

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ / RADIOTHERAPY

УДК 617.723-006.81-08:615.849.5

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-1-95-102>

© Жерко И.Ю., Демешко П.Д., Науменко Л.В., Минайло И.И., Жилиева Е.П., Гиземова О.А., Новосельская О.А., 2022 г.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ РАДИОХИРУРГИИ

И. Ю. Жерко*, П. Д. Демешко, Л. В. Науменко, И. И. Минайло, Е. П. Жилиева, О. А. Гиземова, О. А. Новосельская

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

Цель исследования: оценить непосредственные результаты применения стереотаксической радиохирургии (СРХ) в лечении пациентов с первичной меланомой хориоидеи.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 43 пациента, которым по данным клинического и рентгенологического исследований был установлен диагноз меланомы хориоидеи cT1–3N0M0. СРХ проводилась на гамма-терапевтической установке «Гамма-нож» модели Perfexion (Elekta, Sweden). Под местной анестезией выполнялась иммобилизация глазного яблока с помощью уздечных швов на прямые глазодвигательные мышцы. Медиана предписанной дозы на край опухоли по 50% изодозе составила 30 Гр. Непосредственный эффект лечения оценивался как положительный (достижение локального контроля) во всех случаях, кроме усиления кровотока по данным УЗИ в режиме доплеровского картирования, увеличения размеров опухоли более чем на 20% от ранее определяемого очага поражения по данным МРТ.

Результаты. За период наблюдения (медиана наблюдения — 16 месяцев) не было зарегистрировано ни одного случая отрицательного исхода в отношении локального контроля опухоли. Было выявлено статистически значимое постепенное уменьшение толщины опухоли в течение всего периода наблюдения ($6,6 \pm 2,1$ мм до лечения, $5,3 \pm 2,1$ мм через 12 месяцев после лечения, $p < 0,001$), стабилизация размеров опухолевого основания ($12,25 \pm 3,26$ мм до лечения, $11,4 \pm 2,5$ мм через 12 месяцев после лечения, $p = 0,355$). По данным МРТ с контрастным усилением также отмечалось прогрессивное статистически значимое уменьшение объема опухоли ($635,21 \pm 328,32$ мм³ до лечения, $376,0 \pm 267,6$ мм³ через 15 месяцев после лечения, $p < 0,001$). Глазное яблоко удалось сохранить в 90,1% случаев. Постлучевая оптикоретинопатия развилась в 9,3% случаев, прогрессирование отслойки сетчатки было зарегистрировано в 13,9% случаев. Показатель годичной безметастатической выживаемости составил $96,3 \pm 3,6\%$, двухлетней — $81,3 \pm 8,6\%$.

Заключение. В настоящем исследовании применение стереотаксической радиохирургии с предписанной дозой на край опухоли до 35 Гр позволило достичь устойчивого локального контроля первичной меланомы хориоидеи cT1–3 в 100% случаев за период наблюдения с медианой в 16 месяцев.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, стереотаксическая радиохирургия, локальный контроль, безметастатическая выживаемость

*Контакт: Жерко Ирина Юрьевна, zherko.irina@mail.ru

© Zherko I.Yu., Dziameshko P.D., Naumenko L.V., Minailo I.I., Zhyliayeva E.P., Hizemava O.A., Navasel'skaya O.A., 2022

THE IMMEDIATE RESULTS OF CHOROIDAL MELANOMA TREATMENT USING STEREOTACTIC RADIOSURGERY

Iryna Yu. Zherko*, Pavel D. Dziameshko, Larisa V. Naumenko, Iryna I. Minailo, Elena P. Zhyliayeva, Olga A. Hizemava, Oksana A. Navasel'skaya

N. N. Alexandrov Belarus National Cancer Center, Minsk, Belarus

The aim of this study was to evaluate the immediate results of the stereotactic radiosurgery (SRS) application in patients with choroid melanoma.

Material and methods. The prospective study included 43 patients who were diagnosed with choroidal melanoma cT1–3N0M0. SRS was performed on a Gamma Knife gamma therapeutic unit, Perfexion (Elekta, Sweden). Under local anesthesia, the eyeball was immobilized using frenulum sutures on the rectus muscles. The median prescribed dose per tumor margin at 50% isodose was 30 Gy. The immediate effect of the treatment was assessed as positive (local control) in all cases, except increased blood flow according to Doppler ultrasound, an increase in tumor size by more than 20% of the previously determined lesion according to MRI.

