

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 617.7-006.81:616-089.87(476)

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-3-320-328>

Поступила в редакцию 04.03.2020

Received 04.03.2020

Л. В. Науменко¹, С. А. Красный¹, Е. П. Жилиева¹, А. А. Евмененко¹, Г. А. Сущеня²

¹Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь

²Минская областная детская клиническая больница, агр. Лесной, Республика Беларусь

ЭНУКЛЕАЦИЯ ИЛИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩАЯ МЕТОДИКА ЛЕЧЕНИЯ МЕЛАНОМЫ СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗА?

Аннотация. Меланома сосудистой оболочки глаза, или меланома хориоидеи, относится к злокачественным опухолям. Выбор метода лечения зависит от размеров опухоли и ее локализации, состояния оболочек глаза, материально-технической базы клиники, желания самого пациента.

Цель исследования – оценить эффективность лечения пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза.

Изучены данные Белорусского канцер-регистра, истории болезни пациентов с диагнозом меланомы сосудистой оболочки глаза (С69.3 по МКБ-10) за период с 1999 по 2018 г. Оценка заболеваемости проводилась на основе анализа абсолютного числа заболевших, грубых интенсивных показателей, рассчитанных на 1 000 000 населения. Для оценки выживаемости использовали показатель скорректированной кумулятивной 5-летней выживаемости. Уровень значимости определяли с помощью критерия χ^2 .

По результатам исследования, показатели заболеваемости за 20-летний период колебались и в среднем составили 0,9 ‰. Энуклеация проведена 724 пациентам: с синхронным и метасинхронным раком – 101 (13,9 %), с единственной опухолью меланомы хориоидеи – 623. Количество энуклеаций уменьшилось в 1,8 раза. Для оценки выживаемости были сформированы группы пациентов с опухолями больших размеров после проведенной энуклеации и комбинированного лечения. После энуклеации прогрессирование заболевания зарегистрировано у 159 (25,5 %) из 623 пациентов: на первом году – у 25 (15,7 %), на втором – у 50 (31,5 %), на четвертом году и более – у 84 (52,8 %). В группе с комбинированным лечением у 10 (17,2 %) из 58 пациентов зарегистрировано прогрессирование заболевания: на первом году – у 1 (10,0 %), на втором – у 6 (60,0 %), на четвертом году и более – у 3 (30,0 %). Показатель выживаемости после проведенного органосохраняющего лечения был незначительно выше и увеличился к 5-му году наблюдения, хотя данные статистически не значимы ($p > 0,5$).

В настоящее время энуклеация играет не основную роль в выборе метода лечения пациентов с клинически установленным диагнозом меланомы сосудистой оболочки глаза. Показатель кумулятивной скорректированной 5-летней выживаемости пациентов после проведенного органосохраняющего лечения составил $85,7 \pm 5,1$ %, после проведенной энуклеации – $67,2 \pm 2,2$ %, данные статистически не значимы ($p > 0,5$). Перспективным направлением в лечении пациентов с меланомой хориоидеи является усовершенствование органосохраняющих методик лечения.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, органосохраняющее лечение, энуклеация, выживаемость

Для цитирования: Энуклеация или органосохраняющая методика лечения меланомы сосудистой оболочки глаза? / Л. В. Науменко [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 320–328. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-3-320-328>

Larisa V. Naumenko¹, Sergey A. Krasny¹, Katsiaryna P. Zhyliaeva¹, Alesya A. Evmenenko¹,
Galina A. Suschenya²

¹N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²Minsk Regional Children's Clinical Hospital, Lesnoy, Republic of Belarus

IS IT ENUCLEATION OR ORGAN-SPARING TECHNIQUES FOR CHOROID MELANOMA TREATMENT?

Abstract. Choroid melanoma belongs to malignant tumors. The choice of treatment modality depends on a tumor size and site, ocular tunics conditions, clinic logistics, and the patient's will.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of treatment of patients with choroid melanoma.

The data of the Belarusian Cancer Registry and the case histories of patients with choroid melanoma (C69.3, ICD-10) over the period of 1999–2018 were studied. The incidence rates were evaluated on the basis of the analysis of the absolute number of persons taken ill with the disease, crude intensive rates calculated per 1,000,000 of population. To calculate the survival, the disease-specific cumulative 5-year survival rate was used. Significance evaluation was made applying the chi-square test.

The incidence rates varied over the 20-year period and were 0.9 ‰ on the average. Enucleation was performed in 724 patients, 13.9 % (101 patients) being registered with synchronous and metachronous cancer. Patients with a sole tumor

of choroid melanoma were analyzed. The amount of enucleations performed decreased by a factor of 1.8. To evaluate the survival, the groups of patients with large tumors were formed after enucleation and combination treatment was carried out. Of 623 patients subjected to enucleation, disease progression was established in 159 (25.5 %). Of 159 patients, the onset of disease progression occurred in 25 (15.7 %) in the 1st year, in 50 (31.5 %) in the 2nd year, and in 84 (52.8 %) in the 4th year and later. In the combination treatment group, consisting of 58 patients, disease progression was ascertained in 10 (17.2 %): in the 1st year – in 1 (10.0 %), in the 2nd year – in 6 (60.0 %), and in the 4th and later – in 3 (30.0 %). The survival rate after the organ-sparing treatment is insignificantly higher and increases to the 5th year of the follow-up, although the data are statistically insignificant ($p > 0.5$).

