

ЛУЧЕВЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ БРАХИТЕРАПИИ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ, ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИКО-ЭХОГРАФИЧЕСКИМИ, ГЕМОДИНАМИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ И СТЕПЕНЬЮ РЕЗОРБЦИИ ОПУХОЛИ

Нероев В.В., Саакян С.В., Амирян А.Г., Вальский В.В.

Цель исследования. Определить вероятность развития некоторых лучевых осложнений у больных увеальной меланомой (УМ) после брахитерапии (БТ), их взаимосвязь с различными клинико-эхографическими характеристиками опухоли и эффективностью ее локального лечения.

Материалы и методы. Обследовано и пролечено 192 больных увеальной меланомой – 121 женщина (63,0%) и 71 мужчина (37,0%) в возрасте от 17 до 83 лет. Проминенция УМ составила в среднем $5,4 \pm 1,9$ мм (1,4-9,5) мм, а диаметр основания – $12,9 \pm 2,8$ мм (6,0-20,0) мм. Всем больным проведена брахитерапия с использованием отечественных $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ радиоактивных офтальмоаппликаторов (ОА). Сроки динамического наблюдения после брахитерапии варьировали от 12 до 120 месяцев (медиана – 54,5 месяцев). Статистический анализ проводили в пакетах программы Microsoft Windows®7, IBM SPSS Statistics 23.0.

Результаты. Кумулятивная вероятность развития гемофтальма после брахитерапии через 12, 36, 60 месяцев составила 15,7%, 18,4%, 19,1 соответственно; лучевой нейропатии – 57%, 83%, 85% соответственно; вторичной глаукомы через 6 месяцев 2,1%, через 12 месяцев – 7,3%; лучевого некроза склеры через 12, 36, 60 месяцев – 2,1%, 4,1%, 4,2% соответственно. Большинство лучевых осложнений сопряжены с большими размерами опухоли и, соответственно, высокими суммарными поверхностными дозами ионизирующего излучения. Вторичными факторами, влияющими на риск развития осложнений, являются локализация опухоли, ее эхографическая форма. При этом роль структуры опухоли, ее васкуляризации, гемодинамических характеристик кровотока в собственных сосудах опухоли оказалась минимальной даже при гемодинамически обусловленных осложнениях. Выявлено, что характер и выраженность лучевых осложнений коррелировали с течением опухолевого процесса и со степенью регрессии увеальной меланомы после брахитерапии.

Заключение. Понимание механизмов развития лучевых осложнений и их ассоциацию с эффективностью локального разрушения опухоли после брахитерапии, а также прогнозирование вероятности их развития в зависимости от клинических особенностей опухоли позволит своевременно планировать лечебные и профилактические мероприятия, направленные на резорбцию опухоли и сохранение глаза больного. Соблюдение строгих показаний к проведению брахитерапии увеальной меланомы с использованием $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ офтальмоаппликаторов, в свою очередь, позволит снизить вероятность развития и тяжесть лучевых осложнений.

Ключевые слова: увеальная меланوما, брахитерапия, лучевые осложнения, гемофтальм, лучевая оптическая нейропатия, вторичная глаукома, некроз склеры.

Контактный автор: Амирян Ануш Гамлетовна, e-mail: amiryan@yandex.ru

Для цитирования: Нероев В.В., Саакян С.В., Амирян А.Г., Вальский В.В. Лучевые осложнения после брахитерапии увеальной меланомы, их взаимосвязь с клинико-эхографическими, гемодинамическими характеристиками и степенью резорбции опухоли. *REJR* 2018; 8(2):8-23. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-2-8-23.

Статья получена: 05.02.2018

Статья принята: 02.03.2018

RADIATION COMPLICATIONS AFTER BRACHYTHERAPY OF UVEAL MELANOMA, THEIR RELATIONS WITH CLINICAL - ECHOGRAPHIC, HEMODYNAMIC CHARACTERISTICS AND DEGREE OF TUMOR RESORPTION

Neroev V.V., Saakyan S.V., Amiryan A.G., Valskiy V.V.

Purpose. To determine the probability of development of some radiation complications in patients with uveal melanoma (UM) after brachytherapy (BT), their relationship with different clinical and echographic characteristics of the tumor and the efficacy of local treatment.

Materials and methods. 192 patients with UM - 121 (63.0%) women and 71 (37.0%) men aged 17 to 83 years were examined and treated. UM thickness was on average 5.4 ± 1.9 mm (1.4-9.5) mm, and the base diameter was 12.9 ± 2.8 mm (6.0-20.0) mm. All patients underwent BT with the use of ^{106}Ru / ^{106}Rh radioactive ophthalmic plaques. The follow-up after BT ranged from 12 to 120 months (median 54.5 months). The statistical analysis was carried out in the packages of Microsoft Windows® 7, IBM SPSS Statistics 23.0:

Results. The cumulative probability of vitreous hemorrhage development after BT in 12, 36, 60 months was 15.7%, 18.4%, 19.1, respectively; radiation neuropathy - 57%, 83%, 85%, respectively; secondary glaucoma in 6 months of 2.1%, after 12 months - 7.3%; radiation sclerosis necrosis in 12, 36, 60 months - 2.1%, 4.1%, 4.2%, respectively. Most radiation complications were associated with large tumor sizes and, accordingly, high total surface doses of ionizing radiation. Secondary factors that affected the risk of complications were the localization of the tumor, its echographic forms. At the same time, the role of the tumor structure, its vascularization, hemodynamic characteristics of the blood flow in its own vessels of the tumor were minimal, even with hemodynamically caused complications. It was revealed that the nature and severity of radiation complications correlated with the course of the tumor process and the degree of UM regression after BT.

Conclusion. Understanding the pathogenesis of radiation complications development, their association with the effectiveness of local tumor destruction, as well as predicting the probability of their development depending on the clinical features of the tumor will allow timely planning of therapeutic and preventive measures aimed to tumor resorption and preservation of the patient's eye. Compliance with strict indications for UM brachytherapy using ^{106}Ru / ^{106}Rh OA will reduce the frequency and severity of radiation complications development.

Keywords: uveal melanoma, brachytherapy, radiation complications, vitreous hemorrhage, radiation optic neuropathy, secondary glaucoma, scleral necrosis.

Corresponding author: Amiryan A.G.e-mail: amiryan@yandex.ru

For citation: Neroev V.V., Saakyan S.V., Amiryan A.G., Valskiy V.V. Radiation complications after brachytherapy of uveal melanoma, their relations with clinical - echographic, hemodynamic characteristics and degree of tumor resorption. REJR 2018; 8 (2):8-23. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-2-8-23.

Received: 05.02.2018

Accepted: 02.03.2018

Контактное обучение глаза – брахитерапия (БТ) является «золотым» стандартом в схеме локального лечения больных увеальной меланомой (УМ). Эффективность БТ доказана многочисленными отечественными и зарубежными исследователями [1 - 6]. Основная цель брахитерапии – локальное разрушение опухоли с формированием плоского хориоретинального рубца. В тоже время, брахитерапия сопряжена с высоким риском развития лучевых осложнений таких, как лучевая оптическая нейропатия, гемофтальм, вторичная глаукома, лучевая ка-

таракта, и. т.д. Развитие данных осложнений может привести к снижению визуальных функций вплоть до полной слепоты облученного глаза, а при более тяжелых случаях – стать причиной удаления пораженного глаза [7 - 15].

Целью настоящей работы явилось определение вероятности развития некоторых лучевых осложнений у больных увеальной меланомой после брахитерапии, их взаимосвязь с различными клинико-эхографическими характеристиками опухоли и эффективностью ее локального лечения.

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

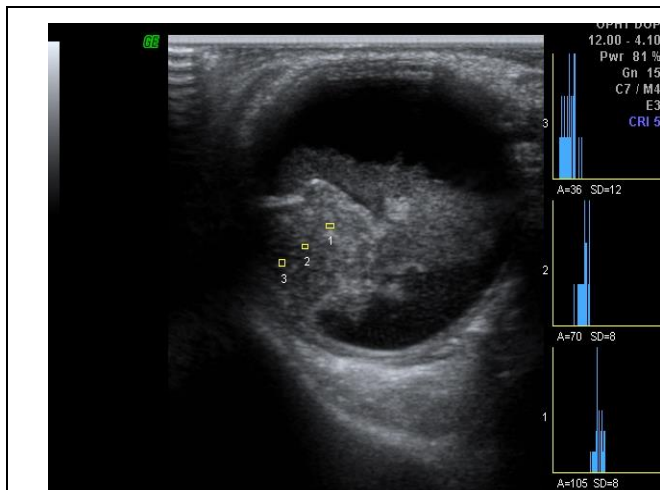


Рис. 1 (Fig. 1)

Рис. 1. Ультразвуковое сканирование глаза (B-метод).

Меланома хориоидеи с гемофтальмом.

Fig. 1. Ultrasound scanning of the eye (B-method).

Melanoma of the choroid with hemophthalmus.

Материалы и методы.

За 2009-2013 годы обследовано и пролечено 192 больных увеальной меланомой (УМ), 121 женщина (63,0%) и 71 мужчина (37,0%) в возрасте от 17 до 83 лет. Проминенция УМ до лечения составила в среднем $5,4 \pm 1,9$ мм (1,4-9,5) мм, а диаметр основания – $12,9 \pm 2,8$ мм (6,0-20,0) мм. С учетом уровня проминенции увеальной меланомы выделены следующие группы: I группа ($h \leq 3,0$ мм) – 21 больной, II ($h 3,1-6,0$ мм) – 101 больной, III ($h 6,1-9,0$ мм) – 62 больных, IV ($h 9,1-9,5$ мм) – 8 больных. В подавляющем большинстве случаев опухоль локализовалась в хориоидее – 175 больных (91,1%), цилиохориоидальная (ЦХ) локализация определена лишь у 17 больных (8,9%). По форме куполообразная увеальная меланома наблюдалась у 121 больного (63,0%), грибовидные – у 57 больных (29,7%) и неправильной формы – у 14 больных (7,3%). Брахитерапию проводили с использованием отечественных $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ радиоактивных офтальмоаппликаторов (ОА) (г. Обнинск, Россия). Расчет брахитерапии осуществляли по индивидуальной схеме с учетом размеров, локализации и физических характеристик ОА, СОД составила в среднем 143 Гр на верхушку опухоли и 1137,6 Гр на поверхность склеры. При больших увеальных меланомах (при $h > 6,0$ мм) брахитерапия проводилась как попытка органосохраняющего лечения при условии отказа больного от предложенной энуклеации. Локальное лечение увеальной меланомы проводили только после полного обследования больных по органам для исключения отдаленных метастазов, т.е. при условии отсутствия метастатической болезни. Сроки динамического наблюдения после брахитерапии варьировали от 12 до 120 месяцев ($Me = 54,5 [36; 72]$ месяцев).

