилась, что привело к рецидиву в орбите через 10 мес после орбитотомии. Последующая ЛТ с химиотерапией, а также лечение появившихся метастазов в головной мозг (через 4 года) позволили значительно продлить жизнь пациента, что на момент подготовки данной статьи составляло 9 лет без признаков прогрессии. В то же время заслуживает внимания пациентка с ВК-меланомой (№ 5), срок наблюдения за которой составляет 9,5 года без признаков генерализации процесса, несмотря на то, что после хирургического лечения (макроскопически полное удаление) она категорически отказалась от проведения ЛТ.

Для витального прогноза также важна оценка соматического и иммунного статуса пациентов. Представляют интерес случаи ПМО у пациентов с иммунодефицитом, развивающимся на фоне злоупотребления героином и другими наркотическими препаратами. В работе А. Furdova и соавт. представлен случай развития ПМО у пациента 39 лет на фоне описанных выше состояний с крайне неблагоприятным витальным прогнозом [23]. У пациентов, инфицированных гепатитом С, наблюдается повышенный риск развития некоторых видов злокачественных опухолей. В 2017 г. опубликовано исследование, в котором анализировалась частота развития 35 наиболее распространенных видов злокачественных новообразований у пациентов, инфицированных HCV. Развитие меланомы было сопряжено с крайне низким риском (0,5 %). Ранее в литературе не представлено ни одного случая развития первичной меланомы орбиты на фоне иммунодефицита, связанного с носительством HCV, что, однако, может быть связано с крайне низкой распространенностью ПМО [24]. В нашей работе у двоих пациентов имелись нарушения иммунного статуса, ассоциированные с перенесенной ОРВИ, что могло послужить триггером для развития ПМО.

В литературе имеются скудные данные о молекулярно-генетических особенностях при ПМО. Так, А. Rose и соавт. [25] изучали частоту мутаций в генах *GNAQ*, *SF3B1* и *EIF1AX* на 12 образцах ПМО и показали клиническую значимость вышеуказанных мутаций, а также сходство ПМО с увеальной меланомой. Н. Mudhag и соавт. [26] при анализе цито- и молекулярно-генетических мутаций в 6 образцах ПМО показали наличие как характерных хромосомных aberrаций, так и мутаций в генах *GNAQ*, *GNA11*, *BRAF*, *NRAS*, *pTERT*, *SF3B1* и *EIF1AX*. В нашей работе молекулярно-генетические исследования проведены у одного пациента (№ 2). Образец был исследован на панели микросателлитных локусов, состоящей из 17 маркеров, находящихся на 1, 3 и 8-й хромосомах. Моносомии 3-й хромосомы не выявлено. Обнаружено сохранение района 1p36.21-22 и делеция района 8p12-p22. Отмечено изменение длины аллелей (MI) в некоторых исследованных локусах, что, по-видимому, связано с повреждениями в генах системы репарации. Полагаем, что дальнейшее изучение молекулярно-генетических aberrаций, а также определение наличия точечных мутаций в генах при ПМО позволит определить их значимость в отношении прогноза заболевания, а также для разработки в перспективе таргетной терапии.

Таким образом, анализ собственных наблюдений позволил сделать следующие **ВЫВОДЫ**.

1. Первичная меланوما орбиты — редкая агрессивная опухоль, составляет примерно 0,1 % от всех новообразований орбиты, не имеет специфической клинико-инструментальной симптоматики, что затрудняет диагностику и симулирует доброкачественную опухоль орбиты.

2. Наличие жалоб у больных в виде отека век и периорбитальных тканей, двоения, выстояния глаза и отграниченного новообразования по данным КТ (МРТ) требует обязательного хирургического лечения с морфологической верификацией диагноза.

3. Особого внимания заслуживают пациенты с окулодермальным меланозом, что диктует пожизненное их динамическое наблюдение с проведением МРТ орбит, а также лица с нарушением иммунного статуса (при развитии орбитальной симптоматики после перенесенной ОРВИ, при носительстве вирусного гепатита С, ВИЧ-инфекции и пр.).

4. Хирургическое лечение с последующей адьювантной ЛТ остается методом выбора ввиду отсутствия таргетного лечения.

5. На витальный прогноз пациентов влияет как гистологический тип опухоли, так и своевременное проведение ЛТ после хирургического лечения.

6. Для лучшего понимания патогенеза заболевания необходима консолидация и проведение мультицентровых исследований с изучением генетического профиля заболевания с целью последующей разработки оптимальной терапии.