Results. During the follow-up period (median follow-up — 16 months), there were no cases of negative outcome in terms of local tumor control. A statistically significant gradual decrease in tumor thickness was revealed during the entire observation period (6.6 ± 2.1 mm before treatment, 5.3 ± 2.1 mm 12 months after treatment, $p < 0.001$), stabilization of the tumor base (12.25 ± 3.26 mm before treatment, 11.4 ± 2.5 mm 12 months after treatment, $p = 0.355$). Contrast-enhanced MRI also showed a progressive statistically significant decrease in tumor volume (635.21 ± 328.32 mm³ before treatment, 376.0 ± 267.6 mm³ 15 months after treatment, $p < 0.001$). The eyeball was saved in 90.1%. Post-radiation optical retinopathy developed in 9.3% of

cases, progression of retinal detachment was registered in 13.9% of cases. The one-year metastatic-free survival rate was $96.3 \pm 3.6\%$, the two-year survival rate was $81.3 \pm 8.6\%$.

Conclusions. In the present study, the use of stereotactic radiosurgery with a prescribed marginal dose of up to 35 Gy allowed achieving sustainable local control of primary choroidal melanoma cT1–3 in 100% of cases over a median follow-up period of 16 months.

Key words: choroidal melanoma, stereotactic radiosurgery, local control, metastatic-free survival

*Contact: Zherko Iryna Yuryevna, zherko.irina@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Жерко И.Ю., Демешко П.Д., Науменко Л.В., Минайло И.И., Жиляева Е.П., Гиземова О.А., Новосельская О.А. Непосредственные результаты лечения меланомы хориоидеи с использованием стереотаксической радиохирургии // *Лучевая диагностика и терапия*. 2022. Т. 13, № 1. С. 95–102, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-1-95-102>.

Conflict of interests: the authors declare no conflicts of interest.

For citation: Zherko I.Yu., Dziamshko P.D., Naumenko L.V., Minailo I.I., Zhyliayeva E.P., Hizemava O.A., Navasel'skaya O.A. The immediate results of choroidal melanoma treatment using stereotactic radiosurgery // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2022. Vol. 13, No. 1. P. 95–102, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-1-95-102>.

Введение. Меланома хориоидеи (МХ) является наиболее распространенной внутриглазной опухолью среди взрослого населения. Частота встречаемости разных странах составляет от 2 до 11 на 1 000 000 населения [1, с. 1; 2, с. 2; 3, с. 2; 4, с. 2]. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении, в случае развития отдаленных метастазов МХ является неизлечимым заболеванием. Пятнадцатилетняя выживаемость по данным литературы составляет 50–60% [5, с. 2]. Исследование Collaborative Ocular Melanoma Treatment Study (COMS) продемонстрировало, что показатели выживаемости не различаются в случае применения органосохраняющих и органосохраняющих методов лечения МХ [6, с. 10]. В связи с этим продолжается разработка новых подходов к лечению, позволяющих сохранять не только глазное яблоко, но и, по возможности, зрительные функции [7, с. 5].

В настоящее время доступными органосохраняющими лечебными опциями являются транспупиллярная термотерапия, фотодинамическая терапия, брахитерапия с различными изотопами, протонная терапия, стереотаксическая лучевая терапия и радиохирургия [8, с. 2; 9, с. 3; 10, с. 3; 11, с. 3; 12, с. 4]. Выбор метода лечения зависит от размера первичного очага, его локализации, степени пигментации опухоли, состояния второго глаза, общего состояния пациента. Вместе с тем вопрос выбора оптимальных методов лечения (или их комбинации), остается предметом дискуссий.

Стереотаксическая радиохирургия (СРХ), изначально разработанная для лечения внутричерепных образований, показала обнадеживающие с точки зрения локального контроля результаты в лечении внутриглазных и орбитальных новообразований [12, с. 5]. Основным преимуществом применения СРХ является не только сохранение глазного яблока, но и потенциальная возможность сохранения зрения после лечения без ухудшения показателей выживаемости [13, с. 6], а также возможность применения в случаях, когда брахитерапия противопоказана

(при больших размерах опухоли и ее локализации вблизи критических структур) [14, с. 7].

Цель исследования: оценить непосредственные результаты применения стереотаксической радиохирургии в лечении пациентов с первичной меланомой хориоидеи.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 43 пациента, которым по данным клинического и рентгенологического исследований был установлен диагноз меланомы хориоидеи cT1–3N0M0. Все пациенты проходили обследование и лечение на базе РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александро́ва в период с 2019 по 2021 г. Клинико-демографическая характеристика включенных в исследование пациентов приведена в табл. 1.

