

Макулопатия как осложнение при локальных методах лечения меланом хориоидеи

А. Е. Заргарян

*Российская медицинская академия последипломного образования
123995, Москва, ул. Баррикадная, д.2/1*

Ключевые слова: постлучевая макулопатия, радиационная ретинопатия, брахитерапия, меланом хориоидеи, осложнения после брахитерапии, офтальмоаппликатор, транспупиллярная термотерапия, органосохранное лечение внутриглазной меланомы

Идея локального разрушения хориоидальной меланомы с помощью контактного радиоактивного облучения появилась в 1930 г., когда Р. Moore [23] впервые ввел в склеру пораженного глаза радиоактивный радон. Позднее Н. Stallard [30], а затем и R. Ellsworth [15] предложили использовать для лечения ретинобластомы пластинки с радиоактивным кобальтом, повторяющие по своей форме наружную кривизну глаза. После первоначально предложенных кобальтовых офтальмоаппликаторов, которые, являясь жесткими γ -излучателями, вызвали серьезные лучевые осложнения в тканях глаза, в 70-х гг. прошлого столетия были созданы более щадящие β -офтальмоаппликаторы (стронциевые, рутениевые) и γ -офтальмоаппликаторы (^{125}I).

Особенность поглощения β -излучения биологическими тканями позволила создавать в опухоли губительную для ее клеток терапевтическую дозу облучения, почти не воздействуя на окружающие ткани. Энергия излучения изотопов рутения-106 больше, чем изотопов стронция-90. Рутениевые офтальмоаппликаторы наряду с β -частицами испускают и небольшую часть фотонного (γ) излучения, с чем и связана их большая проникающая способность [2-4,10].

По мере накопления клинического опыта, особенно в отдаленные сроки после лечения, в литературе появилось все больше сведений о постлучевых осложнениях.

Ретинопатия и макулопатия среди постлучевых осложнений представляют собой наиболее частую причину необратимой утраты зрения после брахитерапии [1,5,8,11,16,28].

Радиационную ретинопатию, возникающую после лучевого лечения ретинобластомы, впервые описал в 1933г. Н. Stallard. Она была охарактеризована как медленно прогрессирующая, окклюзионная васкулопатия с отсроченным после излучения проявлением. Следует иметь в виду, что радиационная ретинопатия может развиваться при внутриглазном, орбитальном, фациальном, назофарингеальном и краниальном облучении [38].

Окклюзия кровеносных сосудов является одним из основных эффектов ионизирующего излучения, которое используется для лечения опухолей и сосудистых заболеваний. В патогенетических механизмах развития радиационной ретинопатии существенную роль отводят лучевым повреждениям эндотелия ретинальных сосудов и закрытию просвета капилляров [11]. Происходит гибель эндотелиальных клеток, а закупорка капилляров приводит к формированию капиллярных коллатералей. В ацеллюлярных капиллярах преимущественно с артериальной стороны формируются микроаневризмы. Этот эффект зависит от митотической активности облученной клетки и от радиационной дозы.

Отсутствие капиллярной перфузии, которую выявляют при флюоресцентной ангиографии, еще раз доказывает, что нарушение сосудистой проходимости при облучении является первичным механизмом при ее развитии и может быть расценено как патогномичный симптом постлучевой ретинопатии [12].

Многообразные манифестации лучевых повреждений ретинальных сосудов подразделяют на непролиферативные и пролиферативные[17]. Непролиферативная радиационная ретинопатия проявляется изменениями формы и проходимости капилляров (микроаневризмы, дилатация, отсутствие перфузии), интратретинальными геморрагиями и экссудациями, отеком сетчатки. Следует подчеркнуть, что постлучевые изменения сетчатки наиболее тяжело протекают в заднем полюсе глаза, что обусловлено большим количеством капилляров в этой области.

Прролиферативную лучевую ретинопатию диагностируют при появлении неоваскуляризации сетчатки или диска зрительного нерва. Как уже было отмечено, повреждение капилляров с нарушением их проходимости приводит к формированию аваскулярных зон, что особо опасно для диска зрительного нерва, так как это способствует

появлению неоваскуляризации и его, и окружающей сетчатки, что в свою очередь может явиться причиной гемофтальма. Несмотря на то, что в большинстве случаев в процесс вовлекаются ретинальные сосуды маленького калибра, сосуды хориоидеи и крупные сосуды сетчатки также могут быть поражены при локальном облучении.