Литература/References

1. Shields CL, Shields JA. Ocular melanoma: relatively rare but requiring respect. *Clin Dermatol*. 2009; 27: 122–33. doi:10.1016/j.clindermatol.2008.09.010
2. Гришина Е.Е., Лернер М.Ю., Гемджян Э.Г. Эпидемиология увеальной меланомы в Москве. *Альманах клинической медицины*. 2017; 45 (4): 321–5. [Grishina E.E., Lerner M.Yu, Gemdzhan E.G. Epidemiology of uveal melanomas in Moscow. *Almanac of clinical medicine*. 2017; 45 (4): 321–5 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-321-325
3. Амирян А.Г., Саакян С.В. Факторы прогноза увеальной меланомы. *Вестник офтальмологии*. 2015; 131 (1): 90–5. [Amirian A.G., Saakyan S.V. Prognostic factors for uveal melanoma. *Vestnik Oftal'mologii*. 2015; 131 (1): 90–5 (In Russ.)]. doi:10.17116/oftalma2015131190-94
4. Rose AM, Luthert PJ, Jayasena CN, Verity DH, Rose GE. Primary orbital melanoma: Presentation, treatment, and long-term outcomes for 13 patients. *Front Oncol*. 2017; 7: 316. doi: 10.3389/fonc.2017.00316
5. Ferreira AF, da Silveira Filho LG, Dias EL. Primary orbital melanoma in an anophthalmic socket. *Radiol Bras*. 2019; 52 (5): 347–8. doi:10.1590/0100-3984.2017.0183
6. Figueira E, Rajak S, McKelvie P, et al. Primary orbital melanoma: a case series and literature review. *Orbit*. 2018; 37 (5): 352–7. doi: 10.1080/01676830.2017.1423354
7. Adetunji MO, McGeehan B, Lee V, Maguire MG, Brice o CA. Primary orbital melanoma: A report of a case and comprehensive review of the literature. *Orbit*. 2021; 40 (6): 461–9. doi:10.1080/01676830.2020.1818265
8. Buntinx-Krieg T, Ouyang J, Cartwright M. An orbital malignant melanoma arising in cellular blue nevus in a patient with nevus of Ota. *Cureus*. 2016; 8 (7): 698. doi: 10.7759/cureus.698
9. Radhadevi CV, Charles KS, Lathika VK. Orbital malignant melanoma associated with nevus of Ota. *Indian J Ophthalmol*. 2013; 61 (6): 306–9. doi:10.4103/0301-4738.109526
10. El-Sawy T, Bakhroum MF, Tetzlaff M, et al. Primary orbital melanoma in association with cellular blue nevus. *Digit J Ophthalmol*. 2014; 20 (3): 35–40. doi: 10.5693/djo.01.2014.02.001
11. Ranjit RU, Leyngold IM, Margo CE. Melanoma-associated spongiform scleropathy in oculodermal melanocytosis with primary orbital melanoma. *Ocul Oncol Pathol*. 2016; 2 (4): 276–9. doi:10.1159/000447595
12. Dickens TA, Franchina M, Gajdatsy A, Mesbah Ardakani N. Primary orbital melanoma arising in an atypical diffuse (plaque-like) blue naevus/melanocytosis: a case report and review of literature. *BMC Ophthalmol*. 2021; 21 (1): 425. doi: 10.1186/s12886-021-02176-y
13. Амирян А.Г., Бородин Ю.И., Саакян С.В. Окулодермальный меланоз и меланомы орбиты. *Российский офтальмологический журнал*. 2010; 2: 46–8. [Amirian A.G., Borodin Yu.I., Saakyan S.V. Oculodermal melanocytosis and orbital melanoma. *Russian ophthalmological journal*. 2010; 2: 46–8 (In Russ.)].
14. Cichorek M, Wachulska M, Stasiewicz A, Tyminska A. Skin melanocytes: biology and development. *Postepy Dermatol Alergol*. 2013; 30: 30–41. doi: 10.5114/pdia.2013.33376
15. Sharan S, Grigg JR, Billson FA. Bilateral naevus of Ota with choroidal melanoma and diffuse retinal pigmentation in a dark-skinned person. *Br J Ophthalmol*. 2005; 89: 1529–15. doi: 10.1136/bjo.2005.070839