Для обработки все полученные данные после формализации были преобразованы в электронные таблицы в форматах Excel и SPSS (Sta-

tistical Package for the Social Science). Статистический анализ проводили в пакетах программы Microsoft Windows®7, IBM SPSS Statistics 23.0: для подтверждения нормальности распределения использован критерий Колмогорова-Смирнова; рассчитывались средние значения, стандартные (средние квадратичные) отклонения, медианы, 25 и 75 перцентили, максимальные и минимальные значения; для сравнения параметров и оценки достоверных различий – критерий (*t*) и критерий Манна-Уитни (*U*); для выявления отличий по определенному признаку – критерий Хи-квадрат (χ^2); для исследования взаимосвязей между признаками с категориальной шкалой – ранговая корреляция Спирмена (*r*); для определения вероятности развития события в процессе наблюдения – метод оценок Каплана-Мейера; с помощью лог-ранк теста (χ^2) (логарифмического рангового теста) определяли различия развития события в двух и более исследуемых группах больных.

Результаты исследования.

Анализ результатов брахитерапии показал, что полной резорбции опухоли удалось достичь у 86 больных (44,8%), частичной резорбции – у 86 больных (44,8%), стабилизации процесса – у 6 (3,1%) и у 14 больных (7,3%) зафиксирован продолженный рост опухоли после брахитерапии.

Проведен анализ частоты развития следующих лучевых осложнений.

Гемофтальм. Частота кровоизлияний в стекловидное тело (полного и частичного гемофтальма) после брахитерапии составила 19,8% (у 38 больных) (рис.1).

Причем, более чем в половине случаев (20 больных, 52,6%) гемофтальм развился в первые 3 месяца после брахитерапии, а через 12 месяцев после БТ данный показатель составил 78,9% (у 30/38 больных (рис. 2 а)). С помощью метода оценок Каплана-Мейера показано, что кумулятивная вероятность развития гемоф-

тальма через 12, 36, 60 месяцев после брахитерапии составила 15,7%, 18,4% и 19,1% соответственно. У больных меланомой хориоидеи гемофтальм (как частичный, так и полный) определяли в 3,6 раза чаще, чем при меланоме цилиохориоидальной (ЦХ) локализации, составив 21,1% (37 больных) при меланоме хориоидеи против 5,9% (1 больной) при ЦХ меланоме ($p>0,05$). Вероятность развития гемофтальма зависела от проминенции опухоли, демонстрируя увеличение его частоты с увеличением размера УМ (лог-ранк тест, $\chi^2=13,229$, $p=0,004$) (рис. 2 б). Усредненные значения проминенции опухоли (до БТ) у больных с развившимся гемофтальмом составили $6,3\pm 1,6$ мм, в то время как у больных без гемофтальма – $5,2\pm 1,9$ мм ($t=3,705$, $p<0,001$), при этом усредненные значения диаметра основания в данных группах больных не демонстрировали значимой стороной асимметрии и составили $12,4\pm 2,9$ мм и $13,1\pm 2,7$ мм соответственно ($p>0,05$). С учетом этого, соответственно, у больных с геморрагиями регистрировались большие значения суммарной поверхностной дозы ионизирующего излучения ($U=1379,5$, $p=0,022$). У больных с грибовидной формой опухоли гемофтальм развивался чаще и в более ранние сроки после брахитерапии, по сравнению с другими экографическими формами (лог-ранк тест, $\chi^2=10,460$, $p=0,005$) (рис. 2 в). Показано, что у 1/3 больных с грибовидными меланомами после брахитерапии развивался гемофтальм, в то время как при куполообразных формах увеальной меланомы – у 14,9%. Нами установлено, что развитие гемофтальма не зависит от степени выраженности собственной васкуляризации опухоли, и он одинаково часто наблюдался у больных с гипо- и гипervasкулярными меланомами (19,8% и 20,2% соответственно) ($p>0,05$) (рис. 2 г). Не выявлена также зависимость между клиническими характеристиками опухоли такими, как наличие поверхностных геморрагий, субретинального экссудата, степени выраженности вторичной отслойки сетчатки ($p>0,05$), а также возраста больного и соматического статуса (в частности, артериальной гипертензии) ($p>0,05$).

В тоже время имелись различия в вероятности развития гемофтальма у больных с различными вариантами ангиоархитектоники. Показано, что гемофтальм чаще регистрировали у больных с преимущественной локализацией собственной сосудистой сети в области основания и центральной части опухоли (5 вариант ангиоархитектоники), и наиболее значимые различия установлены при сопоставлении с больными, имеющими вариант 1 ($\chi^2=4,866$, $p=0,027$) и вариант 2 ($\chi^2=5,375$, $p=0,02$) ангиоархитектоники (рис. 3). При этом необходимо отметить, что именно данный вариант ангиоархитектоники наиболее часто и ассоциировался

с грибовидными формами увеальной меланомы.

Допплеровские характеристики кровотока в собственных сосудах опухоли у больных с/без геморрагического компонента также не различались ($p>0,05$). Однако установлены некоторые различия в гемодинамических характеристиках в ЦАС (на стороне опухоли), которые заключались в несколько более высоких значениях показателей кровотока у больных с геморрагиями (значимо для Ved - $U=1356$, $p=0,04$). Не удалось выявить различий в значениях денситометрических характеристик опухоли у больных с и без гемофтальма ($p>0,05$).

Кроме того, нами установлены ранговые корреляционные связи между наличием гемофтальма и степенью регрессии увеальной меланомы после брахитерапии (т.е. эффективностью БТ) ($r=0,226$, $p=0,002$). У больных с полной резорбцией опухоли после брахитерапии вероятность развития гемофтальма была наиболее низкой, чем у больных с частичной резорбцией или продолженным ростом (метод оценок Каплана-Мейера, лог-ранк тест, $\chi^2=10,108$, $p=0,018$) (рис. 4). Так, из 38 больных с гемофтальмом, только у 9 больных (23,7%) отмечена полная резорбция опухоли после брахитерапии.

Лучевая нейропатия в процессе динамического наблюдения развивалась у 149 больных (77,6%), причем почти у 1/3 больных (45/149 больных) в первые 3 месяца после брахитерапии (рис. 5). Кумулятивная вероятность развития нейропатии через 12, 36, 60 месяцев после брахитерапии составила 57%, 83%, 85% соответственно (рис. 6 а).

Вполне очевидно, что лучевая оптическая нейропатия чаще всего определялась у больных с юкста- и парапапиллярной локализацией опухоли, что обусловлено контактом радиоактивного офтальмоаппликатора со зрительным нервом (либо минимальной дистанцией между ними) в процессе брахитерапии и, соответственно, большим распределением суммарной дозы ионизирующего излучения на зону ДЗН (Каплан-Мейер анализ, лог-ранк тест, $\chi^2=20,918$, $p<0,0001$) (рис. 6 б). Следует также отметить, что медиана времени развития лучевой нейропатии при юкста-(парапапиллярных) меланом хориоидеи составила $12,0$ мес. $\pm 1,02$ (ДИ 95%, 10,0-13,9), а при другой (т.е. неюкста/парапапиллярной локализации) – $18,0$ мес. $\pm 2,26$ (ДИ 95%, 9,82-14,2). Также очевидно, что вероятность лучевой нейропатии при цилиохориоидальной меланомой ниже, чем при хориоидальной (52,9% против 80,9% соответственно, $\chi^2=7,163$, $p=0,007$) (рис. 6 в). Показано, что вероятности развития нейропатии после брахитерапии у лиц с различными метрическими характеристиками опухоли не различались (Каплан-Майер анализ, лог-ранк тест, $p>0,05$)

(рис. 6 г). Не удалось выявить различий и в вероятности развития лучевой нейропатии при гипо- и гиперваскулярных опухолях (Каплан-Мейер анализ, лог-ранк тест, $p > 0,05$) (рис. 6 д), а также у больных с различными эхографическими формами опухоли ($p > 0,05$). С учетом фактора ангиоархитектоники УМ, выявлено, что у лиц с преимущественным распределением относительно «крупных» собственных сосудов в центральной зоне опухоли лучевая нейропатия отмечалась реже, по сравнению с лицами с преимущественным распределением сосудов в области «краев» опухоли ($\chi^2 = 5,758$, $p < 0,016$), всей толщины ($\chi^2 = 4,337$, $p < 0,037$), в области основания ($\chi^2 = 4,289$, $p < 0,038$) (рис. 7).

Следует отметить, что суммарная поверхностная доза, доза на вершущку опухоли и время экспозиции при брахитерапии у больных с и без лучевой нейропатии статистически значимо не различались ($p > 0,05$).

Установлены различия в частоте выявления лучевой оптической нейропатии у больных в зависимости от степени эффективности брахитерапии ($\chi^2 = 15,502$, $p = 0,001$) (рис. 8). Как демонстрирует рисунок 8, наиболее часто лучевую нейропатию определяли у больных с полной резорбцией опухоли после брахитерапии, реже всего – у больных со стабилизацией опухолевого процесса и продолженным ростом.

Вторичная глаукома является одной из наиболее серьезных осложнений брахитерапии, сопровождается болевым синдромом и резко ухудшает течение заболевания после брахитерапии (рис. 9). В нашем наблюдении частота развития вторичной глаукомы составила 7,3% (у 14 больных) (рис. 10 а). При этом кумулятивная вероятность развития глаукомы у больных в первые 6 месяцев после брахитерапии составила 2,1%, а в течение 12 месяцев – 4,7% (у 9 больных). Анализ развития вторичной глаукомы с учетом различных факторов показал, что у больных с ЦХ локализацией опухоли вероятность вторичной глаукомы выше и развивалась она в более ранние сроки после брахитерапии, чем у больных с меланомой хориоидеи (лог-ранк тест, $\chi^2 = 10,232$, $p = 0,001$) (рис. 10 б).