At present, enucleation does not play the leading role in the choice of treatment modality for patients with clinical diagnosis of choroid melanoma. The disease-specific cumulative 5-year survival rate in patients receiving organ-sparing treatment was 85.7 ± 5.1 %, and in those subjected to enucleation – 67.2 ± 2.2 %, the data being statistically insignificant ($p > 0.5$). The promising trend in treating choroid melanoma patients is the development of organ-sparing treatment techniques.

Keywords: choroid melanoma, organ-sparing treatment, enucleation, survival

For citation: Naumenko L. V., Krasny S. A., Zhylyeva E. P., Evmenenko A. A., Suschenya G. A. Is it enucleation or organ-sparing techniques for choroid melanoma treatment? *Vesti Natsyonal'nai akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh nauk* = *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 3, pp. 320–328 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-3-320-328>

Введение. Меланома сосудистой оболочки глаза, или меланома хориоидеи (МХ), относится к злокачественным опухолям. Уровень заболеваемости МХ составляет от 0,2 ‰ в странах Азии до 1,0 ‰ в скандинавских странах [1]. В Соединенных Штатах Америки и Европе средний возраст заболевших МХ составляет 59–62 года [2–4], в азиатских странах – 45 (Китай), 46 (Индия), 51 (Тайвань), 54 (Корея) и 55 (Япония) лет [5–10]. У латиноамериканцев средний возраст – 52 года, у афроамериканцев – 54 года [11, 12]. В Республике Беларусь, по данным Белорусского канцер-регистра, рост числа случаев заболевания начинается с 35 лет, достигая максимума в возрасте 65–69 лет, средний возраст заболевших – 58 лет. Показатель заболеваемости на 1 000 000 населения составил 1,4 случая в 1997 г. и 6,3 в 2016 г. [13].

Лечение МХ направлено на сохранение глаза и зрительных функций, снижение риска метастазирования. Энуклеация в настоящее время перестала быть основным методом лечения при больших злокачественных опухолях сосудистой оболочки глаза. В последнее время вместо энуклеации как метода лечения применяют различные методики лучевой терапии, в частности брахитерапию (БТ), протонотерапию или стереотаксическую лучевую терапию, операции с использованием гамма-ножа и различных комбинированных методик, включающих один из видов лазерной терапии. Чем раньше выявлена МХ, тем лучше прогноз [14].

Смерть пациента от МХ связана с развитием метастазов. Ряд авторов считают, что наиболее важными клиническими предикторами метастазирования остаются цитогенетические аспекты и размер опухоли [2, 3, 15–18]. Предполагается, что микрометастазы из МХ присутствуют уже до начала лечения первичной опухоли. В период образования микрометастазов размер первичной опухоли может составлять приблизительно 3 мм в диаметре и 1,5 мм в высоту, или 7 мм³ в объеме [19]. Это подчеркивает важность ранней диагностики первичного очага МХ, раннего выявления прогрессирования опухоли и возможную пользу адьювантной химиотерапии у пациентов с МХ на момент первоначального диагноза.

Раннее выявление, как и раннее лечение, может иметь решающее значение для выживаемости при МХ. Профилирование экспрессии генов и органосохраняющее лечение с адьювантной химиотерапией позволяют предотвратить или снизить метастазирование на ранних стадиях опухолевого процесса [18]. Более чем у половины пациентов МХ выявляется на той стадии, когда энуклеация является единственным методом лечения. К энуклеации прибегают в случаях, когда у пациентов уже отсутствует острота зрения на фоне опухолевого процесса, имеет место экстрасклеральный рост опухоли (в таких случаях используется более калечащая операция – экзентерация) или инвазия опухоли в цилиарное тело и диск зрительного нерва (ДЗН), диаметр опухоли >18 мм и толщина опухоли >12 мм, а также тогда, когда у самого пациента нет желания сохранить глазное яблоко [20–22]. Гипотеза Zimmerman–McLean–Foster, согласно которой энуклеация глаза с увеальной меланомой ускоряет распространение опухолевых клеток, является безосновательной [23].

В литературном обзоре В. Damato с соавт. [24] показано, что у 344 пациентов с резекцией опухоли 8-летние показатели сохранения глазного яблока составили 81 %, зрительных функций – 64 %, безрецидивный период составил 75 %. Эндорезекция МХ представлялась спорной из-за опасений распространения опухоли ятрогенным путем.

Использование дистанционной лучевой терапии больших меланом перед проведением энуклеации не дало положительных результатов в показателях выживаемости, поэтому The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) не рекомендовало ее к применению [25]. К альтернативным хирургическим методам лечения увеальной меланомы относятся трансретинальная и транссклеральная эндорезекции. Последняя может быть предпринята у пациентов с большими опухолями, у которых возможно проведение органосохраняющего лечения. Преимущество транссклеральной резекции заключается в сохранении остроты зрения, однако это вмешательство сопряжено с осложнениями со стороны оболочек глазного яблока. Частота локальных рецидивов при транссклеральной резекции выше, чем при энуклеации или БТ [26, 27].

