

Причины энуклеации после брахитерапии увеальных меланом

С.В. Саакян^{1, 2}, А.Г. Амирян¹, В.В. Вальский¹, И.С. Миронова¹, А.Ю. Цыганков²

¹ ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

² ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздрава России

Цель работы — проанализировать причины, приводящие к энуклеации после ранее проведенной брахитерапии (БТ) увеальной меланомы (УМ). **Материал и методы.** 52 больных с УМ (31 женщина и 21 мужчина) в возрасте от 25 до 74 лет (средний возраст — $53,2 \pm 12,3$ года) подверглись энуклеации после ранее проведенной БТ. Размеры опухоли до БТ составили $6,1 \pm 2,1$ ($1,2-11$) мм в проминенции и $13,0 \pm 2,9$ ($6-19$) мм в диаметре основания, при энуклеации — $5,3 \pm 3,4$ ($1-17$) мм и $12,4 \pm 3,6$ ($5-20$) мм соответственно. Сроки проведения энуклеации после БТ составили от 2 до 103 мес. (медиана — 25 мес.). УМ локализовалась в хориоидее у 40 (77 %) больных (из них у 16 — юкстапапиллярная локализация), цилиохориоидальная локализация наблюдалась у 10 (19,2 %) больных, меланома передних отделов глаза (радужки и цилиарного тела) — у 2 (3,8 %). **Результаты.** Более чем в половине случаев (30 больных, 58 %) отмечен продолженный рост опухоли (в сроки от 5 до 96 мес. после БТ). Вторая по частоте причина энуклеации — неоваскулярная глаукома (у 21 больного, 40 %). Экстрабульбарный рост, который оказался третьим по частоте осложнением, — у 12 (23 %) больных (в сроки от 3 до 82 мес. после БТ). **Заключение.** Продолженный рост опухоли остается ведущим фактором, приводящим к вторичной энуклеации после БТ у больных УМ (58 %). В любое время после БТ могут развиваться осложнения, требующие проведения безотлагательной энуклеации (пик приходится на первые 2 года после облучения), что подтверждает необходимость пожизненного наблюдения больных УМ. Необоснованное расширение показаний к БТ при УМ приводит к неэффективной пролонгации лечения, ряду постлучевых осложнений, требующих повторных хирургических вмешательств.

Ключевые слова: увеальная меланома, энуклеация, локальная терапия, брахитерапия, эффективность, осложнения.

Российский офтальмологический журнал, 2016; 4: 46-51

Лечение увеальной меланомы (УМ) остается актуальной проблемой офтальмологии. На сегодняшний день нет абсолютных доказательств того факта, что лечение УМ улучшает витальный прогноз, тем не менее больные подвергаются тому или иному терапевтическому вмешательству непосредственно после постановки диагноза [1].

Долгие годы единственным и безальтернативным методом лечения УМ являлось удаление пораженного глаза. Однако на протяжении последних десятилетий с успехом используются органосохраняющие методы лечения, которые позволяют локально разрушить опухоль, сохранить больному глаз как орган, а в некоторых случаях — и зрение. Выбор метода лечения УМ определяется рядом факторов. Из параметров опухоли ключевыми являются ее размеры и распространенность, локализация, наличие или

отсутствие сопутствующих осложнений (гемофтальма, экстрабульбарного роста и др.). Нередко выбор метода лечения определяется индивидуальными особенностями пациента: его возрастом, общесоматическим состоянием, интеллектом, социальным статусом и т. д. [2, 3].

Из органосохраняющих методов лечения лидирующую позицию занимает брахитерапия (БТ), которая признана золотым стандартом лечения УМ. Эффективность БТ доказана многочисленными мировыми исследователями и не подвергается сомнению [4–7]. Показано, что локального контроля удастся добиться у 95–97 % пролеченных больных [8–11]. Известно, что УМ является радиорезистентной опухолью, для разрушения которой требуется высокодозное облучение. При этом, помимо губительного воздействия ионизирующего