У больных с вторичной глаукомой определялись значимо большие размеры проминенции, чем без таковой и составили в среднем $7,0 \pm 1,5$ мм против $5,3 \pm 1,9$ мм соответственно ($t = 3,396$, $p = 0,001$). Рисунок 10 в демонстрирует вероятность развития вторичной глаукомы после брахитерапии у больных с различными метрическими характеристиками, из чего следует, что с увеличением проминенции опухоли увеличивается вероятность развития глаукомы (метод оценок Каплана-Мейера, лог-ранк тест, $\chi^2 = 16,997$, $p = 0,001$), что, безусловно, сопряжено с большими дозами ионизирующего излучения с последующим развитием лучевого воспаления

(увеита) ($t = 3,092$, $p = 0,002$). Суммарные поверхностные дозы у больных с вторичной глаукомой составили $Me = 1421,0$ Гр [1329;1598,5], а у больных без таковой – $Me = 1163,5$ Гр [748,5;1461] ($U = 363,5$, $p = 0,008$). При этом диаметр облученной зоны и длительность экспозиции ОА у больных с вторичной глаукомой и без таковой значимо не различались ($p > 0,05$). Выявлено, что частота развития вторичной глаукомы не зависела от типа васкуляризации опухоли и наблюдалась одинаково часто при гипо- и гиперваскулярных УМ ($p > 0,05$). Не удалось также выявить различий в гемодинамических характеристиках кровотока в собственных сосудах опухоли ($p > 0,05$) и денситометрических показателях акустической плотности опухоли ($p > 0,05$).

Мы также выявили, что вероятность развития вторичной глаукомы тесно связана с продолженным ростом опухоли, что подтверждается корреляционными связями между ними ($r = 0,259$, $p < 0,0001$).

Лучевой некроз склеры в нашем исследовании отмечен у 8 больных (4,2%) (рис. 12, 13 а), из них 4 больных с ЦХ меланомой, 4 – меланомой хориоидеи ($\chi^2 = 21,575$, $p < 0,0001$) (рис. 13 б). Кумулятивная вероятность развития лучевого некроза склеры через 12 месяцев после брахитерапии составила 2,1%, через 36 месяцев – 4,1%, через 60 месяцев – 4,2%. Выявлено, что имелись возрастные различия у больных с и без лучевого некроза. Так, средний возраст больных с развитием лучевого некроза составил $43,9 \pm 15,4$ лет, а больных без такового – $54,7 \pm 11,5$ лет ($t = 2,575$, $p = 0,011$). Кроме того, нами показано, что площадь облучения склеры (т.е. от диаметра облученной склеры) у больных была больше, чем у больных без некроза ($t = 1,945$, $p = 0,05$), однако при этом время экспозиции офтальмоаппликатора и значения суммарной поверхностной дозы ионизирующего излучения не продемонстрировали значимых различий ($p > 0,05$). Не удалось установить различий в частоте лучевого некроза у больных с различными метрическими характеристиками опухоли ($p > 0,05$), эхографической формой опухоли ($p > 0,05$), эхографической васкуляризации и ангиоархитектоники ($p > 0,05$), гемодинамических характеристик кровотока в собственных сосудах опухоли ($p > 0,05$) и денситометрических характеристик акустической плотности опухоли ($p > 0,05$). Не выявлены корреляционные связи между частотой развития некроза склеры и эффективностью локального лечения опухоли ($p > 0,05$).

Обсуждение.

Брахитерапия (БТ) является эффективным методом локального облучения опухоли и позволяет сохранить больному глаз и добиться разрушения опухоли. Так, наше исследование показало, что, несмотря на изначально немалые

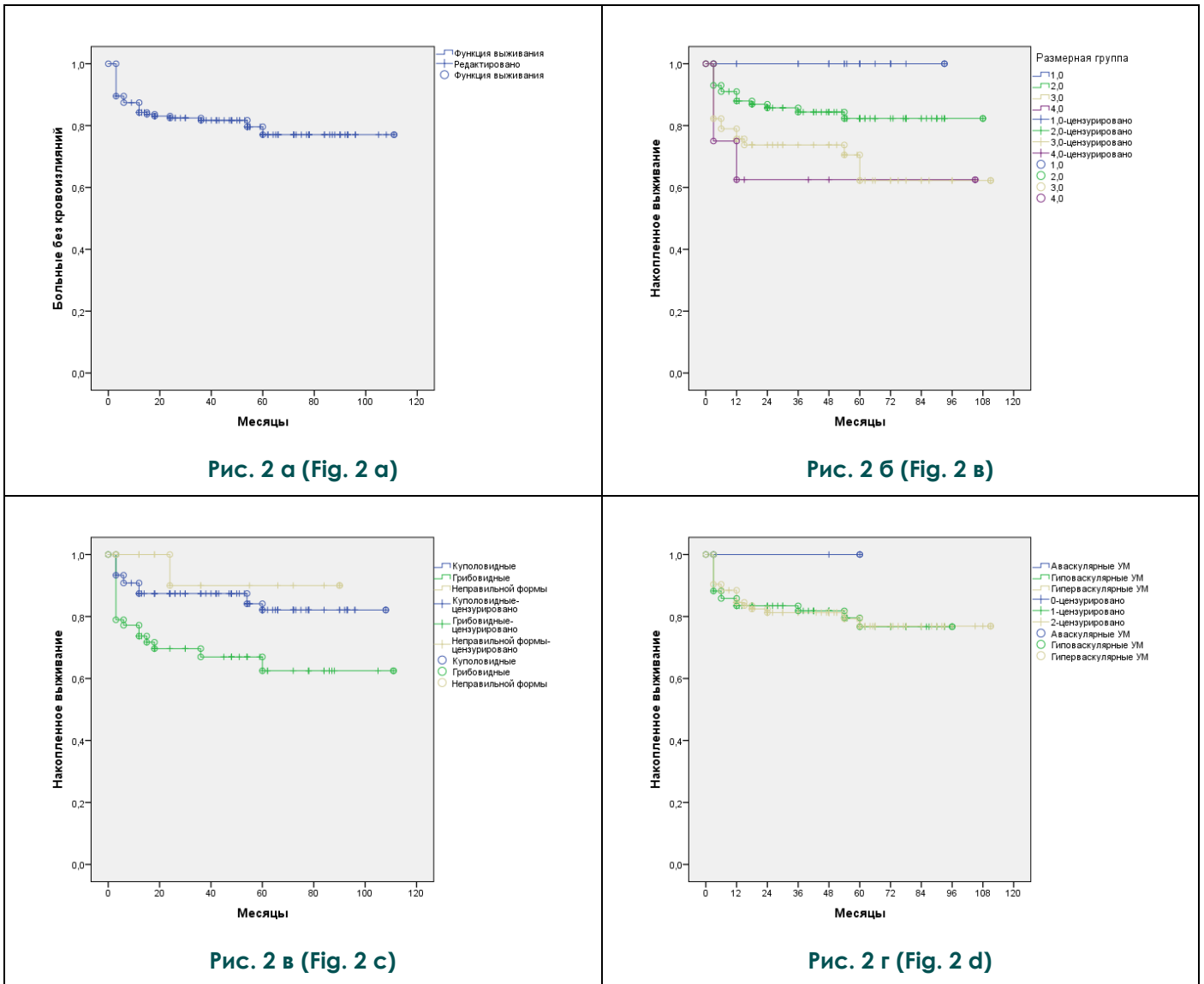


Рис. 2. Диаграммы.

Вероятность развития гемофтальма (частичного/полного) после брахитерапии (метод оценок Каплана-Мейера, лог-ранк тест):

а - общая; б - в зависимости от проминенции опухоли; в - эхографической формы опухоли; г - типа васкуляризации опухоли.

Fig. 2. Diagrams.

The probability of hemophthalmia (partial / complete) development after brachytherapy (Kaplan-Meier estimates method, log-rank test):

а - total; б - depending on the tumor's prognosis; в - the echographic form of the tumor; г-type vascularization of the tumor.

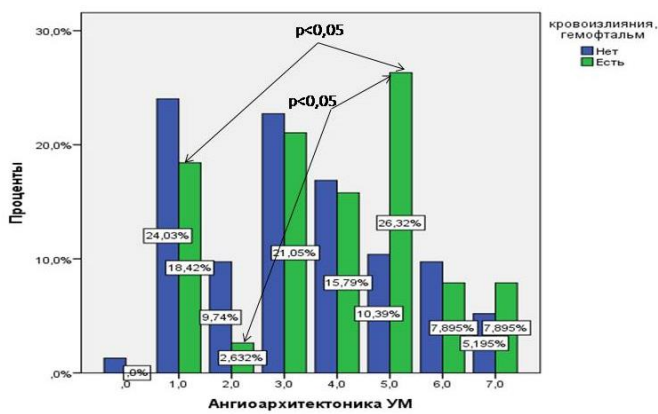


Рис. 3 (Fig. 3)

Рис. 3. Диаграмма.

Частота гемофтальма у больных с различными вариантами ангиоархитектоники после брахитерапии: 0 - аваскулярные, 1 - центральная часть опухоли, 2 - ближе к верхушке, 3 - периферический отдел (край) опухоли, 4 - равномерное распределение сосудов по всей толщине опухоли, 5 - основание и центральная часть опухоли, 6 - центральная часть и периферический отдел опухоли, 7 - основание опухоли.

Fig. 3. Diagram.

The frequency of hemophthalmia in patients with various variants of angiarchitectonics after brachytherapy: 0 - avascular, 1 - central part of the tumor, 2 - closer to the tip, 3 - peripheral region (edge) of the tumor, 4 - uniform distribution of blood vessels throughout the thickness of the tumor, 5 - base and the central part of the tumor, 6 - the central part and the peripheral part of the tumor, 7 - the base of the tumor.

