

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬШИХ МЕЛАНОМ ХОРИОИДЕИ МЕТОДОМ БРАХИТЕРАПИИ С РУТЕНИЕМ-106 И ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Яровой А.А.<sup>1</sup>, Горшков И.М.<sup>1</sup>, Демидов Л.В.<sup>2</sup>, Коробов Е.Н.<sup>1</sup>, Яровая В.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ, Москва, e-mail: fgau@mntk.ru;

<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, e-mail: info@ronc.ru

Цель исследования - оценить эффективность лечения больших меланом хориоидеи (МХ) методом брахитерапии (БТ) с рутением-106 и эндовитреальной хирургии. В исследование включено 59 пациентов (59 глаз) с МХ высотой опухоли более 6 мм и максимальным диаметром основания (МДО) опухоли не более 16,5 мм. Средняя высота МХ до БТ составила  $7,5 \pm 1,2$  мм, средний МДО составил  $12,0 \pm 2,3$  мм. Из 59 больных 31 (53%) пациенту после БТ проведено эндовитреальное вмешательство (ЭВ) с эндорезекцией (ЭР) остаточной опухоли (группа БТ+ЭР), а остальным 28 (47%) пациентам после БТ проведено ЭВ без удаления остаточной опухоли (группа БТ+ЭВ). Средний срок наблюдения пациентов составил –  $55,9 \pm 33,0$  мес. Продолженный рост опухоли после БТ наблюдали в 9 (15%) случаях. Вторичная энуклеация глаза выполнена у 2 (3%) пациентов. Развитие метастазов МХ имело место в двух случаях - 3%. Отрицательные результаты предложенного метода лечения больших МХ имели место в 5 случаях: в одном – развилась субатрофия глаза вследствие тотальной тракционной отслойки сетчатки, в двух – выполнена энуклеация по поводу субатрофии глаза без признаков активной МХ, в двух - отмечены отдаленные метастазы.

Ключевые слова: увеальная меланома, меланома хориоидеи, брахитерапия, эндовитреальное вмешательство, эндорезекция, глаз сохраняющее лечение.

## TREATMENT OF LARGE CHOROIDAL MELANOMA BY THE BRACHYTHERAPY WITH RUTHENIUM-106 AND VITREORETINAL SURGERY

Yarovoy A.A.<sup>1</sup>, Gorshkov I.M.<sup>1</sup>, Demidov L.V.<sup>2</sup>, Korobov E.N.<sup>1</sup>, Yarovaya V.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FGAU "NMIC "MNTK "Eye Microsurgery" named acad. S.N. Fedorov", Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, e-mail: fgau@mntk.ru;

<sup>2</sup>FGBU "NMIC oncology named N.N. Blohin, Ministry of Health of Russia, Moscow, e-mail: info@ronc.ru

The aim of the study is to evaluate the effectiveness of the treatment of large choroidal melanomas (CM) using the brachytherapy (BT) with ruthenium-106 and endovitreals surgery. The study included 59 patients (59 eyes) with CM height of a tumor more than 6 mm and a maximal base diameter (MBD) of a tumor no more than 16.5 mm. The average height of CM before BT was  $7.5 \pm 1.2$  mm, the average MBD was  $12.0 \pm 2.3$  mm. Out of 59 patients, 31 (53%) patients after BT received endovitreals intervention (EI) with endoresection (ER) of the residual tumor (group BT + ER), and the remaining 28 (47%) patients after BT underwent EI without removal of the residual tumor (group BT + EI). The mean follow-up was  $55.9 \pm 33.0$  months. Continued tumor growth after BT was observed in 9 (15%) cases. Secondary enucleation of the eye was performed in 2 (3%) patients. The development of metastases CM occurred in two cases - 3%. Negative results of the proposed method of treating large CM occurred in 5 cases: in one, the subatrophy of the eye developed as a result of total traction retinal detachment, in two - enucleation was performed for the subatrophy of the eye without signs of active MX, in two - distant metastases were noted.

Keywords: uveal melanoma, choroidal melanoma, brachytherapy, endovascular intervention, endoresection, eye preserving treatment.