Транссклеральные резекции меланомы сосудистой оболочки глаза больших размеров с самым длительным периодом наблюдения представлены учеными Инсбрукского медицинского университета. Согласно их данным, 5- и 10-летний местные рецидивы опухоли составили 24 и 32 % соответственно [28], а 5- и 10-летняя частота метастазирования – 28 и 44 %. Если адьювантная БТ с ^{106}Ru не проводилась, риск рецидива повышался в 4,4 раза. Опасность локального рецидива при транссклеральной резекции была отмечена при изучении цилиохориоидальных меланом с большой высотой: частота рецидивов через 5 лет после резекции составила 41 % по сравнению с 7 % после БТ [29].

По данным А. S. Stoiukhina с соавт. [30], выбор метода лечения пациентов с крупными хориоидальными меланомами остается предметом обсуждения. Проанализированы 5-летние показатели выживаемости 103 пациентов с меланомами хориоидеи больших размеров в зависимости от проведенного лечения и размеров опухоли (высота 5,0–10,2 мм, основание 7,3–20 мм). Из 60 пролеченных пациентов 46 выполнена БТ (однократная установка в 37 случаях), а остальным 14 – БТ в сочетании с транспупиллярной термордиотерапией (ТТТ) с последующей эндорезекцией опухоли (в 1 случае). В общей сложности 16 пациентам из этой группы проведена энуклеация. Первичная энуклеация выполнена 63 пациентам второй группы. В группе с органосохраняющим лечением 5-летняя кумулятивная выживаемость составила 0,8146 (81 %), тогда как в группе с первичной энуклеацией – 0,8951 (89 %); 8-летняя выживаемость составила 0,6921 (69 %) и 0,7555 (75 %) соответственно ($p = 0,11$). У пациентов с большой хориоидальной меланомой, перенесших операцию по сохранению глаз, 5-летняя выживаемость составила 0,7708 (77 %), 9-летняя – 0,6175 (62 %). После первичной энуклеации 5-летняя выживаемость при меланоме выше, чем после органосохраняющего лечения и вторичной энуклеации при отсутствии эффекта от органосохраняющего лечения (разница статистически не значима). Авторы делают вывод, что варианты лечения больших МХ следует подбирать индивидуально, принимая во внимание возраст, отношение пациента к лечению, а также размер опухоли.

Рандомизированные многоцентровые клинические исследования, проведенные группой Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS), не выявили различий в выживаемости пациентов, получавших БТ или энуклеацию при опухолях (базальный диаметр <16 мм, апикальная высота 2,5–10 мм) [25]. Не отмечено различий в смертности при БТ до проведения энуклеации при больших опухолях.

В лечении МХ применяется также стереотаксическая фотонная лучевая терапия с использованием кибер-ножа, гамма-ножа или линейного ускорителя. Степень излеченности первичного очага (полной резорбции опухоли), процент сохранения глазных яблок, показатель выживаемости пациентов, подвергающихся стереотаксической лучевой терапии фотонным пучком, сопоставимы с таковыми у пациентов, которым проводилась лучевая терапия протонным пучком [31]. Представлены данные лечения пациентов с опухолями Т3–Т4 (классификация AJCC). У 48 % пациентов, согласно классификации Collaborative Ocular Melanoma Study, имелись большие опухоли (средняя толщина составляла 7,1 мм, цилиарное тело было вовлечено в 35 % случаев). Выживаемость пациентов без метастазирования составила 72 и 57 %, общая выживаемость – 77

и 63 %, сохранность глазных яблок за 5- и 10-летний периоды – 85 и 85 %, частота энуклеации – 22 и 22 %, полная слепота – 38 и 38 % соответственно. При однофакторном анализе у пациентов с вовлечением цилиарного тела безметастатическая и общая выживаемость была значительно хуже, чем у пациентов без вовлечения цилиарного тела ($p < 0,001$) [32].

Цель работы – оценить эффективность лечения пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза.

Материалы и методы исследования. Использованы данные Белорусского канцер-регистра и истории болезни пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом меланомы сосудистой оболочки глаза (С69.3 по МКБ-10) за период с 1999 по 2018 г. [33].

За указанный период в Республике Беларусь зарегистрировано 1500 пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза. Энуклеация глазного яблока как радикальный хирургический метод лечения была проведена 724 пациентам. В группу пациентов с экзентерацией вошли 38 человек, в группу пациентов с опухолями больших размеров сосудистой оболочки глаза с комбинированным органосохраняющим лечением – 60.

Оценку заболеваемости проводили на основе анализа абсолютного числа заболевших, грубых интенсивных показателей, рассчитанных на 1 000 000 населения, оценку развития прогрессирования (в зависимости от вида лечения) – с использованием критерия χ^2 . Для расчета выживаемости использовали показатель скорректированной кумулятивной 5-летней выживаемости.

Результаты и их обсуждение. По данным Белорусского канцер-регистра, показатели заболеваемости на 1 000 000 населения за анализируемый период колебались от 0,2 ‰ в 1999 г. до 1,2 ‰ в 2018 г., что в среднем составило 0,9 ‰ [33].