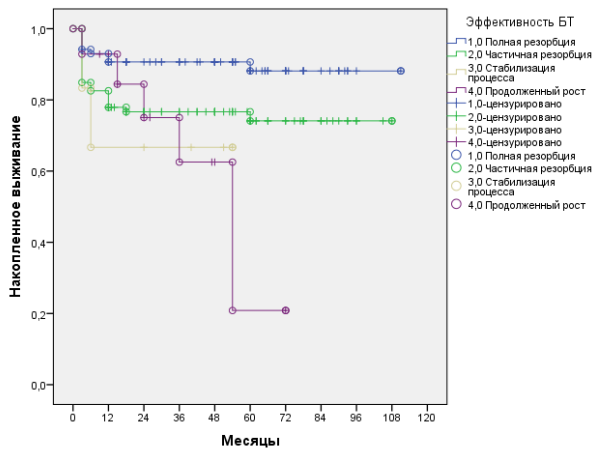


Рис. 4 (Fig. 4)

Рис. 4. Диаграмма.

Вероятность развития гемофтальма у больных с различной степенью эффективности брахитерапии (метод оценок Каплана-Мейера, лог-ранк тест): 1 - полная резорбция опухоли, 2 - частичная резорбция опухоли, 3 - стабилизация процесса, 4 - продолженный рост опухоли.

Fig. 4. Diagram.

The possibility of hemophthalmia in patients with varying degrees of effectiveness of brachytherapy (Kaplan-Meier estimates method, log-test test): 1 - complete tumor resorption, 2 - partial tumor resorption, 3 - process stabilization, 4 - continued tumor growth.



Рис. 5 (Fig. 5)

Рис. 5. Фотография.

Офтальмоскопическая картина глазного дна меланомы хориоидеи через 18 месяцев после брахитерапии. Определяется бледный диск зрительного нерва, хориоретинальный рубец.

Fig. 5. Photo.

Ophthalmoscopic picture of the ocular fundus of choroid melanoma in 18 months after brachytherapy. Pale disc of the optic nerve, chorioretinal scar is defined.

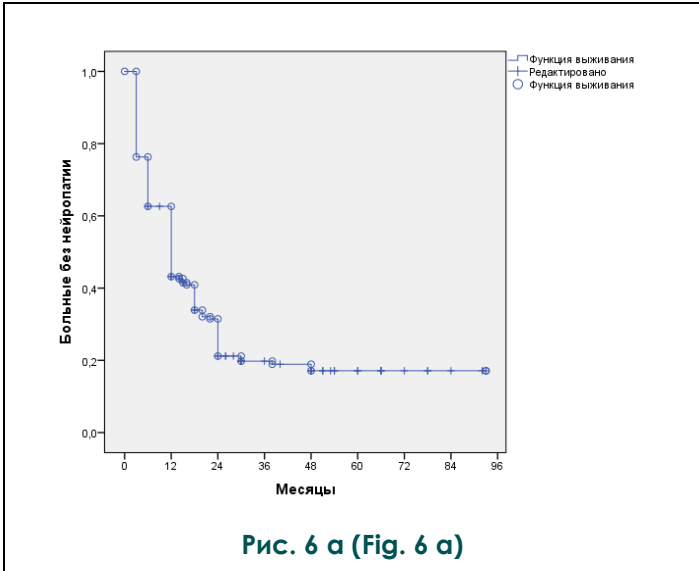


Рис. 6 а (Fig. 6 а)

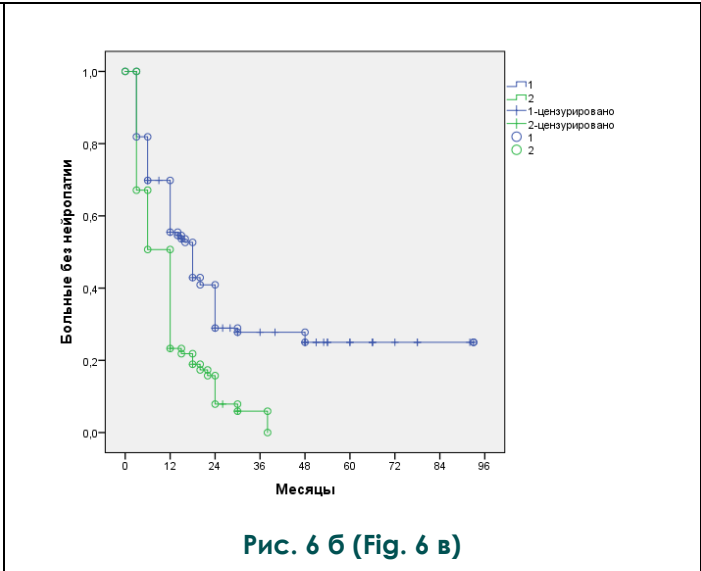


Рис. 6 б (Fig. 6 в)

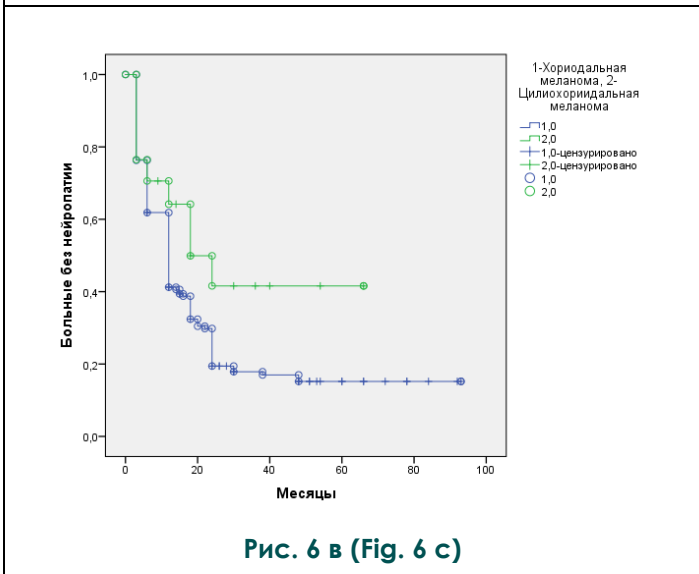


Рис. 6 в (Fig. 6 с)

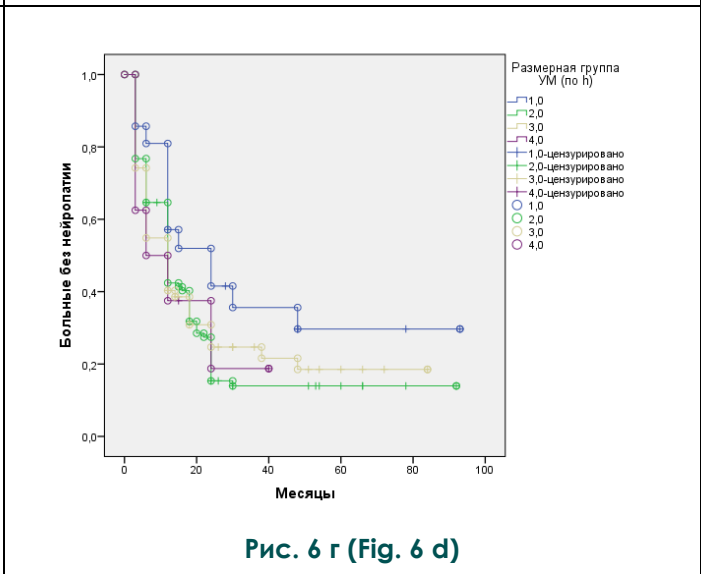


Рис. 6 г (Fig. 6 д)

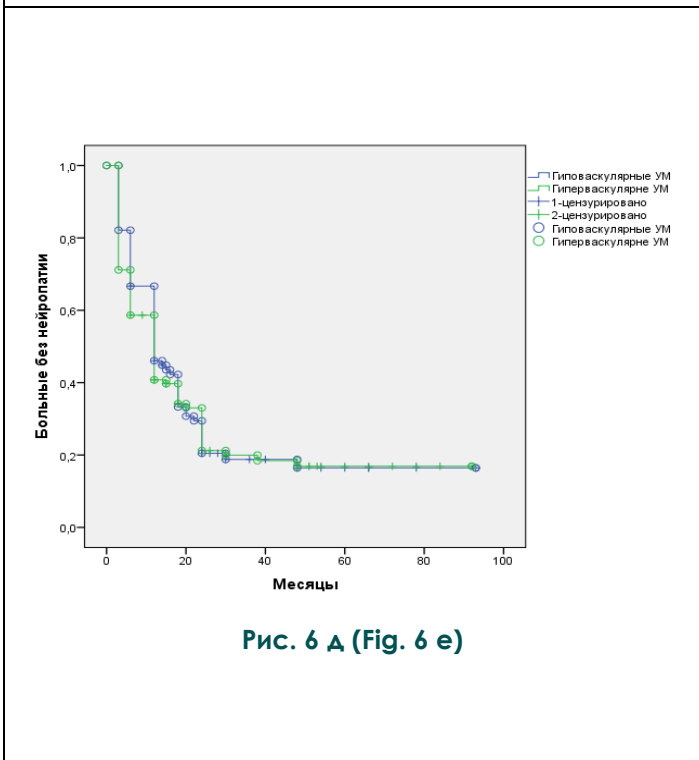


Рис. 6 д (Fig. 6 е)

Рис. 6. Диаграммы.
 Вероятность развития лучевой нейропатии после брахитерапии (метод оценок Каплана-Мейера, лог-ранк тест):
 а - общая нейропатия; б - нейропатия с учетом локализации (1 – неюкстапапиллярная УМ, 2 - юкстапапиллярная УМ); в - у больных с хориоидальной и цилиохориоидальной локализацией опухоли; г - нейропатия при различных размерах (h) опухоли; д - нейропатия при гипо- и гипervasкулярных опухолях.

Fig. 6. Diagrams.
 Probability of development of radiation neuropathy after brachytherapy (Kaplan-Meier estimates method, log-rank test):
 а - general neuropathy; б - neuropathy with allowance for localization (1 - non- juxtapa pillary UM, 2 - juxtapa pillary UM); в - in patients with choroidal and ciliochoroidal tumor localization; г - a neuropathy at various tumors sizes (h); д - neuropathy in hypo- and hypervascul ar tumors.