Радиационную, или лучевую, макулопатию относят к группе непролиферативной ретинопатии [17,18]. Лучевая макулопатия может манифестироваться в виде макулярного отека, при наличии капиллярной патологии с просачиванием жидкой фракции крови или как ишемия макулярной зоны, если поражаются преимущественно перифовеальные капилляры [17]. Поражение макулярной области при контактном облучении заднего полюса глаза возникает по причине поражения хориокапиллярного слоя. Как известно, макулярная зона свободна от сосудов, связанных с ретинальным бассейном, ее питание осуществляется только хориокапиллярными сосудами [9].

Следует отметить, что классификация постлучевых изменений на непролиферативные и пролиферативные стадии, а также на макулопатию и папиллопатию вызывает некоторую путаницу.

Нельзя полностью согласиться с этой классификацией, так как механизм развития изменений в тканях глаза после локального облучения отличен от патогенеза диабетической ретинопатии. При сахарном диабете в первую очередь поражаются перicyты стенок сосудов и чаще встречаются микроаневризмы с распространенной пролиферацией в стекловидное тело [13], а при облучении страдает эндотелий сосудов.

По данным К. Gündüz, С.L. Shields et al., радиационная непролиферативная ретинопатия у пациентов с меланомой хориоидеи (МХ) после брахитерапии развивается в 43% случаев в течение 5-летнего срока наблюдения [17]. Наиболее важными факторами, связанными с развитием непролиферативной радиационной ретинопатии, авторы считают маленькое расстояние между краем опухоли и фовеолой (менее 4мм) и высокую радиационную дозу на основание опухоли. Известно, что пролиферативную ретинопатию у диабетиков расценивают как следующий этап патологического процесса в сетчатке. Не является исключением и радиационная ретинопатия: при ней тоже возможна пролиферативная фаза процесса, однако она встречается всего у 8% [17]. И как отмечено авторами, для этого необходимы следующие условия: наличие сахарного диабета и большая зона облучения (более 10мм в диаметре). Большой диаметр опухоли ассоциируется с повышенным риском развития пролиферативной ретинопатии, поскольку чем больше

диаметр опухоли, тем выше радиационная доза на ее основание и, соответственно, тем большую радиационную дозу получают окружающие ткани. При сахарном диабете поражаются перипиты капилляров, а при облучении – эндотелиальные клетки, в результате происходит разрушение стенок капилляров. Существует мнение, что частота встречаемости радиационной макулопатии при использовании изотопов с ^{125}I достигает 18 -23% [19, 29].

В. М. Stofflens [31] представил результаты брахитерапии(БТ) рутениевым офтальмоаппликатором с дозой на вершину опухоли 150 Гр. В 40% случаев как осложнение развилась радиационная макулопатия со значительным снижением остроты зрения у 77% из них. Развитие радиационной макулопатии автор объясняет достаточно близким расположением опухоли к макулярной зоне или краю диска зрительного нерва (не далее 3мм).

Наряду с этим имеются сведения, указывающие на снижение зрения в первые три года наблюдения после облучения ОА с ^{125}I [37]. Почти у половины больных (43-49%) имелось значительное снижение остроты зрения уже через три года, несмотря на то, что в исследование включали только опухоли средних размеров (проминенция меланомы составляла 2-10мм). Столь значительное снижение остроты зрения было обусловлено не только большой толщиной опухоли и маленьким расстоянием между опухолью и фовеолярной аваскулярной зоной, но и, в первую очередь, использованием γ -излучения. К факторам риска авторы относят также перифокальные изменения сетчатки (опухоль-ассоциированную отслойку) и наличие у пациента сахарного диабета [37].

По данным Р.Т. Finger [16], радиационная макулопатия может развиваться и при передней локализации увеальной меланомы в условиях облучения опухоли γ -источником. Однако частота ее наблюдается значительно реже (7%). Была найдена значительная зависимость между радиационной макулопатией и дозой облучения макулы. При облучении макулярной зоны дозой более 35 Гр риск развития радиационной макулопатии возрастает в 1.74 раза по сравнению с риском при дозе менее 35Гр, а при дозе облучения более 70Гр риск развития радиационной макулопатии возрастает в 2.74 раза. Следует отметить, что средний срок появления лучевых реакций оказался значительно короче (23.2 месяца), что, с нашей точки зрения, связано с более жестким излучением (γ -источник). При одинаковой дозе облучения на вершину опухоли (80Гр) и на основание (463Гр) доза на макулярную зону была в 20 раз выше при постэкваториальном (менее

2мм от диска зрительного нерва и фовеолы) расположении офтальмоаппликаторов по сравнению с той же дозой при преэкваatorialном их расположении. Авторы пришли к выводу, что радиационная доза на макуле может служить биомаркером, прогнозирующим риск развития радиационной макулопатии.