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1
Clinical and demographic characteristics of patients included in the study

Признак	Значение
Пол:	
мужской	15 (34,9%)
женский	28 (65,1%)
Возраст, годы	$58,0 \pm 11,99$
Острота зрения	$0,2 \pm 0,2$
Внутриглазное давление, мм рт.ст.	$17,3 \pm 3$
Категория T:	
T1	4 (9,3%)
T2	20 (46,5%)
T3	19 (44,2%)
Локализация опухоли:	
задний полюс до зоны экватора	11 (25,6%)
средняя периферия и зона экватора	28 (65,1%)
крайняя периферия	4 (9,3%)

На этапе постановки диагноза проводились офтальмоскопия, осмотр глазного дна с фундус-линзой, УЗИ оболочек глазного яблока, МРТ орбит

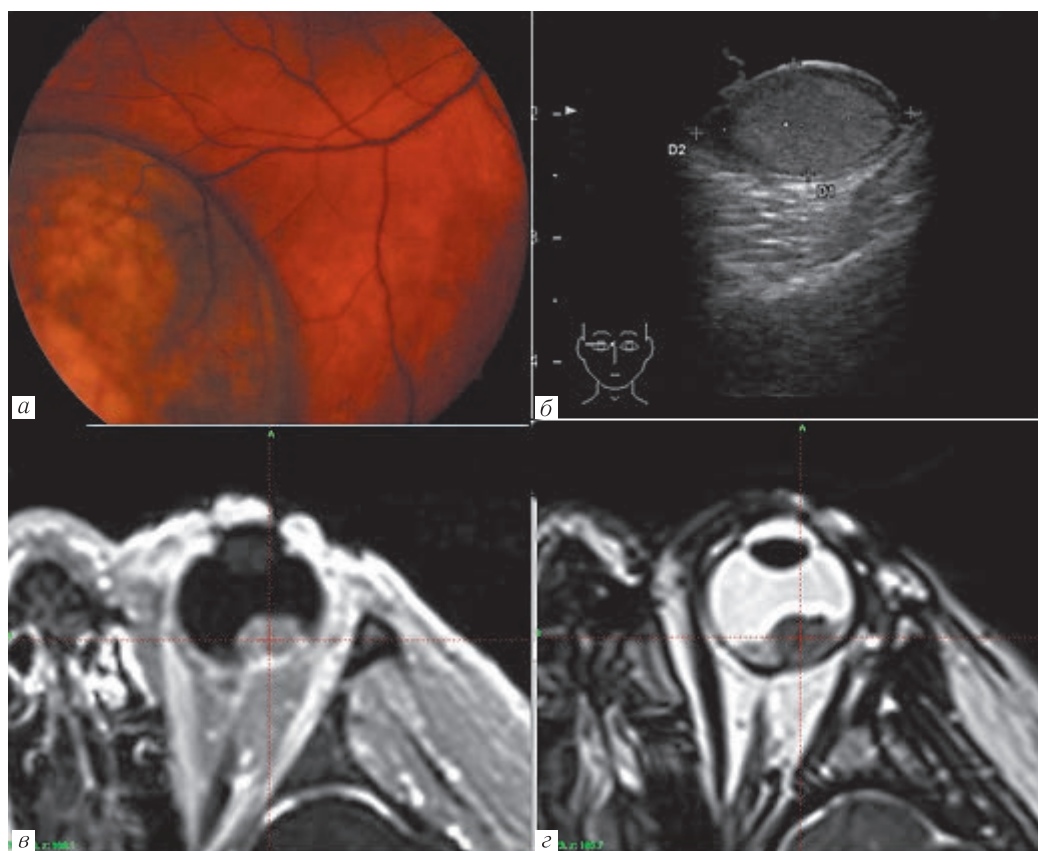


Рис. 1. Меланома хориоидеи: офтальмоскопическая картина (а); эхоскопическая картина (б); МР-картина, T1-взвешенное с контрастным усилением (в) и T2-взвешенное изображение (г)

Fig. 1. Choroidal melanoma: ophthalmoscopic picture (a); echoscopic picture (b); MRI image, T1-weighted with contrast enhancement (v) and T2-weighted image (z)

и головного мозга с контрастным усилением, УЗИ органов брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки. Критериями постановки диагноза меланомы хориоидеи являлись: определяемое офтальмоскопически пигментное образование сосудистой оболочки, в том числе с дистрофическими изменениями пигментного эпителия прилежащей сетчатки, наличие гипоехогенной опухоли линзовидной или грибовидной формы с кровотоком по данным эхоскопии в режиме доплеровского картирования, наличие накапливающей контрастное вещество опухоли оболочек глаза по данным МРТ [15, с. 5] (рис. 1).