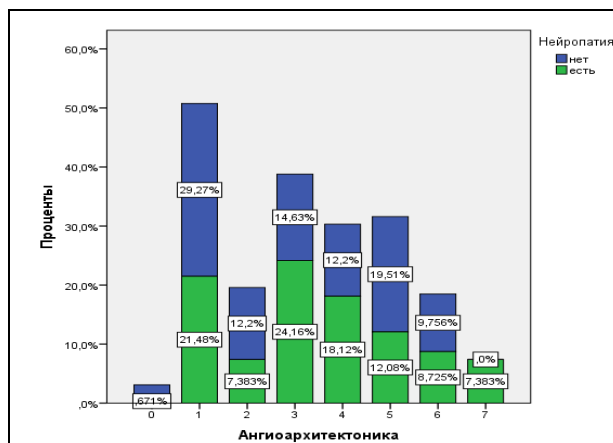


Рис. 7 (Fig. 7)

Рис. 7. Диаграмма.

Частота лучевой нейропатии у больных с различными вариантами ангиоархитектоники после брахитерапии: 0 - аваскулярные, 1 - центральная часть опухоли, 2 - ближе к верхушке, 3 - периферический отдел (край) опухоли, 4 - равномерное распределение сосудов по всей толщине опухоли, 5 - основание и центральная часть опухоли, 6 - центральная часть и периферический отдел опухоли, 7 - основание опухоли.

Fig. 7. Diagram.

The frequency of radiation neuropathy in patients with different variants of angioarchitectonics after brachytherapy: 0 - avascular, 1 - central part of the tumor, 2 - closer to the tip, 3 - peripheral region (edge) of the tumor, 4 - uniform distribution of vessels throughout the thickness of the tumor, 5 - base and the central part of the tumor, 6 - the central part and the peripheral part of the tumor, 7 - the base of the tumor.

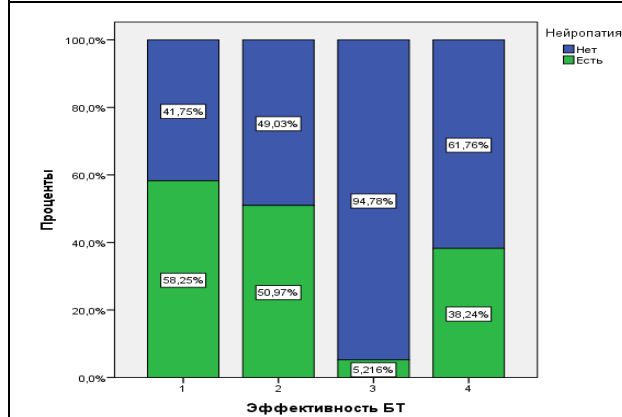


Рис. 8 (Fig. 8)

Рис. 8. Диаграмма.

Частота лучевой нейропатии у больных увеальной меланомой с различной эффективностью брахитерапии: 1 - полная резорбция опухоли; 2 - частичная резорбция; 3 - стабилизация процесса; 4 - продолженный рост опухоли.

Fig. 8. Diagram.

Frequency of radiation neuropathy in patients with uveal melanoma with different efficacy of brachytherapy: 1 - complete resorption of the tumor; 2 - partial resorption; 3 - stabilization of the process; 4 - continued growth of the tumor.

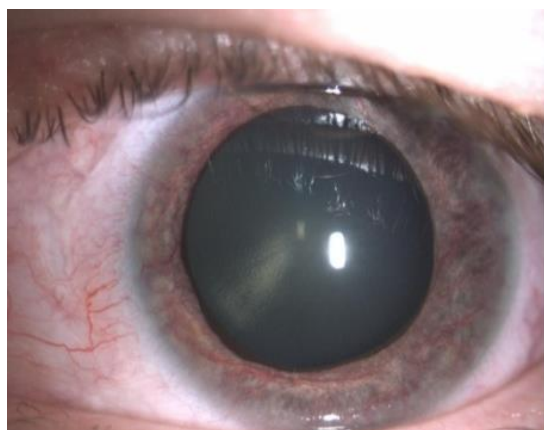


Рис. 9 (Fig. 9)

Рис. 9. Фотография.

Биомикроскопическая картина вторичной глаукомы после брахитерапии. Определяется неоваскуляризация (рубоз) радужки.

Fig. 9. Photo.

Biomicroscopic picture of secondary glaucoma after brachytherapy. Defined neovascularization (rubeos) of the iris.

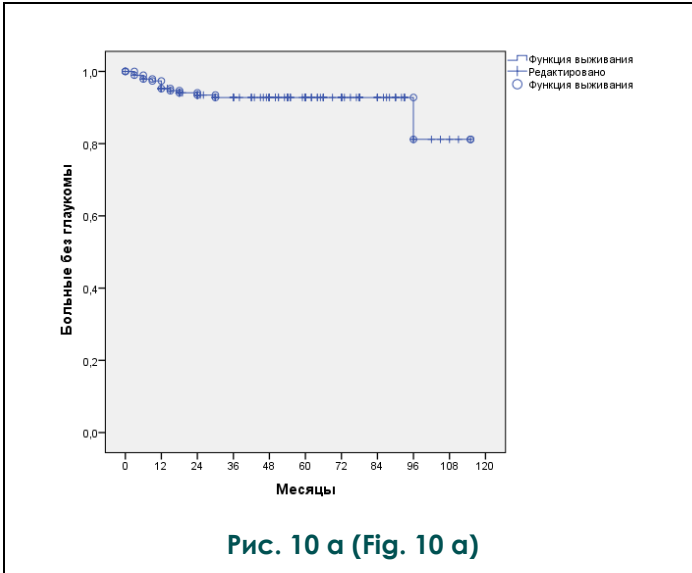


Рис. 10 а (Fig. 10 а)

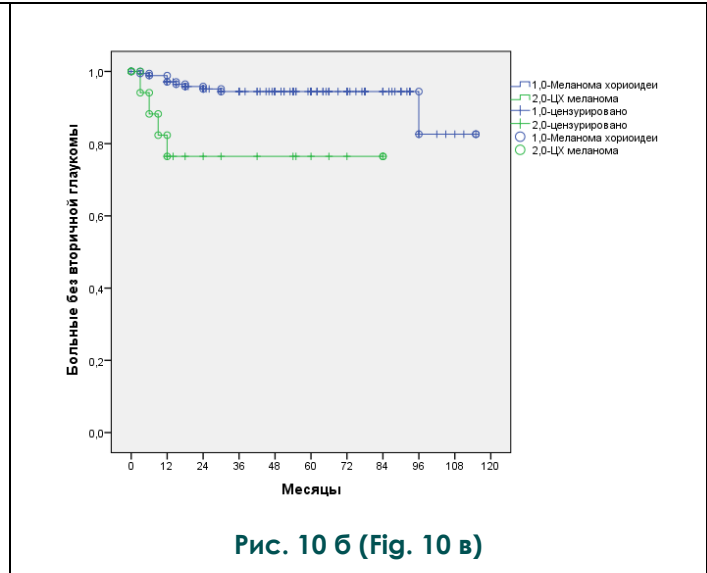


Рис. 10 б (Fig. 10 в)

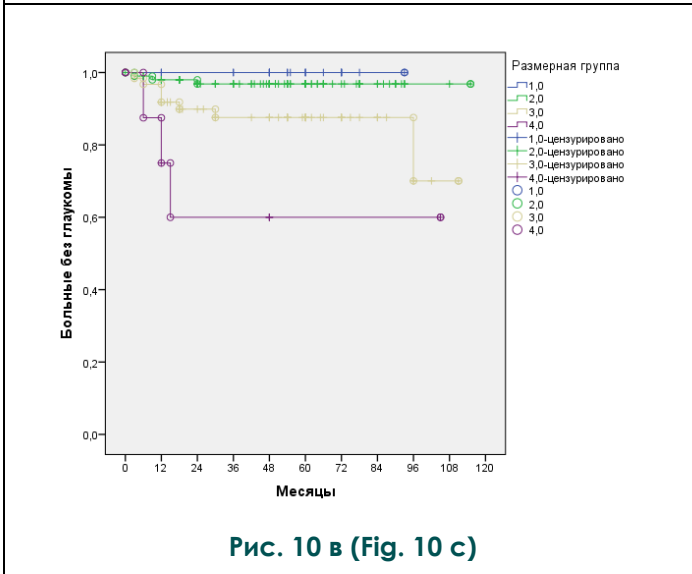


Рис. 10 в (Fig. 10 с)

Рис. 10. Диаграммы.
 Вероятность развития вторичной глаукомы после брахитерапии (метод оценок Каплана-Мейера, лог-ранк тест): а - общая; б - в зависимости от локализации опухоли (1 - хориоидальная, 2 - цилиохориоидальная); в - в зависимости от размерной группы опухоли (1 - 4).

Fig. 10. Diagrams.
 The probability of developing secondary glaucoma after brachytherapy (Kaplan-Meier estimates method, log-rank test): а - general; б - depending on the location of the tumor (1 - choroidal, 2 - ciliochoroidal); с - depending on the size group of the tumor (1 - 4).

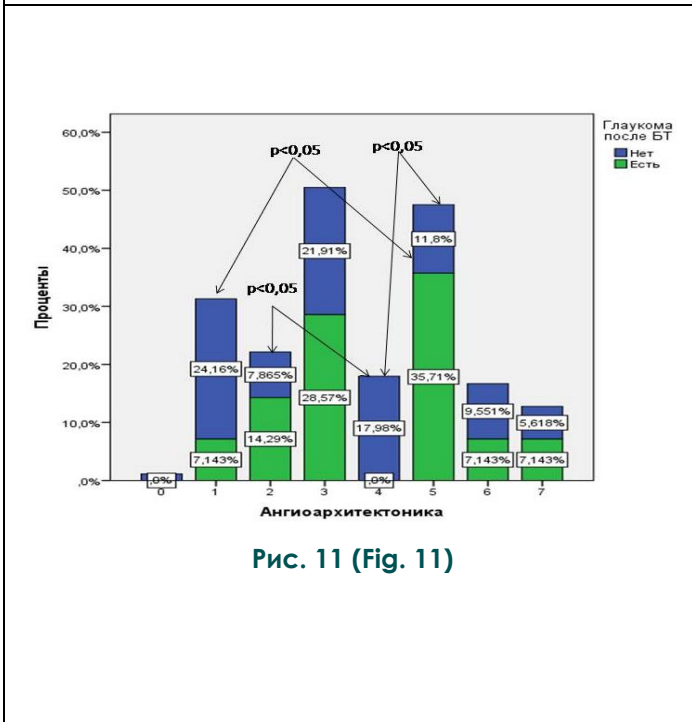


Рис. 11 (Fig. 11)

Рис. 11. Диаграмма.
 Частота вторичной глаукомы после брахитерапии у больных увеальной меланомой с различными вариантами ангиоархитектоники: 0 - аваскулярные, 1 - центральная часть опухоли, 2 - ближе к верхушке, 3 - периферический отдел (край) опухоли, 4 - равномерное распределение сосудов по всей толщине опухоли, 5 - основание и центральная часть опухоли, 6 - центральная часть и периферический отдел опухоли, 7 - основание опухоли.