Из 724 пациентов с проведенной энуклеацией у 696 (96,1 %) МХ классифицировалась как T1d-4N0M0, у 6 пациентов (0,8 %) – как T2b-d-4N0M1. У 22 (3,1 %) пациентов опухоль не классифицирована в связи с тем, что энуклеация проводилась не в специализированном учреждении. Доля пациентов с синхронным и метакронным раком составила 13,9 % (101 пациент). В анализируемую группу вошли 623 пациента с единственной опухолью МХ.

На рис. 1 представлена диаграмма распределения пациентов с проведенной энуклеацией глазного яблока по классификации TNM Международного противоракового союза в соответствии с правилами 8-й редакции руководства по стадированию рака.

Как следует из этой диаграммы, у большинства (84,5 %) пациентов распространенность опухоли была 28,3 % (T2N0M0) и 56,2 % (T3N0M0).

На рис. 2 представлена динамика снижения количества энуклеаций.

Анализ данных показал, что количество энуклеаций, проведенных с 1999 по 2018 г., планомерно уменьшалось с 73,9 % в 1999 г. до 44,1 % в 2018 г. (в 1,8 раза), что свидетельствует о развитии органосохраняющих методик лечения в Республике Беларусь за последние десятилетия.

За анализируемый период экзентерация была проведена 38 пациентам с МХ. У большинства пациентов (20 (52,6 %)) опухоль была классифицирована как T4N0M0, у 4 (10,5 %) – как T2b-dN0M0, у 8 (21,1 %) – как T3b-dN0M0, у 6 (15,8 %) пациентов опухоль не классифицирована. Синхронный и метакронный рак при данной распространенности зарегистрирован у 6 (15,8 %) пациентов. В группу после проведенной экзентерации вошли 32 пациента с единственной опухолью – МХ.

Из 623 пациентов с единственной опухолью после проведенной энуклеации прогрессирование заболевания зарегистрировано у 159 (25,5 %) пациентов: на первом году – у 25 (15,7 %), на втором – у 50 (31,5 %), на четвертом году и более – у 84 (52,8 %).

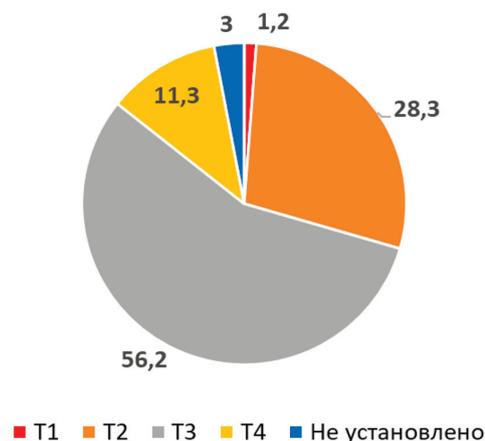


Рис. 1. Распределение пациентов с проведенной энуклеацией глазного яблока согласно классификации TNM, %

Fig. 1. Distribution of patients subjected to eyeball enucleation (TNM classification), %

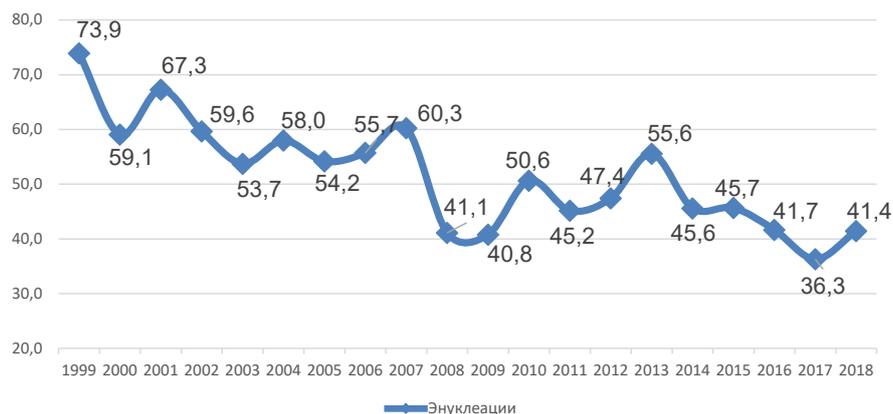


Рис. 2. Динамика снижения проведенных энуклеаций в ГУ РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, % к числу заболевших

Fig. 2. Dynamics of reducing the number of enucleations performed at the N. N. Alexandrov National Cancer Centre (percentage of new patients)

В группе пациентов с проведенной экзентерацией (32 человека) прогрессирование процесса было выявлено у 17 (53,1 %). Из них прогрессирование на первом году возникло у 9 (52,9 %) пациентов, на втором – у 5 (29,4 %), на четвертом году и более – у 3 (17,7 %).

В группе с комбинированным лечением (фотодинамическая терапия (ФДТ) + транспупиллярная термотерапия + БТ) у 2 (3,3 %) пациентов выявлен синхронный и метакронный рак. Прогрессирование заболевания после органосохраняющего лечения было зарегистрировано у 10 (17,2 %) человек из 58. Прогрессирование на первом году возникло у 1 (10,0 %) пациента, на втором – у 6 (60,0 %), на четвертом году и более – у 3 (30,0 %).

При оценке риска прогрессирования в группах с ликвидирующим и органосохраняющим комбинированным лечением статистически значимых различий не выявлено ($p < 0,16$).