СРХ проводилась на гамма-терапевтической установке «Гамма-нож» модели Perfexion (Elekta, Sweden). Под местной анестезией выполнялась иммобилизация глазного яблока с помощью уздечных швов на прямые глазодвигательные мышцы. Для защиты роговицы выполнялась блефарорафия (рис. 2).

Оконтурирование мишени осуществлялось по данным всех полученных МР-изображений с отступами в области основания опухоли 1,5–2 мм. Необходимость отступа обусловлена возможностью субклинического роста меланомы сосудистой оболочки глаза.

Медиана предписанной дозы на край опухоли по 50% изодозе составила 30 Гр, максимальное значение — 35 Гр, минимальное — 23 Гр (рис. 3).



Рис. 2. Фиксация глазного яблока во время сеанса стереотаксической радиохирургии: глазное яблоко иммобилизовано за счет трех уздечных швов, наложенных на прямые глазодвигательные мышцы, для защиты глазной поверхности выполнена блефарорафия

Fig. 2. Fixation of the eyeball during a session of stereotactic radiosurgery: the eyeball was immobilized with three frenulum sutures placed on the rectus oculomotor muscles

При планировании радиохирургии учитывались рекомендуемые толерантные дозы на критические

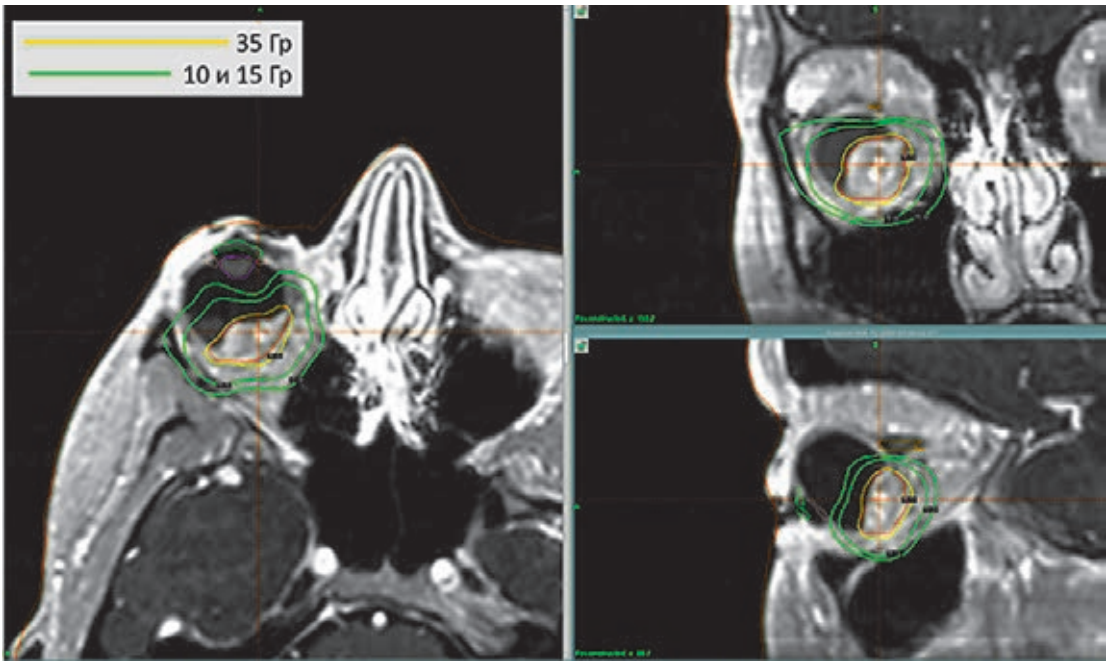


Рис. 3. Пример плана лечения меланомы сосудистой оболочки глаза. Предписанная доза, подводимая на край опухоли, — 35 Гр

Fig. 3. An example of a treatment plan for choroid melanoma. The prescribed dose delivered to the edge of the tumor is 35 Gy

органы (хрусталик ≤ 10 Гр, зрительный нерв ≤ 10 Гр, роговица ≤ 15 Гр, цилиарное тело ≤ 15 Гр). Редукция дозы (до 23–25 Гр по краю опухоли) применялась в случае близкого расположения опухоли к цилиарному телу. Распределение дозовой нагрузки на критические структуры в исследуемой когорте представлено в табл. 2.