Fig. 11. Diagram.
 The frequency of secondary glaucoma after brachytherapy in patients with uveal melanoma with various variants of angioarchitectonics: 0 - avascular, 1 - central part of the tumor, 2 - closer to the tip, 3 - peripheral region of the tumor, 4 - uniform distribution of vessels throughout the thickness of the tumor, 5 - the base and the central part of the tumor, 6 - the central part and the peripheral part of the tumor, 7 - the base of the tumor.



Рис. 12 (Fig. 12)

Рис. 12. Фотография.

Биомикроскопическая картина больного с некрозом склеры после брахитерапии цилиохориоидальной меланомы. Определяется сквозной дефект склеры.

Fig. 12. Photo.

Biomicroscopic picture of a patient with scleral necrosis after brachytherapy of a ciliochoroidal melanoma. A through sclera defect is determined.

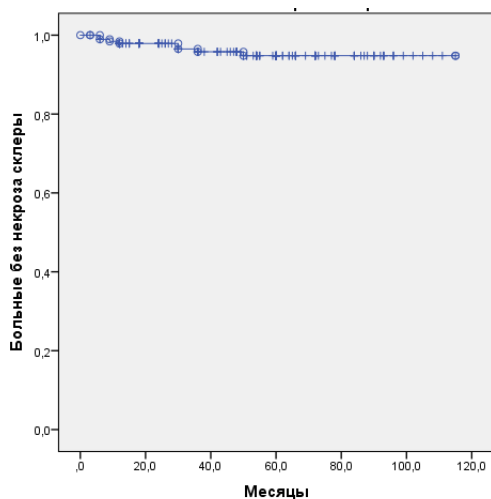


Рис. 13 а (Fig. 13 а)

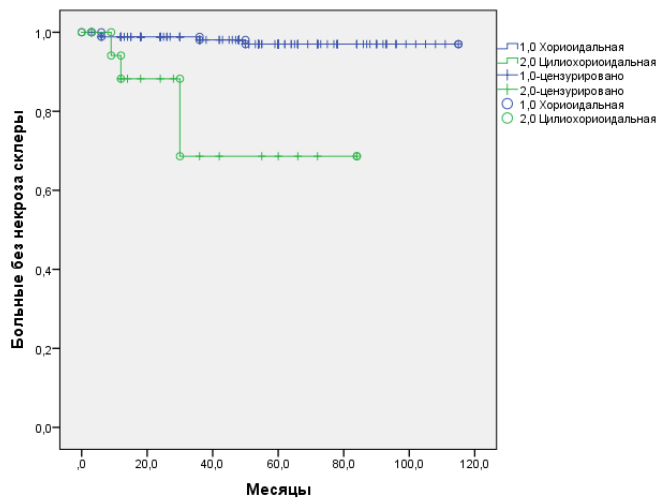


Рис. 13 б (Fig. 13 в)

Рис. 13. Диаграммы.

Вероятность развития некроза склеры после брахитерапии (метод оценок Каплана-Мейера, лог-ранк тест): а - общая; б - в зависимости от локализации опухоли (1 – хориоидальная, 2 - цилиохориоидальная).

Fig. 13. Diagrams.

The probability of developing scleral necrosis after brachytherapy (Kaplan-Meier estimates method, log-rank test): а - general; б - depending on the location of the tumor (1 - choroidal, 2 - ciliochoroidal).

размеры опухоли ($h 5,4 \pm 1,9$ мм), полной резорбции после брахитерапии (как монотерапии) удалось достичь у 86 больных (44,8%).

В тоже время, облучение увеальной меланомы сопровождается развитием ряда локальных лучевых осложнений. Лучевые осложнения, имеющиеся место после брахитерапии, отчасти являются ожидаемыми и представляют собой естественный исход (либо процесс) облучения опухоли и окружающих ее тканей глаза. В связи с этим терминологически наиболее правильным следовало бы указывать их как «постлучевые эффекты» или «побочные эффекты». Частота, характер и степень выраженности «осложнений» после брахитерапии увеальной меланомы по данным различных исследований варьирует в широких пределах, что зависит как от используемого радиоактивного источника в офтальмоаппликаторе (ОА) (^{125}I , ^{103}Pd , ^{90}Sr , ^{106}Ru , ^{198}Au и др.), так и от размеров опухоли и планируемой апиальной дозы излучения. В связи с этим сравнение литературных данных по частоте и характеру лучевых осложнений после брахитерапии увеальной меланомы носит некоторый условный характер. В настоящей работе проводится определение лучевых осложнений после БТ с применением $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ ОА (β -облучения).

Гемофтальм является одним из серьезных осложнений брахитерапии и усугубляет течение опухолевого процесса, приводя к снижению визуальных функций глаза вплоть до полного исчезновения зрения с одной стороны и затруднению визуального локального контроля опухоли – с другой. В основе механизма гемофтальма лежит лучевая васкулопатия, которая приводит к увеличению проницаемости как собственных сосудов опухоли, так и сосудов сетчатки и хориоидеи с последующим выходом форменных элементов крови в межклеточное пространство [9]. Частота гемофтальма после брахитерапии по данным различных авторов варьирует от 3 до 36% [9, 10]. Наиболее частое развитие гемофтальма в ранние сроки после брахитерапии (более чем $\frac{1}{2}$ случаев) подтверждает роль васкулопатии, наиболее выраженную в период острой лучевой реакции (первые 2-3 месяца после БТ), что и наблюдалось в нашем исследовании. Безусловным фактором, повышающим риск гемофтальма, является большой размер опухоли (а именно ее проминенция) и, соответственно, большие дозы ионизирующего излучения при БТ. Наиболее частое развитие гемофтальма у лиц с грибовидной формой опухоли является известным, что также подтверждается нашим исследованием и объясняется усугублением циркуляторных нарушений (явлений стаза), имеющих место в области верхушки («шапочке») грибовидной меланомы после брахитерапии. Интересным оказался тот факт, что ге-

мофтальм, будучи гемодинамическим осложнением, не зависел от степени васкуляризации самой опухоли и одинаково часто наблюдался при гипо- и гипervasкулярных меланомам, составив 19,8% и 20,2% соответственно. В то же время, различия по ангиоархитектонике у больных с и без гемофтальма, скорее всего, сопряжены с грибовидной формой, при которой и наиболее часто встречается эхографическая детекция «крупных» сосудов в области основания и перешейка опухоли. Другая важная особенность, которая заслуживает внимания – это ассоциация гемофтальма со степенью резорбции опухоли после брахитерапии. Наибольшая корреляция гемофтальма с неполной регрессией опухоли и продолженным ростом, позволяет рассматривать гемофтальм не только как фактор, являющийся причиной снижения зрения больного и ухудшающий визуальный контроль опухоли, но и прогностическим критерием в отношении опухолевой регрессии после брахитерапии.

Оптическая нейропатия считается наиболее частым осложнением лучевой терапии увеальной меланомы, которая является неизбежным результатом радиооблучения зрительного нерва (ЗН) и диска зрительного нерва (ДЗН), попадающих в зону облучения. Она приводит к постепенному безболезненному снижению зрения больных увеальной меланомой вплоть до полного исчезновения. В генезе лучевой нейропатии рассматривают два ключевых механизма: 1) первичную гибель волокон зрительного нерва под действием ионизирующего излучения, 2) радиоабляцию задних коротких цилиарных артерий, которые являются источником кровоснабжения ДЗН, с последующей ишемией ДЗН и вторичной гибелью волокон зрительного нерва [16]. В более поздние сроки после брахитерапии в генезе лучевой нейропатии следует рассматривать также и токсическое воздействие продуктов лизиса облученной опухоли на структуры глаза, в том числе на диск зрительного нерва и сетчатку. Наличие лучевых изменений зрительного нерва осуществляли по данным клинической картины (при условии прозрачных оптических сред глаза) (рис. 5). Клиническая симптоматика включает отек диска зрительного нерва, кровоизлияния, сужение сосудов сетчатки, монотонность ДЗН, побледнение с постепенным переходом в постлучевую атрофию. Вполне очевидно, что лучевая оптическая нейропатия чаще всего определялась у больных с юкста- и парапапиллярной локализацией опухоли, что обусловлено контактом радиоактивного офтальмоаппликатора (ОА) со зрительным нервом (либо минимальной дистанцией между ними) в процессе брахитерапии и, соответственно, большим распределением суммарной дозы ионизирующего излучения на зону ДЗН [10,

12, 17]. Именно этим и объясняется более частое определение оптической нейропатии при меланоме хориоидеи, чем при цилиохориодальной меланоме (80,9% против 52,9%).

Весьма интересным оказались результаты, касающиеся частоты лучевой нейропатии у больных с различной эффективностью брахитерапии. Большой удельный вес больных с полной резорбцией опухоли после брахитерапии, скорее всего, сопряжен с облитерацией как задних цилиарных артерий, формирующих непосредственно хориоидею, так и центральной артерии сетчатки (ЦАС) и ее ветвей. Учитывая тот факт, что ЦАС играет не последнюю роль в кровоснабжении увеальной меланомы, следует ожидать, что снижение гемодинамики в ЦАС и ее ветвях в результате радиооблучения глаза неизбежно приведет к нарушению кровоснабжения и в увеальной меланоме, потенцируя, таким образом, прямое лучевое воздействие на опухолевые клетки. В связи с этим, лучевую нейропатию следует рассматривать как один из признаков эффективности локального облучения опухоли. Учитывая этот факт, применение различных медикаментов, улучшающих трофику сетчатки и зрительного нерва, а также проведение лазерной коагуляции сетчатки с аналогичной целью, является неприемлемым.