излучения на опухолевые клетки, имеет место и лучевое повреждение окружающих опухоль структур глаза [8]. Ряд постлучевых осложнений, таких как лучевая катаракта, макулопатия и нейро-, ретинопатия могут быть курабельными или требуют динамического наблюдения. Однако могут развиваться осложнения, требующие безотлагательного вмешательства — проведения так называемой вторичной энуклеации, а в запущенных случаях — экзентерации орбиты. Частота вторичных энуклеаций, по данным разных авторов, варьирует от 5 до 26 % пролеченных больных [7, 8, 12, 13]. Имеются данные, что больные, подвергшиеся вторичной энуклеации, имеют худший витальный прогноз [14, 15]. В связи с этим анализ причин, приводящих к вторичной энуклеации, является актуальной задачей, как для понимания некоторых аспектов патогенеза, так и для адекватного планирования локального лечения УМ.

ЦЕЛЬ работы — проанализировать причины, приводящие к энуклеации после ранее проведенной брахитерапии УМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ случаев энуклеаций после БТ УМ по данным отдела офтальмоонкологии и радиологии МНИИ ГБ им. Гельмгольца за период с 2007 по 2014 г. (8 лет). За данный период времени 52 больных УМ (31 женщина и 21 мужчина), которым ранее проводилось локальное облучение глаза, подверглись энуклеации. Возраст больных на момент энуклеации составил от 25 до 74 лет (в среднем $53,2 \pm 12,3$ года).

Размеры опухоли при постановке диагноза (до БТ) составили $6,1 \pm 2,1$ (1,2–11) мм в проминенции и $13,0 \pm 2,9$ (6–19) мм в диаметре основания, а при энуклеации — $5,3 \pm 3,4$ (1–17) мм и $12,4 \pm 3,6$ (5–20) мм соответственно.

БТ проводили с использованием отечественных офтальмоаппликаторов Ru/Rh-106. Усредненные значения поверхностной дозы (дозы на склере) составили 1253 Гр (444–1741), на верхушку опухоли — $131,7 \pm 26,8$ Гр (85–171). Сроки проведения энуклеации после БТ составили от 2 до 103 мес. (медиана — 25 мес.).

Всем больным проводили стандартное офтальмологическое обследование, а также ультразвуковое исследование (УЗИ, в ряде случаев — дуплексное сканирование), компьютерную томографию (КТ), флюоресцентную ангиографию (ФАГ). Оценивали клиническую картину опухоли, локализацию на глазном дне, ее размеры (до локального лечения и на момент планирования энуклеации), осложнения, развившиеся после ранее проведенного локального лечения и ставшие причиной удаления глаза.

Все удаленные глаза подвергались морфологическому исследованию в отделении патологической анатомии и гистологии Института (руководитель — д. м. н., проф. И.П. Хорошилова-Маслова).

Удаленный у 8 пациентов (15,4 %) материал был направлен на молекулярно-генетическое исследование, при этом для контроля использовали образец здоровой хориоидеи, полученный с контралатеральной стороны глаза. Стандартный молекулярно-генетический анализ на базе лаборатории молекулярной генетики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (завлабораторией — д. б. н., проф. Д.В. Залетаев) проведен 6 пациентам, включая определение полной потери (моносомии) хромосомы 3, делеции всего короткого плеча хромосомы 1 и метилирования гена *RASSF1A*. У двух пациентов, помимо стандартного, определяли частичную моносомию хромосомы 3, делецию всего короткого плеча хромосомы 8, метилирование гена *SEMA3B*, мутации в генах *GNAQ* и *GNAI1*, а также полиморфизм гена *ABCBI*, материалом для которого служила геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови с помощью протеиназы К с последующей фенольно-хлороформной экстракцией и осаждением этанолом (исследование проводили на базе лаборатории молекулярной диагностики и геномной дактилоскопии ГНИИ генетики и селекции промышленных микроорганизмов, завлабораторией — д. б. н., проф. В.В. Носиков).