Меланома хориоидеи (МХ) – злокачественная внутриглазная опухоль собственно сосудистой оболочки глаза меланоцитарного происхождения. МХ характеризуется прогрессирующим течением с чрезвычайно серьезным прогнозом в плане сохранения жизни больного, риском потери глаза как органа и зрения. Заболеваемость МХ в мире насчитывает в последнее время 1-8 случаев на 1 млн населения в год [1; 2]. В последнее время наблюдается тенденция в плане «омоложения» опухоли, так как все чаще

встречаются случаи поражения лиц трудоспособного возраста и подростков [3]. Все выше перечисленное определяет социальную значимость данного заболевания.

Существуют прогностически неблагоприятные факторы МХ в плане развития метастатической болезни. К клиническим факторам относят: пожилой возраст, мужской пол, большой диаметр основания опухоли, увеличение толщины опухоли, распространение опухоли на цилиарное тело, диффузная конфигурация опухоли, наличие глазного или окулодермального меланоцитоза, экстраокулярный рост опухоли. К цитогенетическим факторам относятся: моносомия 3 пары хромосом, трипликация или моносомия 8 пары хромосом, потеря короткого плеча 1 и 6 хромосомы [1].

Диагностика МХ не представляет особых трудностей. Наиболее сложной задачей является лечение МХ. Важным аспектом в лечении МХ является выбор наиболее подходящего метода, который определяется расположением, размерами, формой опухоли, степенью ее пигментации, функциональными показателями глаза и общим состоянием пациента. Современные методы лечения увеальной меланомы включают в себя лучевые, лазерные, хирургические подходы. Ввиду имеющейся тенденции сохранить не только жизнь пациенту, но и глаз как функционально активный орган, большое распространение на сегодняшний день получили органосохраняющие методы лечения МХ, среди которых превалируют лучевые методы. Наиболее известными из них являются брахитерапия (БТ) [2], стереотаксическое облучение [4], протонотерапия [5-7], которые в большей степени применяют при лечении опухолей средних размеров (высота опухоли до 6,0 мм). При лечении МХ больших размеров (высота опухоли более 6,0 мм) основным методом лечения, особенно по данным отечественных источников [8; 9], продолжает оставаться энуклеация глаза, которая является калечащей операцией и не предотвращает развитие метастазов [7]. Поэтому наиболее актуальным является выбор органосохраняющего метода лечения больших МХ, позволяющего сохранить глаз с наилучшими функциональными результатами без увеличения риска метастазирования МХ. В литературе имеются работы, где в качестве попытки сохранения глаза при лечении больших МХ используют методы наружного облучения, такие как ПТ и стереотаксическая радиохирургия [4; 6; 10]. Однако их применение часто приводит к выраженным постлучевым осложнениям, таким как неоваскулярная глаукома, гемофтальм, отслойка сетчатки, нейроретинопатия [7; 11; 12]. Также вышеуказанные методы наружного облучения МХ весьма дорогостоящие, что ограничивает их применение. В качестве альтернативы не только энуклеации, но и описанным выше методам лечения больших МХ может быть использована БТ с Ru-106 с последующим эндовитреальным вмешательством (ЭВ). При больших размерах опухоли увеличивается риск неполного облучения опухоли и количество постлучевых осложнений,

для борьбы с которыми в качестве альтернативы вторичной энуклеации и повторному облучению может быть выполнено ЭВ [13].

Цель исследования: оценить эффективность лечения больших МХ методом брахитерапии с рутением-106 и эндовитреальной хирургии.

**Материал и методы исследования.** В исследование включено 59 пациентов (59 глаз) с МХ высотой опухоли более 6 мм и диаметром основания опухоли не более 16,5 мм. Возраст больных составил от 31 до 88 лет, в среднем –  $55,5 \pm 11,4$  года. 66% пациентов были старше 50 лет. Мужчин было 26 (44%), женщин – 33 (56%). В 34 случаях (58%) поражен правый глаз, в 25 случаях (42%) – левый глаз.

Средняя высота МХ до БТ составила  $7,5 \pm 1,2$  мм, диапазон от 6,0 до 10,9 мм. Средний максимальный диаметр основания (МДО) опухоли составил  $12,0 \pm 2,3$  мм, диапазон от 7,0 до 16,2 мм. МХ локализовалась юкстапапиллярно у 19 пациентов (31%), парамакулярно и в макулярной области – у 27 (44%). Преэквадриально МХ локализовалась у 30 (51%), экваториально – у 29 (49%). По секторам глазного дна опухоль локализовалась следующим образом: верхненааружный – 21, нижненааружный – 23, нижневнутренний – 8 (13%), верхневнутренний – 7 (12%). Максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) до проведения БТ составляла от «движения руки» до 1,0. При этом МКОЗ от 1,0 до 0,5 включительно была у 25 (42%) пациентов, от 0,5 до 0,1 включительно – у 20 (34%) пациентов и ниже 0,1 – у 14 (24%) пациентов.