Особое внимание следует уделять юкстапапиллярным опухолям, так как при лечении в зону воздействия попадет диск зрительного нерва (ДЗН) и макулярная область. Юкстапапиллярная локализация составляет меньше 10% в группе МХ [26]. В глазах с юкстапапиллярной локализацией МХ постлучевую ретинопатию выявляли в 87% в течение 21 месяца наблюдения [27]. При 5-летнем сроке наблюдения количество больных, страдающих радиационной ретинопатией, возросло до 94%. Следует оговориться, что в этих случаях в качестве источника излучения был использован ¹²⁵I. Оказалось, что факторами риска развития радиационной ретинопатии являются наличие сахарного диабета и возраст больного [27]. Постлучевое страдание зрительного нерва автор отмечал практически у каждого второго больного при среднем сроке наблюдения 27 месяцев, и это понятно, так как размеры исходной опухоли были очень большими. Прогностическими факторами риска развития постлучевой папиллопатии, кроме вышеперечисленных, являются грибовидная форма опухоли и назальная ее локализация. Показания к проведению БТ при грибовидной форме опухоли вызывают некоторые сомнения.

Транспупиллярная термотерапия

Идея использования высоких температур для разрушения опухоли известна давно. Возможность разрушения внутриглазной опухоли появилась после создания специально адаптированной щелевой лампы и диодного лазера. В 1995г. транспупиллярная термотерапия (ТТТ) с использованием инфракрасного диодного лазера была внедрена как новый метод органосохранной терапии при увеальной меланоме [24]. При ТТТ степень гипертермии в опухолевой ткани достигает 45-65⁰С и зависит от разных факторов: от параметров лазерного луча – продолжительность, мощность, размер пятна, и от характеристик опухоли – толщина, степень пигментации, наличие субретинальной жидкости. Возможные осложнения развиваются от гипертермии самой сетчатки, прикрывающей опухоль, и ретинальных сосудов[6,7]. Доказано, что склера резистентна к гипертермии.

Обоснование применения ТТТ для лечения МХ было сформулировано J. Oosterhius в конце XX столетия [24]. Для проведения ТТТ применяют диодный лазер с длиной волны 810нм, облучение которым вызывает локальную коагуляцию опухоли на глубину до 3.5мм, не повреждая при этом структуры, расположенные на пути прохождения лазерного луча [24,25]. Как и при БТ, ТТТ вызывает не только некроз опухоли, но повреждение эндотелия питающих ее сосудов [14].

При разрушении эндотелия сосудов наступает их запустевание и, как следствие, развивается клеточная гипоксия. Первые морфологические изменения в поверхностных слоях сетчатки обнаруживаются через 5 минут после ТТТ. Далее в течение 1 часа в зоне облучения развивается ядерный пикноз клеток, который постепенно распространяется в более глубокие слои ткани [14].

E. Midena et al. изучили изменения, которые происходят в сосудах после ТТТ [22]. При среднем сроке наблюдения 30.5 месяцев они выявили окклюзию хориокапилляров (100%), запустевшие сосуды хориоидеи среднего калибра (76%), ретинохориоидальные анастомозы (11%), моделирование сосудов хориоидеи (42%). Во всех случаях, где причиной энуклеации был рецидив опухоли, после проведенных сеансов ТТТ обнаруживали ретинохориоидальные анастомозы [22].

Метод применяется самостоятельно для лечения МХ малых размеров, а также в комбинации с другими методами лечения, комбинация БТ и ТТТ позволяет снизить радиационную дозу.

Осложнения, вызываемые ТТТ, в основном ограничиваются зоной воздействия и проявляются в виде окклюзии ретинальных сосудов (23%), тракции сетчатки (20%), неоваскуляризации сетчатки (6%), реже (<1%) возникает разрыв сетчатки с ее отслойкой [35].