До госпитализации в стационар для проведения энуклеации все больные были обследованы у онколога с целью исключения генерализации опухолевого процесса. Энуклеацию проводили только в случае отсутствия у больного дистантных метастазов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За период с 2007 по 2014 г. в отделе офтальмоонкологии и радиологии Института проведено 1210 БТ и 764 энуклеации по поводу УМ. Из 764 энуклеаций 72 глаза ранее подвергались органосохраняющему лечению, из которых 52 — БТ, 20 — другим видам локального лечения и комбинированной терапии. Таким образом, частота вторичных энуклеаций после ранее проведенной БТ составила 6,8 % от всех проведенных энуклеаций, а по отношению к проведенной БТ за этот период — 4,3 %.

В большинстве случаев опухолевые очаги локализовались в хориоидеи (40 человек, 77 %), цилиохориоидальная локализация отмечена у 10 (19,2 %) больных, меланома передних отделов глаза (радужки и цилиарного тела) — у 2 (3,8 %). Следует также отметить, что у 16 больных опухоль имела юкстапапиллярную локализацию.

Корригированная острота зрения пораженного опухолью глаза составила в среднем $0,07 \pm 0,17$ (0–0,8), причем зрение 0,1 и выше было лишь у 8 (15,4 %) из 52 больных.

Как было отмечено, размеры УМ до БТ составили $6,1 \pm 2,1$ (1,2–11) мм в проминенции и $13,0 \pm 2,9$ (6–19) мм в диаметре основания, а при энуклеации — $5,3 \pm 3,4$ (0–17) мм и $12,4 \pm 3,6$ (5–20) мм. При этом проминенция опухоли до 6,0 мм была отмечена у 28 (53,8 %) больных, а 6,1 мм и более —

у 24 (46,2 %) больных. В последних случаях БТ была проведена по причине отказа пациентов от предложенной энуклеации.

Анализ клинической картины и данных инструментальных методов исследования позволил нам выделить три группы причин энуклеаций.

1. Прогрессия опухоли.
2. Постлучевые осложнения (без прогрессии опухоли).
3. Прогрессия опухоли в сочетании с постлучевыми осложнениями.

Более чем в половине случаев — у 30 (58 %) больных — выявлен продолженный рост опухоли. Под продолженным ростом УМ понимали увеличение размеров образования внутри глаза по проминенции и/или по диаметру основания, в том числе распространение УМ по углу передней камеры, рост вокруг диска зрительного нерва и распространение опухоли на зону диска зрительного нерва (рис. 1, 2). Продолженный рост УМ выявляли как в ранние, так и более поздние сроки после БТ (в сроки от 5 до 96 мес. с момента проведения локального облучения глаза). У 12 (40 %) из 30 больных продолженный рост УМ после БТ был единственным фактором, по причине которого была проведена энуклеация. У 8 больных с локализацией УМ в юкстапапиллярной зоне продолженный рост заключался в распространении опухоли вокруг диска зрительного нерва и/или на диск зрительного нерва, формируя аннулярный рост опухоли, при котором, несмотря на небольшие размеры опухоли, повторное локальное лечение не представлялось возможным. У остальных больных продолженный рост УМ сочетался с другими грозными осложнениями БТ — с вторичной неоваскулярной глаукомой (у 10 больных) и с экстрасклеральным ростом опухоли (у 4 больных). Необходимо отметить, что у большинства больных (18 человек) в процессе динамического наблюдения в ранние сроки после БТ отмечалась положительная динамика, которая заключалась в уменьшении размеров опухоли, однако при этом полная ее резорбция не была достигнута ни

в одном из этих случаев. Механизм продолженного роста опухоли сложный и многокомпонентный. В качестве причин продолженного роста УМ после БТ могут рассматриваться следующие факторы. Во-первых, продолженный рост опухоли может быть обусловлен первичной резистентностью УМ к радиооблучению, которая, по данным литературы, наблюдается до 5 % случаев [12, 13, 15]. Во-вторых, из вероятных причин продолженного роста УМ следует отметить недостаточно тумороцидные дозы облучения, что в свою очередь может быть обусловлено изначально большими размерами опухоли, при которых БТ являлась лишь попыткой сохранения глаз. В-третьих, нельзя исключить и фактор неполного облучения границ опухоли, что может иметь место при опухолях юкстапапиллярной локализации [16].