по данным УЗИ в режиме доплеровского картирования, увеличения размеров опухоли более чем на 20% от ранее определяемого очага поражения по данным МРТ.

Оценка безметастатической выживаемости проводилась путем построения кривых Каплана–Майера. Для установления статистической значимо-

Дозовая нагрузка на критические структуры в исследуемой когорте

Таблица 2

Table 2

Dose on critical structures in the study cohort

Показатель дозовой нагрузки, Гр	Структура			
	цилиарное тело	зрительный нерв	роговица	хрусталик
Медиана	8,8	7,9	5,7	8,4
Среднее	8,6	10,5	6,1	9,0
Максимум	29,7	38,7	20,0	28,3

Контрольные осмотры пациентов осуществлялись через 1, 3, 6, 9 месяцев и через 1 год после лечения с целью мониторинга осложнений и оценки ответа опухоли на терапию. Размер опухоли определялся по данным эхоскопии (оценка базального диаметра и толщины образования) и МРТ с контрастным усилением (оценка опухолевого объема). Кровоток в опухоли оценивался по данным УЗИ в режиме доплеровского картирования полуколичественным методом: с кодировкой 0 — отсутствует, 1 — низкий уровень кровотока, 2 — умеренный кровоток, 3 — выраженный кровоток [16, с. 4].

Непосредственный эффект лечения оценивался как положительный (достижение локального контроля) во всех случаях, кроме усиления кровотока

сти различий для связанных переменных использовали критерий Вилкоксона для попарных сравнений, критерий Фридмана для трех и более групп. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Обработка данных и расчет статистических параметров проводились с использованием IBM SPSS Statistics (версия 20).

Результаты и их обсуждение. За период наблюдения (медиана наблюдения — 16 месяцев) не было зарегистрировано ни одного случая отрицательного исхода в отношении локального контроля опухоли. Было выявлено статистически значимое постепенное уменьшение толщины опухоли в течение всего периода наблюдения, стабилизация размеров опухолевого основания (рис. 4).

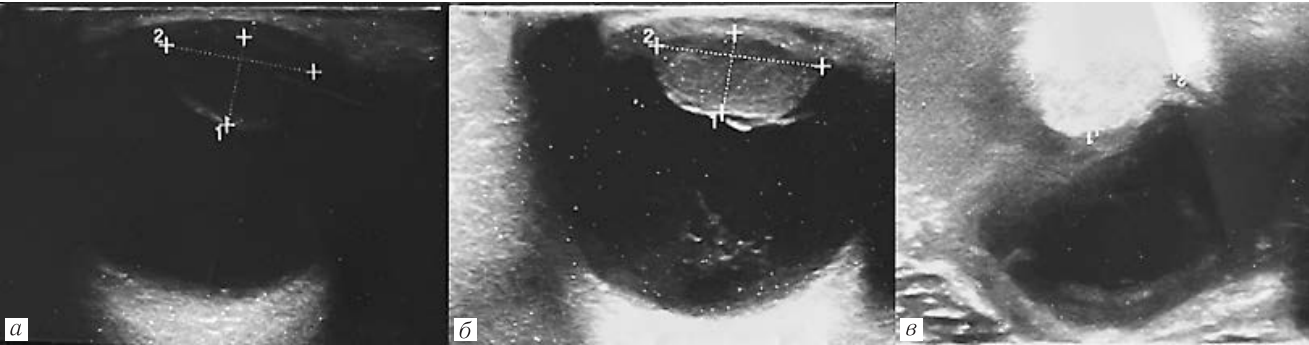


Рис. 4. Динамика изменения размеров опухоли после стереотаксической лучевой терапии по данным эхоскопии: *а* — картина до лечения (основание опухоли 12,5 мм, толщина опухоли 7,1); *б* — через 6 месяцев после лечения (основание опухоли 12,3 мм, толщина опухоли 6,2 мм); *в* — через 12 месяцев после лечения (основание опухоли 12,2 мм, толщина опухоли 6,1 мм)

Fig. 4. Dynamics of changes in tumor size after stereotactic radiation surgery according to echoscopy data: *a* — picture before treatment (tumor base 12.5 mm, tumor thickness 7.1); *б* — 6 months after treatment (tumor base 12.3 mm, tumor thickness 6.2 mm); *в* — 12 months after treatment (tumor base 12.2 mm, tumor thickness 6.1 mm)

При динамическом наблюдении уровень кровотока в опухоли прогрессивно снижался (табл. 3).

В 2 случаях повышенное внутриглазное давление удалось компенсировать медикаментозно.