Вторичная глаукома, имеющая место после брахитерапии, сопровождается болевым синдромом и резко ухудшает течение опухолевого процесса после БТ. Механизм развития вторичной глаукомы сложный и остается до конца не изученным. Основным в схеме развития вторичной глаукомы рассматривается развитие ишемии оболочек глаза в результате облучения и лучевое асептическое воспаление [18, 19]. Литературные данные демонстрируют, что частота вторичной глаукомы составляет от 1,1% до 60% [10, 11]. Вторичная глаукома, как и другие осложнения, чаще наблюдались у лиц с большими размерами опухоли и, соответственно, большими значениями суммарной поверхностной дозы ионизирующего излучения. Мы также выявили, что продолженный рост после брахитерапии чаще коррелировал с вторичной глаукомой. Таким образом, контроль уровня внутриглазного давления, как в ранние, так и в поздние сроки после брахитерапии является обязательным для локального контроля опухолевого процесса и сохранения глаза больного.

Некроз склеры – одно из наиболее редких лучевых осложнений лечения внутриглазных опухолей, что обусловлено высокой толерантностью склеры (коллагена склеры) к радиооблучению [8, 10, 19, 20, 22]. Частота его по данным различных авторов варьирует от 0% до 33% [22, 24, 25, 26, 27, 28]. В то же время, некроз склеры считается одним из грозных осложнений в силу высокого риска перфорации глаза (сквоз-

ной некроз склеры) в проекции локализации опухоли и выхода остаточной опухоли на поверхность глаза [20, 29, 30]. В патогенезе развития лучевого некроза склеры рассматривают два основных механизма: 1) прямое воздействие ионизирующего излучения на склеру, 2) непрямое воздействие, обусловленное цитотоксическим эффектом некротических масс увеальной меланомы, локальным ишемическим воспалением при временном пересечении мышцы, скрытыми аутоиммунными воспалительными процессами [22, 23, 24, 29, 30]. Преваляирование частоты лучевых некрозов у больных с ЦХ локализацией опухоли (рис. 13 б) можно объяснить следующим. Во-первых, известно, что толщина склеры у взрослого человека в области заднего полюса глаза составляет около 1 мм, которая постепенно уменьшается в области экватора и преэкваториальной зоне, где она составляет 0,3-0,5 мм (наиболее тонкая в области прикрепления сухожилия экстраокулярных мышц к глазу), в связи с чем, и вероятность склеромалиции в этой зоне значительно выше. Во-вторых, необходимо отметить особенности регенерации склеры после лучевой терапии внутриглазных опухолей. После брахитерапии в склере возникают тяжелые патоморфологические изменения, однако спустя 5-8 месяцев начинаются восстановительные пролиферативные процессы, которые к 1,5-2 годам заканчиваются формированием рубца. Более активно этот процесс протекает в эписклере. В процесс рубцевания часто вовлекаются окружающие склеру мышцы или орбитальная клетчатка, за счет чего толщина склеры в заднем отделе увеличивается в 1,5-2 раза. Формирование толстого постлучевого рубца является естественным каркасом стенки глаза [31]. В-третьих, следует также отметить, что при ЦХ увеальной меланоме брахитерапия нередко проводится с временным пересечением одной из экстраокулярных мышц, что, соответственно, сопровождается пересечением мышечных артерий. Последние покидают прямые мышцы в области сухожилия в виде передних цилиарных артерий и, делясь, образуют двухэтажную краевую петлистую сеть, которая осуществляет кровоснабжение ряда структур глаза, в том числе эписклеры и склеры. Нельзя исключить, что временное пересечение мышцы (с последующей облитерацией соответствующей мышечной артерии) может влиять на регенеративные способности эписклеры в данном сегменте при локальном облучении глаза. В-четвертых, известно, что опухоли данной локализации имеют более агрессивный характер роста, что, вероятней всего, обусловлено особенностями васкуляризации хориоидеи и цилиарного тела. В-пятых, опухоли цилиохориодальной локализации, как правило, имеют большие размеры (т.к. распо-

ложены в так называемой «немой» зоне и длительное время не демонстрируют клинической симптоматики), для их разрушения требуются высокие дозы бета-облучения, в связи чем и возрастает риск склеромаляций [7, 20]. Немаловажное значение в риске развития склеромаляции имеет и повышение внутриглазного давления в послеоперационном периоде, которое также чаще всего имеет место при увеальной меланоме цилиохориоидальной локализации в виду развития лучевого циклита [7, 23]. Имеются данные, что риск некроза склеры может быть связан и с неадекватно наложенными конъюнктивальными швами над облученной склерой [7]. Кроме того, имеются данные о неоднородности склеры в различных ее отделах, которые также могут иметь значение в частоте лучевых некрозов в разных ее отделах [32]. Нами также показано, что вероятность лучевого некроза была выше у больных более молодого возраста. Данный факт, скорее всего, свидетельствует о более активном лучевом воспалении в склере у лиц более молодого возраста и позволяет их рассматривать как группу высокого риска. При большой площади облучения репарация в центральной зоне не успевает происходить и развивается локальный некроз, размер которого всегда меньше, чем диаметр используемого офтальмоаппликатора. Вероятно, репарация склеры идет от периферии лучевого «дефекта» к центру. В пользу последней может свидетельствовать частое выявление склеромаляций в центральной части облученной зоны.

В целом, частота лучевых осложнений в нашем исследовании оказалась не низкой, что обусловлено размерами опухоли: у 70 больных (36,5%) проминенция увеальной меланомы составила более 6,0 мм (III и IV метрические группы), и проведение брахитерапии с использованием $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ ОА являлось попыткой сохранения глаза больного.

Заключение.

Таким образом, резюмируя все выше из-

ложенное, позволим себе заключить, что большинство лучевых осложнений (побочных эффектов) после брахитерапии увеальной меланомы сопряжены с большими размерами опухоли и, соответственно, высокими суммарными поверхностными дозами ионизирующего излучения. Вторичными факторами, влияющими на риск развития осложнений, являются локализация опухоли, ее эхографическая форма. При этом роль структуры опухоли, ее васкуляризации, гемодинамических характеристик кровотока в собственных сосудах опухоли оказалась минимальной даже при гемодинамически обусловленных осложнениях. В то же время характер и степень выраженности осложнений коррелировали с течением опухолевого процесса и степенью регрессии увеальной меланомы после брахитерапии. Понимание механизмов развития лучевых осложнений, их ассоциацию с эффективностью локального разрушения опухоли, а также прогнозирование вероятности их развития в зависимости от клинических особенностей опухоли позволит своевременно планировать лечебные и профилактические мероприятия, направленные на резорбцию опухоли и сохранение глаза больного. Это является чрезвычайно важным как в понимании роли лучевых осложнений в процессе динамического наблюдения за больными, так и для планирования дальнейшего адекватного персонифицированного подхода к ведению больных увеальной меланомой. Соблюдение строгих показаний к проведению брахитерапии УМ с использованием $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ ОА, в свою очередь, позволит снизить вероятность развития и тяжесть лучевых осложнений.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы:

1. Бровкина А.Ф., Зарубей Г.Д. Об эффективности брахитерапии при увеальных меланомх. *Офтальмологический журнал*. 1993; 1: 1-4.
2. Бровкина А.Ф. Органосохранное лечение внутриглазных опухолей (тенденции развития). *Вестник Офтальмологии*. 2004; 1: 22-25.
3. Bergman L., Nilsson B., Lundell G., Lundell M., Seregard S. Ruthenium brachytherapy for uveal melanoma, 1979-2003: survival and functional outcomes in Swedish population. *Ophthalmology*. 2005; 112 (5): 834-840.
4. Damato B., Patel I., Campbell I.R., Mayles H.M., Errington R.D. Local tumor control after ^{106}Ru brachytherapy of choroidal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 63 (2): 385-391.
5. Finger P.T., Chin K.J., Duvall G. Palladium-103 ophthalmic plaque radiation therapy for choroidal melanoma: 400 treated patients. *Ophthalmology*. 2009; 116 (4): 790-796.
6. Tarmann L., Wackernagel W., Avian A., Mayer C., Schneider M., Langmann G. Ruthenium-106 plaque brachytherapy for uveal melanoma. *British Journal of Ophthalmology*. 2015; 99 (12): 1644-1649.
7. Groenewald C., Konstantinidis L., Damato B. Effects of radiotherapy on uveal melanomas and adjacent tissues. *Eye*. 2013; 27: 163 – 171.
8. Бровкина А.Ф., Стояхина А.С., Чесалин И.П. Брахитерапия меланом хориоидеи и вторичная энуклеация. *Офтальмологические ведомости*. 2014; 7 (2): 69 – 77.
9. Бровкина А.Ф., Хиониди Я.Н. Гемофтальм: осложнение брахитерапии меланом хориоидеи и причины его возникно-

вения. Сб. науч. трудов. Российский общенациональный офтальмологический форум. 2009; 2: 15-18.

10. Puusaari I., Damato B., Kivela T. Ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanomas. *Ophthalmology*. 2004; 111 (9): 1768-1777.

11. Puusaari I., Heikkonen J., Kivela T. Effect of radiation dose on ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanoma: empirical data and simulation of collimating plaques. *Invest Ophthalmol. Vis Sci*. 2004; 45 (10): 3425-3434.

12. Summanen P., Immonen T., Kivela T., Tommila P., Heikkonen J., Tarkkanen A., Radiation related complications after ruthenium plaque radiotherapy of uveal melanoma. *British Journal of Ophthalmology*. 1996; 80: 732-739.

13. Damato B., Singh A. *Clinical Ophthalmic Oncology. Uveal tumors*, Second edition. Springer. 2014, 383 p.

14. Wen J.C., Oliver S.C., McCannel T.A. Ocular complications following I-125 brachytherapy for choroidal melanoma. *Eye (Lond)*. 2009; 23 (6): 1254-1268.

15. Finger P.T. Tumor location affects the incidence of cataract and retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *British Journal of Ophthalmology*. 2000;84(9): 1068-1070.