Все пациенты на момент лечения не имели признаков экстрасклерального роста опухоли и метастазов и были полностью проинформированы о состоянии глаза, а также о предстоящем лечении. Энуклеацию, как лечение, обсуждали со всеми пациентами. В качестве альтернативы удалению глаза в виде первичного органосохраняющего метода лечения МХ всем пациентам проведена БТ с Ru-106. Срок наблюдения пациентов после БТ составил от 21 до 191 мес., средний срок наблюдения –  $55,9 \pm 33,0$  мес. При этом 1 год и более наблюдались 59 человек, 3 года и более – 44; 5 лет и более – 20.

Средний срок наблюдения пациентов от БТ до ЭВ составил 25,1 мес., диапазон от 3 до 167 мес. В исследование включены пациенты со сроком наблюдения после ЭВ не менее 12 мес. Ни в одном случае признаков метастазирования на момент ЭВ выявлено не было.

Из 59 больных 31 (53%) пациенту после БТ проведено ЭВ с эндорезекцией (ЭР) остаточной опухоли (группа БТ+ЭР), а остальным 28 (47%) пациентам после БТ проведено ЭВ без удаления остаточной опухоли (группа БТ+ЭВ).

Хирургическая техника ЭВ после БТ МХ включала в себя субтотальную витрэктомию, введение перфторорганических соединений, эндолазеркоагуляцию и диатермокоагуляцию сетчатки, ЭР опухолевого очага, тампонаду витреальной полости

силиконовым маслом или газовой смесью. При эндовитреальном удалении остаточной опухоли использовали определенную технику, которая была описана нами ранее [14]. Некоторые этапы операции могли отличаться в каждом конкретном случае в зависимости от структуры опухоли, ее локализации, наличия или отсутствия зоны хориоретинальной атрофии вокруг опухолевого очага от ранее проведенной БТ, наличия и распространенности отслойки сетчатки, наличия и выраженности пролиферативного процесса. При наличии катаракты, затрудняющей проведение ЭВ первым этапом, проводили факоэмульсификацию катаракты с имплантацией ИОЛ. Если во время ЭВ при выполнении ЭР остаточной опухоли были выявлены признаки активности МХ (обильная васкуляризация стромы опухоли, продолженный рост опухоли за пределы хориоретинального рубца после БТ), необходимо было провести адьювантную БТ. В нашей когорте пациентов 11 (19%) больным при эндовитреальном удалении остаточной опухоли выполнена адьювантная БТ в проекции сформированной хирургической колобомы с дозой облучения на внутреннюю поверхность склеры не менее 150 Гр. Обязательным условием перед ЭВ было выполнение перитомии конъюнктивы и проведение осмотра склеральной поверхности и вортикозных вен в проекции основания опухоли на предмет экстрасклерального роста, признаков которого не было выявлено ни в одном случае.

Результаты исследования обрабатывали методом вариационной статистики с помощью программного обеспечения Statistica 10.0. Рассчитывали среднюю величину, стандартную ошибку, стандартное отклонение, t-критерий Стьюдента. Для сравнения качественных признаков между группами использовали критерий  $\chi^2$  и критерий Фишера. Оценку вероятности отрицательного исхода во времени проводили с использованием метода построения кривых выживаемости Каплана-Майера. Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

**Результаты исследования и их обсуждение.** ЭВ проводили в период развития поздних постлучевых осложнений БТ больших МХ. Основными показаниями для проведения витреоретинальной хирургии были: кровоизлияние в витреальную полость – 40 пациентов (68%), отслойка сетчатки – 40 (68%) пациентов. После ЭВ положительный результат в виде офтальмоскопического контроля за МХ получен у всех пациентов. У пациентов с отслойкой сетчатки положительный результат в виде анатомической адаптации сетчатки достигнут в 90% случаев. Различия между группами БТ+ЭВ и БТ+ЭР в достижении прилегания сетчатки по критерию  $\chi^2$  статистически не достоверны ( $p=0,667$ ). Показаниями для проведения ЭВ с удалением остаточной опухоли были продолженный рост, отсутствие или частичная регрессия опухоли менее чем на 50% после БТ у 31 (52%) больного. В указанных группах, несмотря на разный объем ЭВ, ни в одном случае не отмечено рецидива