Для сравнительной оценки выживаемости после энуклеации и комбинированного лечения были сформированы группы пациентов с опухолями больших размеров. При расчете выживаемости единственной опухолью в данных группах была МХ. В таблице представлены показатели кумулятивной скорректированной выживаемости пациентов после проведенного лечения.

Показатели кумулятивной скорректированной выживаемости пациентов после проведенного лечения

Adjusted cumulative survival rates for patients after treatment

Группа	Кумулятивный показатель выживаемости, лет				
	1	2	3	4	5 и более
Энуклеация ($n = 623$)	96,7 ± 0,7	89,8 ± 1,3	79,8 ± 1,8	70,9 ± 2,1	67,2 ± 2,2
Органосохраняющее лечение ($n = 58$)	100 ± 0	98,2 ± 1,8	96,3 ± 2,5	88,3 ± 4,5	85,7 ± 5,1
Экзентерация ($n = 32$)	93,3 ± 4,6	70,4 ± 8,8	53,9 ± 9,9	44,1 ± 10,2	37,8 ± 10,5

Размеры опухолей у пациентов сравниваемых групп были сопоставимы. По представленным данным, показатели выживаемости пациентов после проведенного органосохраняющего лечения были незначительно выше, а различия между ними увеличивались только к 5-му году наблюдения.

Заключение. По данным Белорусского канцер-регистра, показатель заболеваемости на 1 000 000 населения в среднем составил 0,9 ‰. Большинство пациентов (84,5 %) имели стадии T2N0M0 (28,3 %) и T3N0M0 (56,2 %). Количество энуклеаций, проведенных с 1999 по 2018 г., планомерно уменьшалось с 73,9 % в 1999 г. до 44,1 % в 2018 г. (в 1,8 раза), что свидетельствует о развитии органосохраняющих методик лечения меланомы сосудистой оболочки глаза в Республике Беларусь за два последних десятилетия. Экзентерация за анализируемый период была проведена 38 пациентам с МХ при распространенности опухоли T4N0M0 ($p < 0,16$). После проведенной

энуклеации прогрессирующее заболевание зарегистрировано у 159 (25,5 %) из 623 пациентов: на первом году – у 25 (15,7 %) пациентов, на втором – у 50 (31,5 %), на четвертом году и более – у 84 (52,8 %).

В группе с проведенной экзентерацией прогрессирующее заболевание выявлено у 17 (53,1 %) из 32 пациентов: на первом году – у 9 (52,9 %), на втором – у 5 (29,4 %), на четвертом году и более – у 3 (17,7 %). В группе с комбинированным лечением (ФДТ + ТТТ + БТ) у 10 (17,2 %) из 58 пациентов зарегистрировано прогрессирующее заболевание: на первом году – у 1 (10,0 %), на втором – у 6 (60,0 %), на четвертом году и более – у 3 (30,0 %). Сравнительный анализ показал, что риск прогрессирования заболевания в группе пациентов после органосохраняющего лечения не выше, чем у пациентов после энуклеации ($p < 0,16$).

Показатель кумулятивной скорректированной 5-летней выживаемости пациентов после проведенного органосохраняющего лечения составил $85,7 \pm 5,1$ %, после проведенной энуклеации – $67,2 \pm 2,2$ % (данные статистически значимы при $p < 0,001$).

Таким образом, перспективным направлением в лечении пациентов с МХ является усовершенствование органосохраняющих методик лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Офтальмоонкология / А. Ф. Бровкина [и др.] ; под ред. А. Ф. Бровкиной. – М. : Медицина, 2002. – 420 с.
2. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes / C. L. Shields [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 127, N 8. – P. 989–998. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.208>
3. Singh, A. D. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival / A. D. Singh, M. E. Turell, A. K. Topham // Ophthalmology. – 2011. – Vol. 118, N 9. – P. 1881–1885. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.040>
4. Andreoli, M. T. Epidemiological trends in uveal melanoma / M. T. Andreoli, W. F. Mieler, Y. Leiderman // Br. J. Ophthalmol. – 2015. – Vol. 99, N 11. – P. 1550–1553. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306810>
5. Kivelä, T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death / T. Kivelä // Br. J. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 93, N 9. – P. 1129–1131. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.150292>
6. Nationwide incidence of ocular melanoma in South Korea by using the National cancer registry database (1999–2011) / S. J. Park [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2015. – Vol. 56, N 8. – P. 4719–4724. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-16532>
7. Clinical and histopathological characteristics of uveal melanoma in Asian Indians. A study of 103 patients / J. Biswas [et al.] // Indian J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 52, N 1. – P. 41–44.
8. Cheng, C.-Y. Incidence of eye cancer in Taiwan: an 18-year review / C.-Y. Cheng, W.-M. Hsu // Eye. – 2004. – Vol. 18, N 2. – P. 152–158. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6700619>
9. Clinical characteristics of 582 patients with uveal melanoma in China / Y. M. Liu [et al.] // PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10, N 12. – P. e0144562. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144562>
10. Histologic findings and prognosis of uveal malignant melanoma in Japanese patients / T. Sakamoto [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 1996. – Vol. 121, N 3. – P. 276–283. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)70275-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)70275-2)
11. Uveal melanomas in black patients: a case series and comparative review / B. A. Phillipotts [et al.] // J. Natl. Med. Assoc. – 1995. – Vol. 87, N 9. – P. 709–714. PMID: PMC2607893
12. Hudson, H. L. Choroidal melanomas in Hispanic patients / H. L. Hudson, S. Valluri, N. A. Rao // Am. J. Ophthalmol. – 1994. – Vol. 118, N 1. – P. 57–62. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)72842-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)72842-9)
13. Науменко, Л. В. Анализ статистических показателей заболеваемости меланомой сосудистой оболочки глаза в Республике Беларусь за период 1997–2016 гг. / Л. В. Науменко, Е. П. Жилиева, А. А. Евмененко // Онкол. журн. – 2018. – Т. 12, № 3–4. – С. 21–28.
14. Damato, B. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton lecture / B. Damato // Eye. – 2012. – Vol. 26, N 9. – P. 1157–1172. <https://doi.org/10.1038/eye.2012.126>
15. Chromosome 3 status combined with BAP1 and EIF1AX mutation profiles are associated with metastasis in uveal melanoma / K. G. Ewens [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2014. – Vol. 55, N 8. – P. 5160–5167. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-14550>
16. Field, M. G. Recent developments in prognostic and predictive testing in uveal melanoma / M. G. Field, J. W. Harbour // Curr. Opin. Ophthalmol. – 2014. – Vol. 25, N 3. – P. 234–239. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000051>
17. Collaborative ocular oncology group report number 1: prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma / M. D. Onken [et al.] // Ophthalmology. – 2012. – Vol. 119, N 8. – P. 1596–1603. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.02.017>
18. Kaliki, S. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer / S. Kaliki, C. L. Shields // Eye. – 2017. – Vol. 31, N 2. – P. 241–257. <https://doi.org/10.1038/eye.2016.275>