Второй по частоте фактор, ставший причиной энуклеации, — вторичная неоваскулярная глаукома, наблюдалась у 21 (40 %) больного, что согласуется с данными литературы (рис. 3) [17, 18]. Причем, как уже было отмечено, почти в половине случаев (у 10 больных) вторичная глаукома сопровождалась продолженным ростом УМ, в то время как у остальных (11 больных) клинически и по данным эхографии признаков роста опухоли не выявлено. Необходимо отметить, что у 16 больных опухоль локализовалась в хориоидее, в связи с этим в механизме развития вторичной глаукомы, скорее всего, следует рассматривать фактор постлучевой ишемии хориоидеи и сетчатки, приведшей к неоваскуляризации радужки и угла передней камеры (УПК) и, следовательно, к неоваскулярной глаукоме. У остальных 5 больных опухоль имела цилиохориоидальную локализацию, при которой зона цилиарного тела (ЦТ) подвергается непосредственному облучению с последующим рубцеванием УПК и нарушением оттока водянистой влаги [19]. Кроме того, у 3 больных вторичная глаукома сопровождалась постлучевым некрозом склеры (у одного больного вплоть до перфорации склеры и с выходом опухоли за пределы глаза), кератouveитом, язвой роговицы (у одного больного).



Рис. 1. Офтальмоскопическая картина глазного дна больного с юкстапапиллярной УМ через 1 год 10 мес. после БТ. Определяется продолженный рост опухоли вокруг зрительного нерва.



Рис. 2. Биомикроскопическая картина иридоцилиарной меланомы через 1,5 года после БТ. Определяется продолженный рост опухоли по углу передней камеры, лучевая катаракта.

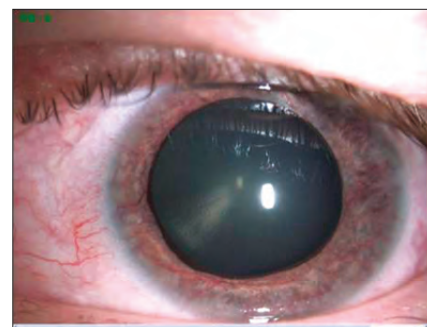


Рис. 3. Биомикроскопическая картина больного с меланомой хориоидеи через 1 год и 8 мес. после БТ. Определяется неоваскуляризация радужки.

Экстрабульбарный рост опухоли, который оказался третьим по частоте осложнением БТ и наблюдался у 12 (23 %) наших пациентов в сроки от 3 до 82 мес. после локального лечения, считается одним из грозных осложнений течения опухолевого процесса. Опасность этого феномена обусловлена повышением риска гематогенного метастазирования УМ. У большинства из них (7 больных) опухоль локализовалась в преэкваториальной зоне (5 больных с цилиохориоидальной УМ и 2 больных с меланомой радужки и ЦТ). Прорастание УМ в орбиту является редким осложнением течения опухолевого процесса, и чаще всего опухолевая инвазия происходит через дренажную систему (шлеммов канал), по ходу передних и задних цилиарных артерий, вортикозных вен, длинных и коротких цилиарных нервов, реже — через зрительный нерв и путем непосредственной перфорации склеры [20–22]. После локального облучения УМ, помимо перечисленных возможных путей экстрасклеральной инвазии опухоли, большое значение начинает приобретать постлучевой некроз склеры (как правило, сквозной) с последующей инвазией опухоли за пределы глаза [23–25] (рис. 4). У всех больных с преэкваториальной локализацией УМ экстрасклеральный рост УМ отмечен вблизи зоны прикрепления сухожилия экстраокулярных мышц к глазному яблоку, т. е. в анатомически наиболее тонких ее участках (рис. 5). Только у 3 из 12 больных с экстрабульбарным ростом УМ отмечалась прогрессия внутриглазного очага, у остальных 9 больных размеры внутриглазного очага либо не менялись, либо уменьшались. В связи с этим появление эписклерального узла опухоли после БТ можно расценивать двояко: 1) как опухолевую прогрессию (продолженный рост опухоли) и 2) как постлучевой некроз склеры с последующим ущемлением опухоли в склеральном дефекте [24]. Несквозной постлучевой некроз склеры (> 50 % ее толщины) стал причиной энуклеации лишь у одной больной с цилиохориоидальной меланомой

(после двух БТ), которая отказалась от предложенной склеропластики.