МХ: ни в области ложа сформированной коллоидомы, ни дистантных. Также, по данным ультразвуковой, оптической биомикроскопии, не отмечено признаков распространения опухоли в склеральные каналы и за их пределы в подконъюнктивальное пространство. В группе БТ+ЭВ за средний срок наблюдения от БТ до ЭВ, равный 25,9 мес. (диапазон от 3 до 167 мес.), высота опухоли достоверно уменьшилась до  $2,6 \pm 1,1$  мм ( $p < 0,001$ ). В группе БТ+ЭР за средний срок наблюдения от БТ до ЭР, равный 24,5 мес. (диапазон от 6 до 138 мес.) высота опухоли уменьшилась до  $6,3 \pm 1,7$  мм ( $p < 0,001$ ). Высота МХ перед витреоретинальной операцией в группе БТ+ЭР достоверно выше, чем в группе БТ+ЭВ, в среднем на 3,7 мм ( $p < 0,001$ ). Уменьшение опухоли по высоте после ЭР в группе БТ+ЭР составило в среднем  $6,3 \pm 1,7$  мм ( $p < 0,001$ ). Степень регрессии опухоли в группе БТ+ЭВ после эндовитреальной хирургии составила в среднем  $0,4 \pm 0,8$  мм. Различия между группами по степени регрессии опухоли статистически достоверны ( $p < 0,001$ ). Положительный непосредственный местный результат в виде клинически полной эрадикации МХ получен у 59 из 59 пациентов (100%) в среднем с  $7,5 \pm 1,2$  до  $1,04 \pm 1,2$  мм ( $p < 0,001$ ).

Поздние осложнения непосредственно витреоретинальной хирургии отмечены у 24 пациентов (41%), из них у 11 больных группы БТ+ЭВ и у 13 – группы БТ+ЭР. Наиболее частыми осложнениями были отслойка сетчатки - 10 (17%) случаев, гемофтальм – 6 (10%), пролиферативная ретинопатия – 8 (15%), вторичная глаукома – 6 (10%) случаев. Статистически значимых различий между группами по количеству осложнений не выявлено ( $\chi^2 = 1,61$ ,  $p = 0,2$ ). Таким образом, ЭР МХ не увеличивала количества осложнений при ЭВ после ранее проведенной БТ. При анализе изменений количества осложнений до и после проведения ЭВ наблюдали уменьшение суммарного количества осложнений в 2,5 раза.

По данным гистологического исследования материала ЭР МХ в 14 (45%) случаях выявлен бесклеточный детрит, в 6 (20%) – субтотальный некроз МХ с клетками-тенями меланоцитов и в 11 (35%) – субтотальный некроз с сохраненной структурой МХ. Это указывает на наличие лечебного патоморфоза МХ разной степени после облучения БТ.

Оценка отдаленных результатов предложенного метода включала в себя анализ количества проведенных энуклеаций, метастазирования МХ, безрецидивную выживаемость пациентов, функциональные результаты и общую эффективность лечения больших МХ методом БТ с последующим ЭВ. У 2 больных из группы БТ+ЭР после БТ наблюдали продолженный рост МХ по высоте: с 6 до 7,8 мм и с 7,2 до 7,7 мм, в связи с чем провели ЭР МХ как попытку сохранить глаз. У одной пациентки из группы БТ+ЭВ во время ЭВ по поводу гемофтальма спустя 21 месяц после БТ выявили продолженный плоскостной рост опухоли. Учитывая небольшие размеры МХ (высота – 2,1 мм, МДО – 9,0 мм), проведена повторная БТ. При сроке наблюдения данной пациентки 33 месяца достигли клинически

полной регрессии опухоли. Общее количество случаев продолженного роста после БТ в группах составило 9 (15%). N.E. Vechrakis с соавт. [15] наблюдали локальный рецидив у 2 пациентов из 142 со сроком наблюдения 2,5 года после ПТ с последующей ЭР, E. Weiwald с соавт. [16] – в 10 (5%) случаях из 200 после стереотаксического облучения МХ с последующей ЭР. Проведенный по методу Каплана-Майера сравнительный анализ показал, что 3-, 5- и 10-летняя выживаемость без продолженного роста опухоли составляет: 90%, 82% и 82%.