19. Genomic profile of 320 uveal melanoma cases: chromosome 8p-loss and metastatic outcome / K. G. Ewens [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2013. – Vol. 54, N 8. – P. 5721–5729. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12195>
20. Iodine 125 plaque brachytherapy versus transscleral tumor resection in the treatment of large uveal melanomas / N. E. Bechrakis [et al.] // *Ophthalmology.* – 2002. – Vol. 109, N 10. – P. 1855–1861. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(02\)01273-3](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(02)01273-3)
21. Shields, J. A. Intraocular tumors / J. A. Shields, C. L. Shields // *An atlas and textbook.* – 2nd ed. – Lippincott Williams and Wilkins : Philadelphia, PA, USA, 2008. – P. 85–139.
22. Shields, J. A. Management of posterior uveal melanoma: past, present, and future: the 2014 Charles L. Schepens lecture / J. A. Shields, C. L. Shields // *Ophthalmology.* – 2015. – Vol. 122, N 2. – P. 414–428. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.08.046>
23. The Zimmerman–McLean–Foster hypothesis: 25 years later / A. D. Singh [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 88, N 7. – P. 962–967. <https://doi.org/10.1136/bjo.2003.029058>
24. Damato, B. The role of eyewall resection in uveal melanoma management / B. Damato // *Int. Ophthalmol. Clin.* – 2006. – Vol. 46, N 1. – P. 81–93. <https://doi.org/10.1097/01.iio.0000195862.71558.c8>
25. Hawkins, B. S. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten-year mortality findings and prognostic factors. COMS report number 24 / B. S. Hawkins // *Am. J. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 138, N 6. – P. 936–951. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.07.006>
26. Transscleral resection without hypotensive anaesthesia vs iodine-125 plaque brachytherapy in the treatment of choroidal melanoma / J. Caminal [et al.] // *Eye (Lond.).* – 2016. – Vol. 30, N 6. – P. 833–842. <https://doi.org/10.1038/eye.2016.49>
27. Neoadjuvant proton beam irradiation followed by transscleral resection of uveal melanoma in 106 cases / G. D. Willerding [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 100, N 4. – P. 463–467. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307095>
28. Ten-year results of transscleral resection of large uveal melanomas: local tumour control and metastatic rate / N. E. Bechrakis [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 94, N 4. – P. 460–466. <https://doi.org/10.1136/bjo.2009.162487>
29. Puusaari, I. Transscleral local resection versus iodine brachytherapy for uveal melanomas that are large because of tumour height / I. Puusaari, B. Damato, T. Kivelä // *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 245, N 4. – P. 522–533. <https://doi.org/10.1007/s00417-006-0461-9>
30. Стоюхина, А. С. Показатели выживаемости при крупных хориоидальных меланомах // А. С. Стоюхина, И. П. Чесалин // *Вестн. офтальмол.* – 2014. – Т. 130, № 4. – С. 39–44.
31. Local tumor control, visual acuity, and survival after hypofractionated stereotactic photon radiotherapy of choroidal melanoma in 212 patients treated between 1997 and 2007 / R. Dunavoelgyi [et al.] // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – Vol. 81, N 1. – P. 199–205. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.035>
32. Outcomes of proton beam radiotherapy for large non-peripapillary choroidal and ciliary body melanoma at TRIUMF and the BC cancer agency / B. Weber [et al.] // *Ocul. Oncol. Pathol.* – 2015. – Vol. 2, N 1. – P. 29–35. <https://doi.org/10.1159/000433546>
33. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2008–2017): Белорусский канцер-регистр / А. Е. Океанов [и др.] ; под ред. О. Г. Сукошко. – Минск : РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, 2018. – 284 с.