16. Danesh-Meyer H.V. Radiation-induced optic neuropathy. *J. Clin Neurosci* 2008; 15:95-100.

17. Krema H., Heydarian M., Beiki-Ardakani A., Weisbrod D., Xu W, Simpson ER, Sahgal A. A comparison between ¹²⁵Iodine brachytherapy and stereotactic radiotherapy in the management of juxtapapillary choroidal melanoma. *British Journal of Ophthalmology*. 2013 Mar;97(3):327-32.

18. Detorakis E.T., Engstrom Jr RE, Wallace R., Straatsma B.R. Iris and anterior chamber angle neovascularization after iodine 125 brachytherapy for uveal melanoma. *Ophthalmology*. 2005;112(3):505-510.

19. Бровкина А.Ф., Хиониди Я.Н. Механизм развития вторичной глаукомы после локального разрушения увеальных меланом. *Глаукома*. М., 2010, №1. С. 52-55.

20. Kaliki S., Shields C.L., Rojanaporn D., Badal J., Devisetty L., Emrich J., et al. Scleral necrosis after plaque radiotherapy of uveal melanoma: a case-control study. *Ophthalmology*. 2013;120:1004-1011.

21. Саакян С.В., Амирян А.Г., Вальский В.В., Миронова И.С., Иомдина Е.Н., Маркосян Г.А. Некроз склеры после брахитерапии увеальной меланомы и методы его устранения.

Российский офтальмологический журнал. 2017, №1. С.43-48.

22. Radin P.P., Lumbroso-Le Rouic L., Levy-Gabriel C., et al. Scleral necrosis after radiation therapy for uveal melanomas: report of 23 cases. *Graefe's Archive for Clin. and Exper. Ophthalmol*. 2008; 246(12): 1731-6.

23. Correa Z., Augsburg J.J., Freire J., Eagle R.C. Early-onset sclera necrosis after iodine I 125 plaque radiotherapy for ciliochoroidal melanoma. *Archive of Ophthalmology*. 1999. 117:259-261.

24. Gündüz K., Shields C.L., Shields J.A., et al. Plaque radiotherapy of uveal melanoma with predominant ciliary body involvement. *Archive of Ophthalmology*. 1999; 117:170-177.

25. Chaudhry I.A., Liu M., Shamsi F.A., et al. Corneoscleral necrosis after episcleral Au-198 brachytherapy of uveal melanoma. *Retina*. 2009; 29(1): 73-9.

26. Petrovich Z., McDonnell J.M., Palmer D., et al. Histopathologic changes following irradiation for uveal tract melanoma. *American Journal of Clinical Oncology*. 1994;17:298-306.

27. 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.

28. Бровкина А.Ф., Нечестюк С.Ю., Хиониди Я.Н. Постлучевые изменения склеры после брахитерапии увеальных меланом. *Офтальмологические ведомости*. 2011;4(3); 78 -82.

29. 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 -25.

30. Амирян А.Г., Саакян С.В., Вальский В.В. Экстрабульбарный рост после органосохраняющего лечения увеальной меланомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2011; 4(3): 15 - 19.

31. Каплина А.В. О восстановительных способностях склеры после лучевой терапии. Диагностика и лечение внутриглазных опухолей. Сборник научных трудов международного симпозиума по офтальмоонкологии. Москва, 1986. 104-7.

32. Иомдина Е.Н., Бауэр С.М., Котляр К.Е. Биомеханика глаза: теоретические аспекты и клинические приложения. Москва: Реал Тайм; 2015.

References:

1. Brovkina A.F., Zarubej G.D. Ob ehffektivnosti brahiterapii pri uveal'nyh melanomah. *Oftal'mologicheskij zhurnal*. 1993, №1. S. 1-4.

2. Brovkina A.F. Organosohrannoe lechenie vnutriglaznyh opuholej (tendencii razvitiya). *Vestnik Oftal'mologii*. 2004, №1. S. 22-25.

3. Bergman L., Nilsson B., Lundell G., Lundell M., Seregard S. Ruthenium brachytherapy for uveal melanoma, 1979-2003: survival and functional outcomes in Swedish population. *Ophthalmology*. 2005;112(5): 834-840.

4. Damato B., Patel I., Campbell I.R., Mayles H.M., Errington R.D. Local tumor control after ¹⁰⁶Ru brachytherapy of choroidal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(2):385-391.

5. Finger P.T., Chin K.J., Duvall G. Palladium-103 ophthalmic plaque radiation therapy for choroidal melanoma: 400 treated

patients. *Ophthalmology*. 2009;116(4):790-796.

6. Tarmann L., Wackernagel W., Avian A., Mayer C., Schneider M., Langmann G. Ruthenium-106 plaque brachytherapy for uveal melanoma. *British Journal of Ophthalmology*. 2015;99(12):1644-1649.

7. Groenewald C., Konstantinidis L., Damato B. Effects of radiotherapy on uveal melanomas and adjacent tissues. *Eye*. 2013; 27: 163 - 171.

8. Brovkina A.F., Stoyuhina A.S., Chesalin I.P. Brahiterapiya melanom horioidei i vtorichnaya eh nukleaciya. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2014; 7(2): 69 - 77.

9. Brovkina A.F., Хиониди Я.Н. Геморрагия: осложнение брахитерапии меланом хориоидеи и причины его возникновения. Сб. науч. трудов. Российский общенациональный офтальмологический форум. - М., 2009. Том 2. С. 15-18.

10. Puusaari I., Damato B., Kivela T. Ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanomas. *Ophthalmology*. 2004. Vol. 111 (9): 1768-1777.
11. Puusaari I., Heikkonen J., Kivela T. Effect of radiation dose on ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanoma: empirical data and simulation of collimating plaques. *Invest Ophthalmol. Vis Sci*. 2004; 45(10):3425-3434.
12. Summanen P., Immonen T., Kivela T., Tommila P., Heikkonen J., Tarkkanen A., Radiation related complications after ruthenium plaque radiotherapy of uveal melanoma. *British Journal of Ophthalmology*. 1996;80: 732-739.
13. Damato B., Singh A. *Clinical Ophthalmic Oncology. Uveal tumors*, Second edition. Springer. 2014, 383p.
14. Wen J.C., Oliver S.C., McCannel T.A. Ocular complications following I-125 brachytherapy for choroidal melanoma. *Eye (Lond)*. 2009;23(6):1254-1268.
15. Finger P.T. Tumor location affects the incidence of cataract and retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *British Journal of Ophthalmology*. 2000;84(9): 1068-1070.
16. Danesh-Meyer H.V. Radiation-induced optic neuropathy. *J. Clin Neurosci* 2008; 15:95-100.
17. Krema H. Heydarian M, Beiki-Ardakani A, Weisbrod D, Xu W, Simpson ER, Sahgal A. A comparison between ¹²⁵Iodine brachytherapy and stereotactic radiotherapy in the management of juxtapapillary choroidal melanoma. *British Journal of Ophthalmology*. 2013 Mar;97(3):327-32.
18. Detorakis E.T., Engstrom JrRE, Wallace R., Straatsma B.R. Iris and anterior chamber angle neovascularization after iodine 125 brachytherapy for uveal melanoma. *Ophthalmology*. 2005;112(3):505-510.
19. Brovkina A.F., Hionidi YA.N. Mekhanizm razvitiya vtovichnoj glaukomy posle lokal'nogo razrusheniya uveal'nyh melanom. *Glaukoma. M.*, 2010, №1. S. 52-55.
20. Kaliki S., Shields C.L., Rojanaporn D, Badal J., Devisetty L., Emrich J., et al. Scleral necrosis after plaque radiotherapy of uveal melanoma: a case-control study. *Ophthalmology*. 2013;120:1004-1011.
21. Saakyan S.V., Amiryany A.G., Val'skij V.V., Mironova I.S., Iomdina E.N., Markosyan G.A. Nekroz sklery posle brahiterapii uveal'noj melanomy i metody ego ustraneniya. *Rossijskij oftal'mologicheskij zhurnal*. 2017, №1. S.43-48.
22. Radin P.P., Lumbroso-Le Rouic L., Levy-Gabriel C., et al. Scleral necrosis after radiation therapy for uveal melanomas: report of 23 cases. *Graefe's Archive for Clin. and Exper. Ophthalmol*. 2008; 246(12): 1731-6.
23. Correa Z., Augsburg J.J., Freire J., Eagle R.C. Early-onset sclera necrosis after iodine I 125 plaque radiotherapy for cilio-choroidal melanoma. *Archive of Ophthalmology*. 1999. 117:259-261.
24. Gündüz K., Shields C.L., Shields J.A., et al. Plaque radiotherapy of uveal melanoma with predominant ciliary body involvement. *Archive of Ophthalmology*. 1999; 117:170-177.
25. Chaudhry I.A., Liu M., Shamsi F.A., et al. Corneoscleral necrosis after episcleral Au-198 brachytherapy of uveal melanoma. *Retina*. 2009; 29(1): 73-9.
26. Petrovich Z., McDonnel J.M., Palmer D., et al. Histopathologic changes following irradiation for uveal tract melanoma. *American Journal of Clinical Oncology*. 1994;17:298-306.
27. 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.
28. Brovkina A.F., Nechestyuk S.YU., Hionidi YA.N. Postlu-chevye izmeneniya sklery posle brahiterapii uveal'nyh melanom. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2011;4(3); 78 -82.
29. Neroev V.V., Saakyan S.V., Amiryany A.G., Val'skij V.V. Faktory riska ehkstrabul'barnogo rosta posle lokal'nogo lecheniya uveal'noj melanomy. *Vestnik oftal'mologii*. 2011; 2: 21 -25.
30. Amiryany A.G., Saakyan S.V., Val'skij V.V. EHkstrabul'barnyj rost posle organosohranyayushchego lecheniya uveal'noj melanomy. *Rossijskij oftal'mologicheskij zhurnal*. 2011; 4(3): 15 - 19.
31. Kaplina A.V. O vosstanovitel'nyh sposobnostyah sklery posle luchevoj terapii. Diagnostika i lechenie vnutriglaznyh opuholej. *Sbornik nauchnyh trudov mezhdunarodnogo simpoziuma po oftal'moonkologii*. Moskva, 1986. 104-7.
32. Iomdina E.N., Bauehr S.M., Kotlyar K.E. Biomekhanika glaza: teoreticheskie aspekty i klinicheskie prilozheniya. *Moskva: Real Tajm*; 2015.