Как было отмечено, энуклеации проводились в сроки от 2 до 103 мес. после БТ. Частота энуклеаций в разные сроки после БТ представлена на рисунке 6, из которого следует, что у половины больных энуклеация проводилась в первые два года после БТ (26 энуклеаций), а через 5 лет число энуклеаций возросло до 47 (90,4 %).

Необходимо отметить, что, основываясь на физических свойствах β -излучения, БТ может быть эффективной при малых и средних размерах УМ. В нашем исследовании до БТ малые и средние размеры УМ (до 6,0 мм в проминенции) имели 28 (53,8 %) больных, а большие (6,1 мм и более в проминенции) — 24 (46,2 %) больных, т. е. группы оказались сопоставимы. Группу больших УМ составили больные, которые отказались от предложенной энуклеации, и БТ проводилась как попытка сохранения глаза. Продолженный рост опухоли после БТ в группе малых и средних УМ выявлен у 14 из 28 больных, а в группе больших УМ — у 16 из 24 больных; вторичная неоваскулярная глаукома при малых и средних УМ отмечена у 7 из 28 больных, а при больших УМ — у 4 из 24 больных. Таким образом, частота продолженного роста опухоли и постлучевых осложнений была сопоставима в группах малые + средние и большие УМ. В то же время данный факт не может свидетельствовать об отсутствии влияния метрических характеристик опухоли на течение опухолевого процесса после БТ. На основании данного анализа можно считать, что к вторичной энуклеации могут привести УМ любого размера, как малые, так и большие, а удельный вес вторичных энуклеаций в каждой размерной группе УМ может быть определен только после анализа результатов лечения всех пациентов, подвергшихся локальному облучению.

Патоморфологический анализ удаленных глаз показал, что веретенчатый и эпителиоидно-клеточный типы УМ выявлялись одинаково часто

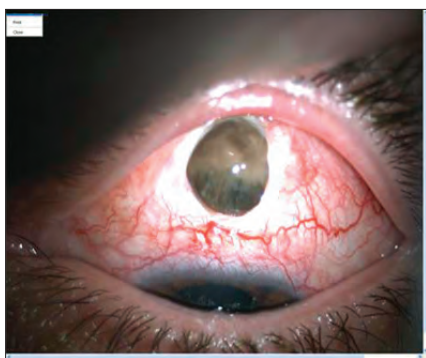


Рис. 4. Биомикроскопическая картина больного через 4 мес. после БТ. Определяется сквозная лучевая склеромалия с ущемлением в склеральном дефекте оболочек глаза и опухоли.

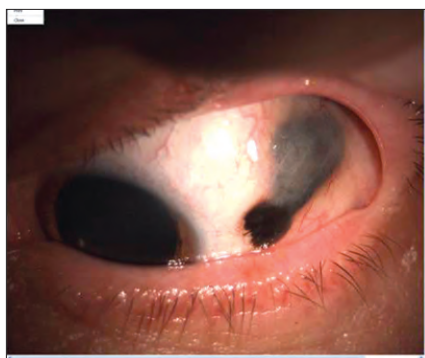


Рис. 5. Биомикроскопическая картина больного через 2 года после БТ. Определяется экстрабульбарный рост опухоли вдоль наружной прямой мышцы.

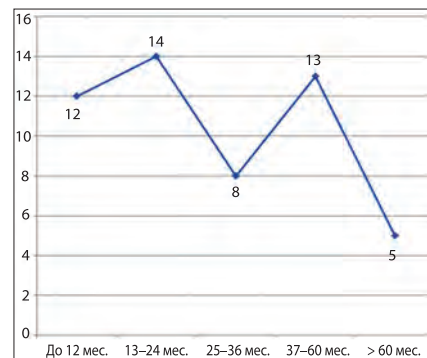


Рис. 6. Частота энуклеаций в разные сроки после БТ УМ.