References

1. Brovkina A. F. (ed.). *Ophthalmic oncology.* Moscow, Meditsina, 2002. 420 p. (in Russian).
2. Shields C. L., Furuta M., Thangappan A., Nagori S., Mashayekhi A., Lally D. R. [et al.]. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Archives of Ophthalmology*, 2009, vol. 127, no. 8, pp. 989–998. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.208>
3. Singh A. D., Turell M. E., Topham A. K. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*, 2011, vol. 118, no. 9, pp. 1881–1885. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.040>
4. Andreoli M. T., Mieler W. F., Leiderman Y. Epidemiological trends in uveal melanoma. *British Journal of Ophthalmology*, 2015, vol. 99, no. 11, pp. 1550–1553. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306810>
5. Kivelä T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. *British Journal of Ophthalmology*, 2009, vol. 93, no. 9, pp. 1129–1131. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.150292>
6. Park S. J., Oh C.-M., Kim B. W., Woo S. J., Cho H., Park K. H. Nationwide incidence of ocular melanoma in South Korea by using the National cancer registry database (1999–2011). *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2015, vol. 56, no. 8, pp. 4719–4724. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-16532>
7. Biswas J., Kabra S., Krishnakumar S., Shanmugam M. P. Clinical and histopathological characteristics of uveal melanoma in Asian Indians. A study of 103 patients. *Indian Journal of Ophthalmology*, 2004, vol. 52, no. 1, pp. 41–44.
8. Cheng C.-Y., Hsu W.-M. Incidence of eye cancer in Taiwan: an 18-year review. *Eye*, 2004, vol. 18, no. 2, pp. 152–158. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6700619>
9. Liu Y. M., Li Y., Wei W. B., Xu X., Jonas J. B. Clinical characteristics of 582 patients with uveal melanoma in China. *PLoS ONE*, 2015, vol. 10, no. 12, pp. e0144562. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144562>
10. Sakamoto T., Sakamoto M., Yoshikawa H., Hata Y., Ishibashi T., Ohnishi Y., Inomata H. Histologic findings and prognosis of uveal malignant melanoma in Japanese patients. *American Journal of Ophthalmology*, 1996, vol. 121, no. 3, pp. 276–283. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)70275-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)70275-2)