При опухолях, локализованных темпоральнее по отношению к фовеоле, появляется более высокий статистически достоверный риск развития тракции сетчатки, по сравнению с другими опухолями, локализованными в других квадрантах. При юкстапапиллярных опухолях наблюдается более высокий процент развития неоваскуляризации, что связано с окклюзией основной сосудистой аркады [35]. Основными причинами для низкой остроты зрения после лечения авторы считают субфовеаларные опухоли, тракцию сетчатки, окклюзию сосудов сетчатки и отек ДЗН в одном случае.

Острота зрения может быть лучше, чем после БТ, так как лазерный луч по сравнению с облучением офтальмоаппликатором может быть четко сфокусирован [24]. Однако при субфовеаларных меланомах предпочтение отдается БТ [21]. В зависимости от

локализации опухоли у более чем 50% пациентов острота зрения сохраняется или становится лучше после ТТТ [35]. По данным С. L. Shields, статистически достоверными факторами риска низкой остроты зрения после лечения являются локализация опухоли в верхнем квадранте глазного дна, наличие у пациента сахарного диабета [32,33]. Поскольку капилляры в области макулы очень радиочувствительны, то в результате БТ часто развивается радиационная макулопатия, однако и при экстрамакулярной ТТТ может встречаться такое осложнение, как кистозный макулярный отек [34]. Абсолютная скотома в поле зрения образуется сразу после сеанса ТТТ, в отличие от БТ, когда она развивается после года или нескольких лет.

Комбинированное лечение

Комбинированная терапия имеет множество положительных сторон: БТ наилучшим образом действует на основание опухоли, а ТТТ – на вершину. При опухолях проминенцией выше 5мм возможно комбинирование 2 методов.

По данным К.М. Kreusel, при постэкваториально расположенных больших меланомах эксудативная макулопатия и макулярный отек развиваются в 22,6% случаев [20]. Средний срок наблюдения составил 21 месяц. При таком (комбинированном) лечении в течение 5 лет самые частые осложнения включали в себя ретинопатию (39%) и папиллопатию (38%). Значимое снижение остроты зрения наблюдалось у 50% больных, имевших близкое расположение опухоли к макулярной зоне (опухоль локализовалась меньше, чем в 3мм от фовеолы).

S. Seregard при комбинированном лечении и среднем сроке наблюдения 20 месяцев наблюдал осложнения реже: в одном случае имела место окклюзия вены сетчатки и в двух – ретинальные кровоизлияния [36].

Как следует из приведенных данных, имеющиеся в литературе сведения о поражении макулярной зоны у больных МХ не могут быть полностью сопоставимы, поскольку авторы не коррелировали размеры опухоли с характером лечения и сроками наблюдения. К примеру, С. L. Shields и J. Cater проводили сеанс ТТТ в операционной сразу после снятия офтальмоаппликатора.

Таким образом, суммируя вышеизложенное, позволим себе заключить, что все перечисленные методы лечения меланомы хориоидеи могут приводить к тяжелым сосудистым осложнениям, что, в свою очередь, ограничивает возможность сохранения глаза как

функционального, так и косметического органа. Несмотря на большой опыт локального лечения меланомы хориоидеи, вопрос о профилактике вышеперечисленных осложнений остается открытым.

Поступила 27.09.11

Մակուլոպաթիան որպես խորիոիդալ մելանոմաների բուժման լոկալ մեթոդների կիրառման բարդություն

Հ. Ե. Զարգարյան

Անոթադանթի մելանոմայի լոկալ քայքայման եղանակը կոնտակտային ռադիոակտիվ ճառագայթման միջոցով առաջացել է 1930թ. : Նրա ցուցումների ընդլայնմանը զուգահեռ՝ գրականության մեջ ավելի շատ են սկսել արտացոլվել ռադիացիոն բարդությունները աչքի՝ հյուսվածքների կողմից, որոնցից ճառագայթային մակուլոպաթիան՝ տեսողության սրության կորստի ամենահիմնական պատճառն է:

Մակուլոպաթիայի առաջացման ռիսկի գործոններն են համարվում մելանոմայի տեղակայումը, բարձրությունը և այն ճառագայթման դոզան, որը ստանում է ֆովեոլան բուժման ընթացքում: Չնայած բազմաթիվ աշխատանքներին՝ նվիրված նշված թեմային, բացակայում են տվյալ բարդության պաթոգենեզի վերաբերյալ հստակ պատկերացումները, ձևակերպված չեն կանխարգելման հիմնական սկզբունքները:

Maculopathy as complication at local treatment methods used in choroid melanomas

H.Y. Zargaryan

The method of local destruction of choroidal melanoma by means of radioactive contact irradiation appeared in 1930. Along with the widening of indications for its application, more and more attention is paid to the radiation-associated complications of ocular tissues, among which the radiation-induced maculopathy presents itself as the basic cause for practically irreversible loss of the vision. The risk factors of development of radiation maculopathy after brachytherapy are accepted to be the localization of melanoma, its thickness and the dosage of radiation induced to the fovea in the process of treatment. In spite of a considerable amount of research on the given subject, there is no clear understanding concerning

the pathogenesis of the above-stated complications, and the basic principles of their prevention are not formulated.

Литература

1. *Бровкина А.Ф., Зарубей Г.Д.* О причинах энуклеации после комбинированного лечения меланом хориоидеи. Вест. офтальмол., 1982,3,с.48-50.
2. *Бровкина А.Ф.* Современные методы лечения внутриглазных меланом. Ж. Врач, 1991, 5, с.1315-1316.
3. *Бровкина А.Ф., Зарубей Г.Д.* Об эффективности брахитерапии при увеальных меланомах. Офтальмол. журн., 1993,1, с 1-4.
4. *Бровкина А.Ф., Зарубей Г. Д., Вальский В.В.* Критерии оценки эффективности брахитерапии увеальных меланом, осложнения и их профилактика. Вест. офтальмол., 1997, 3, с.14-16.
5. *Бровкина А.Ф., Зарубей Г.Д.* Обоснованность использования брахитерапии при увеальных меланомах юкстапапиллярной локализации. Вест. офтальмол., 1999, 6, с. 41-43.
6. *Бровкина А.Ф., Панова И.Е.* Осложнения транспупиллярной термотерапии меланом хориоидеи, возможности их профилактики. Вест. офтальмол., 2010, 3, с.18-22.
7. *Бровкина А.Ф., Борисова З.Л.* Оптимизация показаний к транспупиллярной терапии меланом хориоидеи. Вест. офтальмол., 2010, 4, с.48-52.
8. *Бровкина А. Ф., Вальский В.В., Гусев Г.А. и др.* Офтальмоонкология. Руководство для врачей. М.,2002, с 223-250.
9. *Зиангирова Г.Г., Антонова О.В.* Нарушения хориоидального кровообращения при патологических изменениях бессосудистых слоев сетчатки. Вест. офтальмол., 2008, 5, с.40-44.
10. *Кулакова Л.П.* Отдаленные результаты лечения меланомы сосудистой оболочки. Сб. научных трудов "Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения", 1998, с.108-109.
11. *Archer D. B., Amaoka W. M. K., Gardner T. A.* Radiation retinopathy – clinical, histopathological, ultrastructural and experimental correlations. Eye, 1991,5,p.239-251.
12. *Brown G.C., Shields J.A., Sanborn G. et al.* Radiation retinopathy. Ophthalmology, 1982, 89, p.1494-501.
13. *Bianciotto C., Shields C.L., Pirondini C., Mashayekhi A., Furuta M., Shields J.A.* Proliferative radiation retinopathy after plaque radiotherapy for uveal melanoma. Ophthalmology, 2010,17 (5),p.1005-12.
14. *Currie Z.I., Rennie I.G., Talbot J.F.* Retinal vascular changes associated with transpupillary thermotherapy for choroidal melanomas. Retina, 2000,20(6),p.620-626.
15. *Ellsworth R.* Cobalt plaques for melanoma of the choroid. Ocular and adnexal tumors, 1978, p.76-79.
16. *Finger P.T., Kurli M.* Laser photocoagulation for radiation retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. Br. J. Ophthalmol., 2005, 89, p.730-38.
17. *Gündüz K., Shields C.L., Shields J.A., et al.* Radiation retinopathy following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. Arch. Ophthalmol., 1999, 117, p.609-14.
18. *Horgan N., Shields C.L., Mashayekhi. A., Shields J.A.* Classification and treatment of radiation maculopathy. Current Opinion in Ophthalmology, 2010, 21, 3, p.233-238.