16. Acar A, Palamar M, Bayraktaroglu S, Akal n T, Karaarslan I. Primary orbital melanoma associated with nevus of Ota. *Int J Dermatol*. 2022; 61 (4):e141-e143. doi: 10.1111/ijd.15873
17. Ahmed S, McDonald N, Lowder L, Mahoney B. Development of malignant melanoma of the orbit in previous radiation field. *Clin Nucl Med*. 2015; 40 (11): e522-e525. doi: 10.1097/RLU.0000000000000865
18. Ke Y, Ren X, Zhu L, et al. Primary orbital melanoma combined with giant divided nevus of the eyelid. *J Craniofac Surg*. 2014; 25 (1): e4-e7. doi:10.1097/SCS.0b013e3182a32e89
19. Alsuhaibani A.H., Alhumayed M. Primary orbital melanoma with poliosis and a palpable mass. *Arch Ophthalmol*. 2011; 129 (10): 1382–3. doi: 10.1001/archophthol.2011.302
20. Hui VWK, Lau TC, Ng LPW, Yuen HKL, Cheuk W. Primary orbital melanoma. *Hong Kong Med J*. 2021; 27(3): 223.e1-223.e2. doi: 10.12809/hkmj208788
21. Haskins CP, Nurkic S, Fredenburg KM, Dziegielewski PT, Mendenhall WM. Primary orbital melanoma treated with orbital exenteration and postoperative radiotherapy: A case report and review of the literature. *Head Neck*. 2018; 40 (3): E17–E20. doi: 10.1002/hed.24983
22. Smoker WRK, Gentry LR, Yee NK, Reede DL, Nerad JA. Vascular lesions of the orbit: More than meets the eye. *RadioGraphics*. 2008; 28 (1): 185–204. doi:10.1148/rg.281075040
23. Furdova A, Babal P. Giant orbital melanoma in a heroin abuser. *Case Rep Ophthalmol*. 2017; 8 (1): 288–93. doi:10.1159/000475521
24. Liu X, Chen Y, Wang Y, et al. Cancer risk in patients with hepatitis C virus infection: a population-based study in Sweden. *Cancer Medicine*. 2017; 6 (5): 1135–40. doi: 10.1002/cam4.988
25. Rose AM, Luo R, Radia UK, et al. Detection of mutations in SF3B1, EIF1AX and GNAQ in primary orbital melanoma by candidate gene analysis. *BMC Cancer*. 2018; 18 (1): 1262. doi: 10.1186/s12885-018-5190-z
26. Mudhar HS, Doherty RE, Salvi SM, et al. Genetic profiling of primary orbital melanoma: An analysis of 6 cases with clinicopathologic correlation. *Ophthalmology*. 2019; 126 (7): 1045–52. doi: 10.1016/j.optha.2018.12.047

Вклад авторов в работу: А.Г. Амирян — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных и их интерпретация, написание статьи; С.В. Саакян — разработка концепции и дизайна исследования, финальная подготовка статьи к публикации; А.Ю. Цыганков — сбор данных и их интерпретация, написание статьи; А.А. Жаров — проведение и описание гистологических исследований.

Authors' contribution: A.G. Amiryanyan — development of the concept and design of the study, data collection and interpretation, writing of the article; S.V. Saakyan — development of the concept and design of the study, final preparation of article for publication; A.Yu. Tsygankov — data collection and interpretation, writing of the article; A.A. Zharov — histological studies.

Поступила: 03.09.2024. Переработана: 21.09.2024. Принята к печати: 22.09.2024
Originally received: 03.09.2024. Final revision: 21.09.2024. Accepted: 22.09.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России, ул. Долгоруковская, д. 4, Москва, 127006, Россия

Ануш Гамлетовна Амирян — д-р мед. наук, главный научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, ORCID 0000-0002-9284-4838

Светлана Владимировна Саакян — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, заведующая учебной частью кафедры глазных болезней НОИ непрерывного профессионального образования им. Н.Д. Ющука², ORCID 0000-0001-8591-428X

Александр Юрьевич Цыганков — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, ассистент кафедры глазных болезней НОИ непрерывного профессионального образования им. Н.Д. Ющука², ORCID 0000-0001-9475-3545

Андрей Александрович Жаров — научный сотрудник, врач-патолого-анатом¹

Для контактов: Ануш Гамлетовна Амирян,
amiryanyan@yandex.ru

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² Russian University of Medicine, 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

Anush G. Amiryanyan — Dr. of Med. Sci., leading researcher, ocular oncology and radiology department¹, ORCID 0000-0002-9284-4838

Svetlana V. Saakyan — Dr. of Med. Sci., professor, corresponding member of RAS, head of ocular oncology and radiology department¹, deputy director of education, chair of ophthalmology², ORCID 0000-0001-8591-428X

Alexander Yu. Tsygankov — Cand. of Med. Sci., researcher, ocular oncology and radiology department¹, assistant of chair of ophthalmology², ORCID 0000-0001-9475-3545

Andrei A. Zharov — researcher, pathologist¹

For contacts: Anush G. Amiryanyan,
amiryanyan@yandex.ru