(по 12 случаев), смешанноклеточные УМ — у 13 больных, лучевой патоморфоз выявлен у 15 больных. Таким образом, показано, что клеточный состав опухоли не играет роли в продолженном росте опухоли и развитии осложнений после БТ.

Результаты молекулярно-генетического анализа, который был проведен у 8 больных, показали, что в половине случаев (у 4 больных) отмечается метилирование гена *RASSF1A*. Делеция всего короткого плеча хромосомы 8, метилирование гена *SEMA3B* и мутации в гене *GNA11* не выявлены ни у одного пациента. В двух случаях при анализе генотипов полиморфного маркера *ABCBI* обнаружен генотип *CC*. У одного пациента определены мутации в 5-м экзоне гена *GNAQ*, у двух пациентов — в 4-м экзоне гена *GNAQ*. У одного пациента с экстрабульбарным ростом опухоли выявлена моносомия хромосомы 3. В двух случаях отмечена частичная моносомия хромосомы 3 в локусе *FHIT3* и других локусах. В 5 случаях из 8 выявлена делеция всего короткого плеча хромосомы 1. Молекулярно-генетические исследования, проведенные нами ранее, показали, что метилирование гена *RASSF1A* может рассматриваться как положительный прогностический фактор [26], в то время как генотип *CC*, наоборот, как неблагоприятный [27].

Небольшое число молекулярно-генетических исследований и невозможность исключения влияния радиооблучения на их результаты в настоящий момент не позволяют делать выводы о роли мутаций у больных со вторичными энуклеациями, что требует дальнейших, более детальных исследований.

Таким образом, на основании анализа полученных результатов можем сделать следующие **ВЫВОДЫ**

1. Продолженный рост опухоли остается ведущим фактором, приводящим к вторичной энуклеации после БТ, и наблюдается у 58 % леченых больных с УМ.

2. На любом этапе после БТ УМ могут развиваться осложнения, требующие проведения безотлагательной энуклеации (пик приходится на первые 2 года после облучения), что подтверждает необходимость пожизненного наблюдения за данным контингентом больных.

3. Необходим тщательный отбор больных УМ для проведения БТ. Необоснованное расширение показаний к БТ приводит к неэффективной пролонгации лечения, ряду постлучевых осложнений, требующих повторных хирургических вмешательств.

Литература/References

1. *Damato B.* Does ocular treatment of uveal melanoma influence survival? Br. J. Cancer. 2010; 103 (3): 285–90.
2. *Gündüz K., Shields C.L., Shields J.A., et al.* Plaque radiotherapy of uveal melanoma with predominant ciliary body involvement. Arch Ophthalmol. 1999; 117:170–7.
3. *Shields C.L., Naseripour M., Cater J., et al.* Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (≥8-mm thick) in 354 consecutive patients. Ophthalmology. 2002; 109: 1838–49.