19. [Haye C.](#), [Desjardins L.](#), [Bouder P.](#), [Schlienger P.](#), [Dorval T.](#) Maculopathy caused by irradiation in patients treated for choroid melanoma. [Ophthalmologie](#), 1990, 4(3), p.229-31.
20. [Kreusel K.M.](#), [Bechrakis N.](#), [Riese J.](#), [Krause L.](#), [Wachtlin J.](#) [Foerster M.H.](#) Combined brachytherapy and transpupillary thermotherapy for large choroidal melanoma: tumor regression and early complications. [Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.](#), 2006, 244(12), p.1575-80.
21. [Kligman B. E.](#), [Shields C. L.](#), [Shields J.A.](#) CASE REPORTS IN OCULAR ONCOLOGY: Primary Transpupillary Thermotherapy for Choroidal Melanoma. [Retina today](#), 2010, p.44-46.
22. [Midena E.](#), [Pilotto E.](#), [de Belvis V.](#), [Zaltron S. et al.](#) Choroidal vascular changes after transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. [Ophthalmology](#), 2003, 110(11), p.2216-22.
23. [Moor P.](#) [цит. N 19]
24. [Oosterhius J.A.](#), [Journée-de Korver H.G.](#), [Kakebeke-Kemme H.M. et al.](#) Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. [Arch. Ophthalmol.](#), 1995, 113, p.315-321.
25. [Oosterhius J.A.](#), [Journée-de Korver J.G.](#), [Keunen J.E.](#) Transpupillary thermotherapy. Results in 50 patients with choroidal melanoma. [Arch. Ophthalmol.](#), 1998, 116, p.157-162.
26. [Potter De. P.](#), [Shields C.L.](#), [Shields J.A.](#), [Cater J.R.](#), [Tardio D.J.](#) Impact of enucleation versus plaque radiotherapy in the management of juxtapapillary choroidal melanoma on patients survival. [Br. J. Ophthalmol.](#), 1994, 78, p.109-114.
27. [Potter De P.](#) [Shields C.L.](#), [Shields J.A.](#), [Cater J.R.](#), [Brady L.W.](#) Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma. Visual acuity and survival outcome. [Arch. Ophthalmol.](#), 1996, 114(11). p.1357-65.
28. [Puusaari I.](#), [Heikkonen J.](#), [Summanen P.](#), [Tarkkanen A.](#), [Kivelä T.](#) Iodine brachytherapy as an alternative to enucleation for large uveal melanomas. [Ophthalmology](#), 2003, 110(11). p.2223-2234.
29. [Quivery J. M.](#), [Char D. H.](#), [Philips T. L. et al.](#) High intensity 125 iodine plaque treatment of uveal melanoma. [Int. J. Radiat. Oncol.](#), 1993, 26, p.613-618.
30. [Stallard H.](#) Malignant melanoma of the choroid in treated with radioactive applicators. [Trans. ophthalmol. Soc.](#), 1960, 79, p.373-392.
31. [Stoffelns B.M.](#), [Kutzner J.](#), [Jochem T.](#) Retrospective analysis of ruthenium-106 brachytherapy for small and medium-sized malignant melanoma of the posterior choroid. [Klin. Monbl. Augenheilkd.](#), 2002, 219(4), p.216-20.
32. [Shields C.L.](#), [Chao A.](#), [Cater J. et al.](#) Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and treatment complications in 270 consecutive patients. [Arch. Ophthalmol.](#), 2002, 120. p.933-940.
33. [Shields C.L.](#), [Shields J.A.](#), [De Potter P.](#), [Kheterpal S.](#) Transpupillary thermotherapy in the management of choroidal melanoma. [Ophthalmology.](#), 1996, 103, p.1642-1645
34. [Shields C.L.](#), [Shields J.A.](#), [Cater J. et al.](#) Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. Tumor control and visual results in 100 consecutive cases. [Ophthalmology](#), 1998, 105, p. 581-90.
35. [Shields C.L.](#), [Shields J.A.](#) Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. [Curr. Opin. Ophthalmol.](#), 1999, 10(3), p.197-203.
36. [Seregard S.](#) [Landau I.](#) Transpupillary thermotherapy as an adjunct to ruthenium plaque radiotherapy for choroidal melanoma. [Acta Ophthalmol. Scand.](#), 2001, 79, p.19-22.

37. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the collaborative ocular melanoma study COMS report N 6, 1998, p. 745-766.
38. *Zamber R.W., Kinyoun J.L.* Radiation retinopathy. *West J. Med.*, 1992, 157, p. 530-533.