Энуклеация глаза после БТ больших МХ с последующей эндовитреальной хирургией выполнена у 2 (3%) пациентов через 5 и 24 мес. после ЭВ (через 34 и 36 мес. после БТ соответственно) по поводу субатрофии глазного яблока. Оба случая энуклеации из группы БТ+ЭВ. Проведенный анализ оценки относительной частоты сохранения глаз по методу Каплана-Майера, показал 96% при 5-летнем и 10-летнем сроке наблюдения. I. Seibel с соавт. 19 (4,3%) пациентам после вторичной ЭР МХ выполнили энуклеацию глаза [13]. N. Cassoux с соавт. [17] в своей серии из 63 пациентов провели вторичную энуклеацию у 3 (6%) пациентов. E. Weiwald с соавт. [16] провели вторичную энуклеацию у 22 (11%) пациентов. В исследовании N.E. Vechrakis с соавт. [15] в 97% случаях удалось сохранить глаза из своей серии пациентов.

Развитие метастазов МХ имело место в двух случаях - 3%. В первом наблюдении у пациентки 65 лет с грибовидной МХ, располагающейся на средней периферии с распространением до зубчатой линии, высотой 8,0 мм, протяженностью 14,7 мм, через 15 месяцев после ЭР (29 мес. после БТ) выявлены метастазы в печень, поджелудочную железу, кости. У другой больной 52 лет с умеренно пигментированной грибовидной МХ, располагающейся на средней периферии, высотой 9,9 мм, протяженностью 13,4 мм, через 40 месяцев после ЭР (54 месяца после БТ) выявлены метастазы в печень. Больная погибла через 61 месяц после проведения БТ. Рассчитанная по методу Каплана-Майера 3-летняя выживаемость без метастазов составила 98%, 5-летняя выживаемость – 94%. Безрецидивная выживаемость составила: 3-летняя – 90%, 5-летняя – 82%. S. Schonfeld с соавт. представил результаты исследования своей серии, 44 пациента, которым проведена ЭР после ПТ: у 1 пациента наблюдался локальный рецидив по краю рубца, и 7 (16%) пациентов умерли от метастазов до 5-летнего срока наблюдения [12]. N.E. Vechrakis с соавт. [15] наблюдали метастазы у 13 (9%) из 142 пациентов. Полученные данные соответствуют уровню выживаемости больных после других методов лечения увеальной меланомы [2; 7; 10].

Таким образом отрицательные результаты предложенного метода лечения больших МХ имели место в 5 случаях: в одном – развилась субатрофия глаза вследствие тотальной тракционной отслойки сетчатки, в двух – выполнена энуклеация по поводу субатрофии глаза

без признаков активной МХ, в двух - отмечены отдаленные метастазы. В целом общая эффективность лечения больших МХ методом БТ с последующим ЭВ составила 92%. Анализ общей эффективности предложенного метода лечения больших МХ показал, что ее 3- и 5-летний уровень составляет 94% и 90% соответственно.

В связи с тем что у пациентов с МХ после БТ имели место низкие функциональные результаты, на наш взгляд, целесообразным было проводить сравнение МКОЗ по функциональным группам в диапазонах [0; 0,1), [0,1; 0,5) и [0,5; 1,0]. МКОЗ после проведенного комплекса лечения снизилась у 46 больных (78%). Из них снижение МКОЗ менее 0,1 – у 8 (17%), на 0,1 - у 5 (11%), на 0,2 – у 5 (11%), на 0,3 – у 4 (9%), на 0,4 – у 6 (13%), более чем на 0,5 – у 18 (39%). Повышение МКОЗ после проведенного лечения отмечено у 11 больных (19%). Из них улучшение МКОЗ до 0,1 имело место у 3 (28%) пациентов, от 0,2 до 0,5 – у 4 пациентов (36%), более 0,5 – у 4 пациентов (36%). МКОЗ после лечения не изменилась у 2 пациентов (3%). Анализ функциональных результатов в зависимости от исходных значений высоты и МДО МХ не выявил достоверной корреляционной связи между данными показателями ( $r=0,14$ ,  $p=0,287$  и  $r=0,188$ ,  $p=0,155$  соответственно). Отмечена умеренная отрицательная корреляционная связь между ЮП и ПМ локализацией МХ и окончательным функциональным результатом ( $r=-0,44$ ,  $p<0,001$  и  $r=-0,38$ ,  $p=0,003$  соответственно). Количество пациентов с МКОЗ  $\geq 0,1$  составило 32%, в исследованиях других авторов только 5,6% пациентов имеют  $Vis \geq 0,1$  [2].