4. *Бровкина А.Ф.* Современные аспекты лечения меланом хориоидеи: проблемы, дискуссионные вопросы. Вестник офтальмологии. 2006; 122 (1): 13–5.
Brovkina A.F. Current aspects of treatment for choroidal melanomas: problems, controversial questions. Vestnik oftal'mologii. 2006; 122 (1): 13–5 (in Russian).
5. *Lommatzsch P.K.* Results after beta-irradiation (106Ru/106Rh) of choroidal melanomas: 20 years' experience. Br. J. Ophthalmol. 1986; 70: 844–51.
6. *Lommatzsch P.K., Werschnik C., Schuster E.* Long-term follow-up of Ru-106/Rh-106 brachytherapy for posterior uveal melanoma. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2000; 238: 129–37.
7. *Shields J.A., Shields C.L.* Management of posterior uveal melanoma: past, present, and future. Ophthalmology. 2015; 122: 414–28.
8. *Bergman L., Nilsson Bo, Lundell G., Lundell M., Seregard S.* Ruthenium Brachytherapy for Uveal Melanoma, 1979–2003 Survival and Functional Outcomes in the Swedish Population. Ophthalmology. 2005; 112: 834–40.
9. *Papageorgiou K.I., Cohen V.M., Bunce C., Kinsella M., Hungerford J.L.* Predicting local control of choroidal melanomas following 106Ru plaque brachytherapy. Br. J. Ophthalmol. 2011; 95: 166–70.
10. *Sagoo M.S., Shields C.L., Mashayekhi A., et al.* Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma: tumor control in 650 consecutive cases. Ophthalmology. 2011; 118: 402–7.
11. *Barker C.A., Francis J.H., Cohen G.N., et al.* 106Ru plaque brachytherapy for uveal melanoma: factors associated with local tumor recurrence. Brachytherapy. 2014; 13: 584–90.
12. *Summanen P., Immonen I., Kivela T., et al.* Radiation related complications after ruthenium plaque radiotherapy of uveal melanoma. Br. J. Ophthalmol. 1996; 80: 732–9.
13. *Бровкина А.Ф., Зарубей Г.Д., Каплина А.В., Хорасанян-Тадеева А.А.* О причинах энуклеации после комбинированного лечения увеальной меланомы. Вестник офтальмологии. 1981; 3: 48–51.
Brovkina A.F., Zarubei G.D., Kaplina A.V., Khorasanyan-Tadeeva A.A. Reasons for enucleations following the combined treatment of choroidal melanomas. Vestnik oftal'mologii. 1981; 3: 48–51 (in Russian).
14. *Fabian I.D., Tomkins-Netzer O., Stoker I., et al.* Secondary enucleation for uveal melanoma: a 7-year retrospective analysis. Am. J. Ophthalmol. 2015 Dec; 160(6): 1104–10.
15. *Shields C.L., Shields J.A., Karlsson U., Markoe A.M., Brady L.W.* Reasons for enucleation after plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. Clinical findings. Ophthalmology. 1989; 96: 919–23.
16. *Gaspar de Souza Neves D.F., Ferragut M.A., Ferreira D.V., et al.* Reirradiation of the eye with plaque brachytherapy: A single institution experience report of eight consecutive patients submitted to retreatment after local relapse of malignant disease of the eye. Brachytherapy. 2014; 13: 281–4.
17. *Бровкина А.Ф., Каплина А.В., Зарубей Г.Д.* Постлучевая вторичная глаукома и меры ее профилактики. Вестник офтальмологии. 1991; 5: 16–20.
Brovkina A.F., Kaplina A.V., Zarubei G.D. Postirradiation secondary glaucoma and prevention measures. Vestnik oftal'mologii. 1991; 5: 16–20 (in Russian).
18. *Kim M.K., Char D.H., Castro J.L., et al.* Neovascular glaucoma after helium ion irradiation for uveal melanoma. Ophthalmology. 1986; 93: 189–92.
19. *Бровкина А.Ф., Хиониди Я.Н., Нечеснюк С.Ю.* Механизм развития вторичной глаукомы после локального разрушения меланом хориоидеи. Глаукома. 2010; 10: 52–5.
Brovkina A.F., Khionidi Ya.N., Nechesnyuk S.Yu. Pathogenesis of glaucoma secondary after brachytherapy of choroidal melanoma. Glaucoma. 2010; 10: 52–5 (in Russian).
20. *Амирян А.Г., Саакян С.В., Вальский В.В.* Экстрабульбарный рост после органосохраняющего лечения увеальной меланомы. Российский офтальмологический журнал. 2011; 4 (3): 15–9.
Amiryan A.G., Saakyan S.V., Valsky V.V. Extraocular extension of uveal melanoma after organ-preserving treatment. Russian ophthalmological journal. 2011; 4 (3): 15–9 (in Russian).