11. Phillpotts B. A., Sanders R. J., Shields J. A., Griffiths J. D., Augsburger J. A., Shields C. L. Uveal melanomas in black patients: a case series and comparative review. *Journal of the National Medical Association*, 1995, vol. 87, no. 9, pp. 709–714. PMID: PMC2607893
12. Hudson H. L., Valluri S., Rao N. A. Choroidal melanomas in Hispanic patients. *American Journal of Ophthalmology*, 1994, vol. 118, no. 1, pp. 57–62. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)72842-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)72842-9)
13. Naumenko L. V., Zhilyaeva E. P., Evmenenko A. A. Analysis of statistical indicators of the incidence of choroidal melanoma in the Republic of Belarus for the period 1997–2016]. *Onkologicheskii zhurnal* [Oncological journal], 2018, vol. 12, no. 3–4, pp. 21–28 (in Russian).
14. Damato B. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton lecture. *Eye*, 2012, vol. 26, no. 9, pp. 1157–1172. <https://doi.org/10.1038/eye.2012.126>
15. Ewens K. G., Kanetsky P. A., Richards-Yutz J., Purrazzella J., Shields C. L., Ganguly T, Ganguly A. Chromosome 3 status combined with BAP1 and EIF1AX mutation profiles are associated with metastasis in uveal melanoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2014, vol. 55, no. 8, pp. 5160–5167. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-14550>
16. Field M. G., Harbour J. W. Recent developments in prognostic and predictive testing in uveal melanoma. *Current Opinion in Ophthalmology*, 2014, vol. 25, no. 3, pp. 234–239. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000051>
17. Onken M. D., Worley L. A., Char D. H., Augsburger J. J., Correa Z. M., Nudleman E. [et al.]. Collaborative ocular oncology group report number 1: prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology*, 2012, vol. 119, no. 8, pp. 1596–1603. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.02.017>
18. Kaliki S., Shields C. L. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye*, 2017, vol. 31, no. 2, pp. 241–257. <https://doi.org/10.1038/eye.2016.275>
19. Ewens K. G., Kanetsky P. A., Richards-Yutz J., Al-Dahmash S., De Luca M. C., Bianciotto C. G., Shields C. L., Ganguly A. Genomic profile of 320 uveal melanoma cases: chromosome 8p-loss and metastatic outcome. *Current Opinion in Ophthalmology*, 2013, vol. 54, no. 8, pp. 5721–5729. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12195>
20. Bechrakis N. E., Bornfeld N., Zöllner I., Foerster M. H. Iodine 125 plaque brachytherapy versus transscleral tumor resection in the treatment of large uveal melanomas. *Ophthalmology*, 2002, vol. 109, no. 10, pp. 1855–1861. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(02\)01273-3](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(02)01273-3)
21. Shields J. A., Shields C. L. Intraocular tumors. *An atlas and textbook. 2nd ed.* Philadelphia, 2008, pp. 85–139.
22. Shields J. A., Shields C. L. Management of posterior uveal melanoma: past, present, and future: the 2014 Charles L. Schepens lecture. *Ophthalmology*, 2015, vol. 122, no. 2, pp. 414–428. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.08.046>
23. Singh A. D., Rennie I. G., Kivela T., Seregard S., Grossniklaus H. The Zimmerman–McLean–Foster hypothesis: 25 years later. *British Journal of Ophthalmology*, 2004, vol. 88, no. 7, pp. 962–967. <https://doi.org/10.1136/bjo.2003.029058>
24. Damato B. The role of eyewall resection in uveal melanoma management. *International Ophthalmology Clinics*, 2006, vol. 46, no. 1, pp. 81–93. <https://doi.org/10.1097/01.iio.0000195862.71558.c8>
25. Hawkins B. S. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten-year mortality findings and prognostic factors. COMS report number 24. *American Journal of Ophthalmology*, 2004, vol. 138, no. 6, pp. 936–951. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.07.006>
26. Caminal J., Padrón-Pérez N., Arias L., Masuet-Aumatell C., Gutiérrez C., Piulats J. M., Pera J., Catalá J., Rubio M. J., Arruga J. Transscleral resection without hypotensive anaesthesia vs iodine-125 plaque brachytherapy in the treatment of choroidal melanoma. *Eye (Lond.)*, 2016, vol. 30, no. 6, pp. 833–842. <https://doi.org/10.1038/eye.2016.49>
27. Willerding G. D., Cordini D., Moser L., Krause L., Foerster M. H., Bechrakis N. E. Neoadjuvant proton beam irradiation followed by transscleral resection of uveal melanoma in 106 cases. *British Journal of Ophthalmology*, 2016, vol. 100, no. 4, pp. 463–467. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307095>
28. Bechrakis N. E., Petousis V., Willerding G., Krause L., Wachtlin J., Stroux A., Foerster M. H. Ten-year results of transscleral resection of large uveal melanomas: local tumour control and metastatic rate. *British Journal of Ophthalmology*, 2010, vol. 94, no. 4, pp. 460–466. <https://doi.org/10.1136/bjo.2009.162487>
29. Puusaari I., Damato B., Kivelä T. Transscleral local resection versus iodine brachytherapy for uveal melanomas that are large because of tumour height. *Graefe's Archive for Clinica and Experimental Ophthalmology*, 2007, vol. 245, no. 4, pp. 522–533. <https://doi.org/10.1007/s00417-006-0461-9>
30. Stoyukhina A. S., Chesalin I. P. Survival rates for large choroidal melanomas. *Vestnik oftal'mologii* [Bulletin of ophthalmology], 2014, vol. 130, no. 4, pp. 39–44 (in Russian).
31. Dunavoelgyi R., Dieckmann K., Gleiss A., Sacu S., Kircher K., Georgopoulos M., Georg D., Zehetmayer M., Poetter R. Local tumor control, visual acuity, and survival after hypofractionated stereotactic photon radiotherapy of choroidal melanoma in 212 patients treated between 1997 and 2007. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2011, vol. 81, no. 1, pp. 199–205. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.035>
32. Weber B., Paton K., Ma R., Pickles T. Outcomes of proton beam radiotherapy for large non-peripapillary choroidal and ciliary body melanoma at TRIUMF and the BC cancer agency. *Ocular Oncology and Pathology*, 2015, vol. 2, no. 1, pp. 29–35. <https://doi.org/10.1159/000433546>
33. Okeanov A. E., Moiseev P. I., Levin L. F., Evmenenko A. A., Sukonko O. G. *Statistics of oncological diseases in the Republic of Belarus 2008–2017: Belarusian Cancer Register*. Minsk, Belarusian Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N. N. Alexandrov, 2018. 284 p. (in Russian).

Информация об авторах

Науменко Лариса Владимировна – канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: larisanau@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0002-1875-9176>.

Красный Сергей Анатольевич – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: sergeykrasny@tut.by. <http://orcid.org/0000-0332-445-664>.

Жуляева Екатерина Павловна – врач-офтальмолог. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0003-2964-6895>.

Евмененко Алеся Александровна – специалист по противораковому контролю. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0001-6335-1404>.

Суценья Галина Анатольевна – врач-офтальмолог. Минская областная детская клиническая больница (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0003-2427-1967>.

Information about the authors

Larisa V. Naumenko – Ph. D. (Med.), Leading Researcher. N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (223040, Lesnoy, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: larisanau@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0002-1875-9176>.

Sergey A. Krasny – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director. N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (223040, Lesnoy, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: sergeykrasny@tut.by. <http://orcid.org/0000-0332-445-664>.

Katsiaryna P. Zhyliaeva – Ophthalmologist. N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0003-2964-6895>.

Alesya A. Evmenenko – Anticancer Control Specialist. N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (223040, Lesnoy, Minsk Region, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0001-6335-1404>.

Galina A. Suschenya – Ophthalmologist. Minsk Regional Children's Clinical Hospital (223040, Lesnoy, Minsk Region, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0003-2427-1967>.