**Заключение.** Лечение больших МХ методом БТ с последующей эндовитреальной хирургией не увеличивает риск метастазирования, рецидивов МХ, не приводит к диссеминации опухолевых клеток в витреальной полости и имплантации их в места склеротомий. Данный способ лечения «больших» МХ уменьшает количество вторичных энуклеаций и позволяет сохранить предметное зрение у 1/3 пролеченных пациентов. Показаниями к проведению ЭВ после БТ «больших» МХ являются отслойка сетчатки, гемофтальм, слабая регрессия опухолевого очага.

### Список литературы

1. Singh A.D., Turell M.E., Topham A.K. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011. no 118 (9). P. 1881-1885.
2. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report no.28. *Arch. Ophthalmol.* 2006. no 124. P. 1684-1693.
3. Кардава Т.Р. Многокомпонентное органосохранное лечение «больших» меланом

хориоидеи: дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2009. 126 с.

4. Yazici G., Kiratli H., Ozyigit G., Sari S.Y., Cengiz M., Tarlan B. Stereotactic Radiosurgery and Fractionated Stereotactic Radiation Therapy for the Treatment of Uveal Melanoma. *Int J Radiat Oncol. Biol. Phys.* 2017. no 98 (1). P. 152-158.
5. Gragoudas E.S., Lane A.M., Munzenrider J. Long-term risk of local failure after proton therapy for choroidal/ciliary body melanoma. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2002. no 100. P. 43-49.
6. Kaliki S., Shields C.L. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye (Lond).* 2017. no 31. P. 241-257.
7. Mosci C., Lanza F.B., Barla A., Mosci S., Héroult J., Anselmi L. Comparison of clinical outcomes for patients with large choroidal melanoma after primary treatment with enucleation or proton beam radiotherapy. *Ophthalmologica.* 2012. no 227 (4). P. 190-196.
8. Чесалин И.П. Оценка эффективности брахитерапии больших меланом хориоидеи: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2016. 131 с.
9. Бровкина А.Ф. Локальное лечение меланомы хориоидеи: возможности и ограничения // *Вестник офтальмологии.* 2018. № 134 (4). С. 52-60.
10. Damato B., Casperrek A., Errington D., Heimann H. Proton beam radiotherapy of uveal melanoma. *Saudi J. Ophthalmol.* 2013. no 27 (3). P. 151-157.
11. Papakostas T.D., Lane A.M., Morrison M., Gragoudas E.S., Kim I.K. Long-term Outcomes After Proton Beam Irradiation in Patients With Large Choroidal Melanomas. *JAMA Ophthalmol.* 2017. no 135 (11). P. 1191-1196.
12. Schonfeld S., Cordini D., Riechardt A.I. Proton beam therapy leads to excellent local control rates in choroidal melanoma in the intermediate fundus zone. *Am. J. Ophthalmology.* 2014. no 158. P. 1184-1191.
13. Seibel I., Riechardt A.I., Heufelder J. Adjuvant ab interno tumor treatment after proton beam irradiation. *Am. J. Ophthalmology.* 2017. no 178. P. 94-100.
14. Яровой А.А., Горшков И.М., Коробов Е.Н. Современные подходы к ЭР МХ // *Практическая медицина.* 2017. № 9 (110). С. 272-275.
15. Bechrakis N.E., Petousis V., Krause L., Wachtlin J., Willerding G., Foerster M.H. Surgical treatment modalities in uveal melanomas. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 2009. no 226 (11). P. 921-926.
16. Biewald E., Lautner H., Gök M. Endoresection of large uveal melanomas: clinical results in a consecutive series of 200 cases. *Br. J. Ophthalmol.* 2016. no 101 (2). P. 204-208.
17. Cassoux N., Cayette S., Plancher C., Lumbroso-Le Rouic L., Levy-Gabriel C., Asselain B. Choroidal melanoma: does endoresection prevent neovascular glaucoma in patient treated with proton beam irradiation? *Retina.* 2013. no 33 (7). P. 1441-1447.