21. *Нероев В.В., Саакян С.В., Амирян А.Г., Вальский В.В.* Факторы риска экстрабульбарного роста после локального лечения увеальной меланомы. Вестник офтальмологии. 2011; 2: 21–5.
Neroev V.V., Saakyan S.V., Amiryany A.G., Valsky V.V. Risk factors of extraocular spread after local treatment of uveal melanoma. Vestnik oftal'mologii. 2011; 2: 21–5 (in Russian).
22. *Coupland S.E., Campbell I., Damato B.* Routes of extraocular extension of uveal melanoma. Risk factors and influence on survival probability. Ophthalmology. 2008; 115: 1778–5.
23. *Groenewald C., Konstantinidis L., Damato B.* Effects of radiotherapy on uveal melanomas and adjacent tissues. Eye. 2013; 27: 163–71.
24. *Бровкина А.Ф., Стояхина А.С., Чесалин И.П.* Брахитерапия меланом хориоидеи и вторичная энуклеация. Офтальмологические ведомости. 2014; 7 (2): 69–77.
Brovkina A.F., Stoyukhina A.S., Chesalin I.P. Choroidal melanoma brachytherapy and secondary enucleation. Oftalmologicheskoe vedomosti. 2014; 7 (2): 69–77 (in Russian).
25. *Gündüz K., Shields C.L., Shields J.A., et al.* Radiation complications and tumor control after plaque radiotherapy of choroidal melanoma with macular involvement. Am. J. Ophthalmol. 1999; 127: 579–89.
26. *Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю., Склярлова Н.В., Залетаев Д.В.* Клинические, патоморфологические и молекулярно-генетические особенности увеальной меланомы с высоким риском метастазирования. Российский офтальмологический журнал. 2015; 9 (2): 47–52.
Saakyan S.V., Amiryany A.G., Tsygankov A.Iu., Sklyarova N.V., Zaletaev D.V. Clinical, pathomorphological and molecular genetic aspects of uveal melanoma with high metastatic risk. Russian Ophthalmological Journal. 2015; 9 (2): 47–52 (in Russian).
27. *Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю., Логинов В.И., Бурденный А.М.* Ассоциация гена ABCB1 с риском развития увеальной меланомы. Архив патологии. 2014; 76 (2): 3–7.
Saakyan S.V., Amiryany A.G., Tsygankov A.Iu., Loginov V.I., Byrdenny A.M. Association of the ABCB1 gene with risk for uveal melanoma. Arkhiv patologii. 2014; 76 (2): 3–7 (in Russian).

Indications for enucleation after uveal melanoma brachytherapy

S.V. Saakyan^{1, 2}, A.G. Amiryany¹, V.V. Valskiy¹, I.S. Mironova¹, A.Yu. Tsygankov²

¹Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

²Moscow State Medical Stomatological University, Moscow, Russia
miryan@yandex.ru

Purpose: to analyze indications for enucleation in uveal melanoma (UM) patients after brachytherapy (BT). **Material and methods.** 52 patients with UM (31 females and 21 males) aged 25 to 74 years (mean age 53.2 ± 12.3) underwent an enucleation after a previously administered BT. Tumor sizes before BT were 6.1 ± 2.1 (1.2–11) mm in thickness and 13.0 ± 2.9 (6–19) mm in diameter. Immediately before enucleation, they were 5.3 ± 3.4 (1–17) mm and 12.4 ± 3.6 (5–20) mm respectively. The time span between BT and enucleation varied from 2 to 103 months (median, 25 months). 40 patients (77 %) had choroidal localization of UM (of these, 16 had juxtapapillary localization), 10 patients (19.2 %) had ciliochoroidal localization, and 2 patients (3.8 %) had UM in the anterior areas of the eye (iris and ciliary body). **Results.** In more than a half of the patients (30 patients, or 58 %) tumor regrowth was detected 5–96 months after BT. The second frequent cause for enucleation was neovascular glaucoma found in 21 patients (40 %). Extraocular extension of UM, identified in 12 patients (23 %), took place 3–82 months after BT and turned out to be the third complication as far as frequency of occurrence is concerned. **Conclusion.** Tumor regrowth remained to be the main cause for secondary enucleation in UM patients after BT. As a matter of fact, complications that can require immediate enucleation may develop at any time after BT (although the peak falls upon the first 2 years after BT). This fact confirms the need of lifelong follow-up of such patients. Hence, unfounded extension of indications for BT may result in ineffective prolongation of local treatment, a number of radiation complications requiring immediate secondary surgical treatment.

Keywords: uveal melanoma, enucleation, local treatment, efficiency, complications.

doi: 10.21516/2072-0076-2016-9-4-46-51

Russian Ophthalmological Journal, 2016; 4: 46–51

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19; ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
amiryan@yandex.ru