Динамика изменения размеров опухоли и параметров кровотока после СРХ по данным УЗИ глазного яблока

Таблица 3

Срок наблюдения	Показатель (среднее значение ± стандартное отклонение)		
	основание опухоли, мм	толщина опухоли, мм	кровоток в опухоли, медиана
До лечения	12,25±3,26	6,6±2,1	Выраженный (+++)
Через 1 месяц	12,9±3,3	6,7±1,9	Низкий (+)
Через 3 месяца	12,6±2,9	6,8±2,1	Отсутствует
Через 6 месяцев	12,04±3,1	6,3±1,8	Отсутствует
Через 9 месяцев	11,8±3,08	5,78±2,1	Отсутствует
Через 12 месяцев	11,4±2,5	5,3±2,1	Отсутствует
Критерий Фридмана	0,355	<0,001	<0,001

По данным МРТ с контрастным усилением также отмечалось прогрессивное статистически значимое уменьшение опухолевого объема (табл. 4, рис. 5).

Постлучевая оптикоретинопатия развилась в 9,3% случаев, прогрессирование отслойки сетчатки было зарегистрировано в 13,9% случаев.

Динамика изменения объемов опухоли по данным МРТ с контрастным усилением

Таблица 4

Dynamics of changes in tumor volumes according to MRI with contrast enhancement	
Срок наблюдения, мес (Ме)	Объем опухоли, мм ³ (среднее значение ± стандартное отклонение)
При постановке диагноза	635,21±328,32
3,0	519,29±326,57
6,0	464,12±333,9
10,0	389,8±284,8
15,0	376,0±267,6
Критерий Фридмана	<0,001

После проведения СРХ за период наблюдения глазное яблоко удалось сохранить в 90,1%. Во всех случаях энуклеация была выполнена по поводу вторичной глаукомы пациентам с категорией сТЗ.

За период наблюдения системное прогрессирование было зарегистрировано в 4 случаях в сроки 12, 15, 19 и 21 месяц от установки диагноза. Показатель годичной безметастатической выживаемости составил 96,3±3,6%, двухлетней — 81,3±8,6%. Во всех случаях метастатическое поражение развилось у пациентов с МХ категории сТЗ. Смерть была зарегистрирована в 1 (2,3%) случае через 1 месяц после появления отдаленных метастазов опухоли.

В лечении меланомы хориоидеи за последние десятилетия фокус сместился в сторону органосохраняющих методик. В альтернативу энуклеации применяются лазерные методы лечения (транспупиллярная термотерапия, фотодинамическая терапия) для опухолей малых размеров, брахитерапия с различными изотопами для больших опухолей, хирургическое лечение (блокэкзисии, эндорезекции) для опухолей любых размеров.

В настоящем проспективном одноцентровом исследовании показана эффективность СРХ в отно-

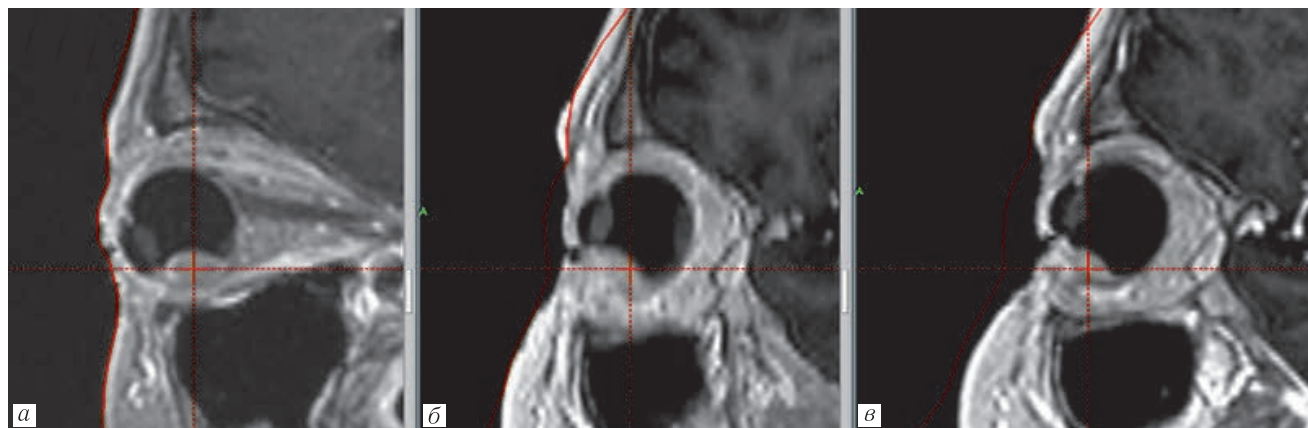


Рис. 5. Динамика изменения размеров опухоли после стереотаксической лучевой терапии по данным МРТ: *а* — картина до лечения; *б* — через 6 месяцев после лечения; *в* — через 12 месяцев после лечения

Fig. 5. Dynamics of changes in tumor size after stereotactic radiation surgery according to MRI: *a* — picture before treatment, *б* — 6 months after treatment; *в* — 12 months after treatment

шении локального контроля первичной МХ сT1–3. Выявлено уменьшение размеров опухоли и опухолевого кровотока по данным эхоскопии, опухолевого объема по данным МРТ с контрастным усилением. За период наблюдения не было зарегистрировано случаев продолженного роста опухоли. Подобные результаты были представлены и в работах других исследователей [22, с. 7; 23, с. 6; 24, с. 7]. В исследовании G. Modorati и соавт. за период наблюдения 31 месяц локальные рецидивы были зарегистрированы у 9% пролеченных пациентов, при этом было отмечено, что появление локального рецидива было ассоциировано с повышением риска системного прогрессирования МХ [22, с. 7]. 97% уровень локального контроля за период наблюдения 14 месяцев был достигнут в случае применения СРХ для лечения опухолей больших размеров [23, с. 6]. В одноцентровом ретроспективном исследовании не было выявлено различий в показателях локального контроля, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в группах после применения брахитерапии и СРХ для лечения первичной МХ [24, с. 7].

В настоящее время брахитерапия является наиболее распространенным методом лечения меланомы хориоидеи средних и больших размеров. Бета-офтальмоаппликатор устанавливается в ходе хирургического вмешательства с применением наркоза. СРХ же является амбулаторной процедурой, проводится под местной анестезией и позволяет достигать локального контроля опухоли при меньшей лучевой нагрузке на окружающие ткани. До сих пор не опубликовано ни одного многоцентрового рандомизированного исследования для оценки эффективности и безопасности СРХ в сравнении с брахитерапией. Но опубликованные обсервационные исследования показывают, что частота осложнений, локальных рецидивов и системного прогрессирования после СРХ сопоставимы с таковыми после брахитерапии [25, с. 8; 26, с. 9].

Предметом дискуссий остается вопрос оптимальной дозы, подводимой к опухоли. Из данных литературы известно, что клетки МХ характеризуются значительной радиорезистентностью, но могут быть чувствительны к высокодозной лучевой терапии, в том числе стереотаксической [17, с. 3]. В частности, при проведении брахитерапии с бета-офтальмоаппликаторами, содержащими ruthenium-106 и rhodium-106, поглощенная доза на вершину опухоли составляет 120 Гр [16, с. 5]. В случае СРХ в ранних сообщениях доза составляла 50–90 Гр на край опухоли [18, с. 3; 19, с. 4; 20, с. 4] с последующей редукцией до 35–40 Гр в более поздних публикациях [21, с. 5].

В нашем исследовании предписанная доза на край опухоли по 50% изодозе в исследуемой когорте составила 23–35 Гр, при этом уровень локальный контроль при медиане наблюдения 16 месяцев составил 100%.

За период наблюдения системное прогрессирование было выявлено у 4 пациентов с третьей стадией заболевания. Раннее прогрессирование может объясняться наличием не детектируемых эхоскопически и рентгенологически метастазов на момент постановки диагноза. В связи с этим целесообразным является выполнение позитронно-эмиссионной томографии пациентам с МХ категории сT3 на диагностическом этапе.

Заключение. В настоящем исследовании применение стереотаксической радиохирургии с предписанной дозой на край опухоли до 35 Гр позволило достичь устойчивого локального контроля первичной меланомы хориоидеи сT1–3 в 100% случаев за период наблюдения с медианой в 16 месяцев. Требуется дальнейшее наблюдение за пациентами, изучение структуры и частоты осложнений терапии, в том числе в сравнительном аспекте с другими методами лечения.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Singh A.D., Bergman L., Seregard S. Uveal melanoma: epidemiologic aspects // *Ophthalmol. Clin. N. Am.* 2005. Vol. 18, No. 1. P. 75–84, viii. doi: 10.1016/j.ohc.2004.07.002. PMID: 15763193.
- Krantz B.A., Dave N., Komatsubara K.M., Marr B.P., Carvajal R.D. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease // *Clin. Ophthalmol.* 2017. Vol. 11. P. 279–289. doi: 10.2147/OPTH.S89591. PMID: 28203054; PMCID: PMC5298817.
- Huerta C., Rodríguez L.A. Incidence of ocular melanoma in the general population and in glaucoma patients // *J. Epidemiol Community Health.* 2001. Vol. 55, No. 5. P. 338–339.
- Isager P., Østerlind A., Engholm G., Heegaard S., Lindegaard J., Overgaard J., Storm HH. Uveal and conjunctival malignant melanoma in Denmark, 1943–97: incidence and validation study // *Ophthalmic. Epidemiol.* 2005. Vol. 12, No. 4. P. 223–232. doi: 10.1080/09286580591000836. PMID: 16033743.
- Kaliki S., Shields C.L. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer // *Eye (Lond.)*. 2017. Vol. 31, No. 2. P. 241–257. doi: 10.1038/eye.2016.275. Epub 2016 Dec 2. PMID: 27911450; PMCID: PMC5306463.
- Hawkins B.S.; Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten year mortality findings and prognostic factors. COMS report number 24 // *Am. J. Ophthalmol.* 2004. Vol. 138, No. 6. P. 936–951. doi: 10.1016/j.ajo.2004.07.006. PMID: 15629284.
- Yang J., Manson D.K., Marr B.P., Carvajal R.D. Treatment of uveal melanoma: where are we now? // *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2018. Feb. 21, Vol. 10. 1758834018757175. doi: 10.1177/1758834018757175. PMID: 29497459; PMCID: PMC5824910.
- Al Mahmoud T., Quinlan Davidson S., Pond G.R., Deschênes J. Outcome Analysis of Visual Acuity and Side Effect after Ruthenium 106 Plaque Brachytherapy for Medium sized Choroidal Melanoma // *Middle East Afr. J. Ophthalmol.* 2018. Vol. 25, No. 2. P. 103–107. doi: 10.4103/meajo.MEAJO_198_16. PMID: 30122856; PMCID: PMC6071343.
- Seibel I., Cordini D., Rehak M., Hager A., Riechardt A.I., Böker A., Heufelder J., Weber A., Gollrad J., Besserer A., Jousen A.M. Local Recurrence After Primary Proton Beam Therapy in Uveal Melanoma: Risk Factors, Retreatment Approaches, and Outcome // *Am. J. Ophthalmol.* 2015. Vol. 160, No. 4. P. 628–636. doi: 10.1016/j.ajo.2015.06.017. Epub 2015 Jun. 29. PMID: 26133249.
- Dunavoelgyi R., Dieckmann K., Gleiss A., Sacu S., Kircher K., Georgopoulos M., Georg D., Zehetmayer M., Poetter R. Local tumor control, visual acuity, and survival after hypofractionated stereotactic photon radiotherapy of choroidal melanoma in 212 patients treated between 1997 and 2007 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 81, No. 1. P. 199–205. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.035. Epub 2010 Aug 2. PMID: 20675066.
- Modorati G., Miserocchi E., Galli L., Picozzi P., Rama P. Gamma knife radiosurgery for uveal melanoma: 12 years of experience // *Br. J. Ophthalmol.* 2009. Vol. 93, No. 1. P. 40–44. doi: 10.1136/bjo.2008.142208. Epub 2008 Aug. 29. PMID: 18757470.
- Kang D.W., Lee S.C., Park Y.G., Chang J.H. Long term results of Gamma Knife surgery for uveal melanomas // *J. Neurosurg.* 2012. Vol. 117, Suppl. P. 108–114. doi: 10.3171/2012.8.GKS121002. PMID: 23205797.
- Gigliotti C.R., Modorati G., Di Nicola M., Fiorino C., Perna L.A., Miserocchi E., Franzin A., Picozzi P., Bolognesi A., Mortini P., Del Vecchio A., Calandrino R. Predictors of radio induced visual impairment after radiosurgery for uveal melanoma // *Br. J. Ophthalmol.* 2018. Vol. 102, No. 6. P. 833–839. doi: 10.1136/bjophthalmol.2017–310801. Epub 2017 Sep. 13. PMID: 28903963.
- Emara K., Weisbrod D.J., Sahgal A., McGowan H., Jaywant S., Michaels H., Payne D., Pintilie M., Laperriere N.J., Simpson E.R. Stereotactic radiotherapy in the treatment of juxtapapillary choroidal melanoma: preliminary results // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004. Vol. 59, No. 1. P. 94–100. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.10.007. PMID: 15093904.
- Jager M.J., Shields C.L., Cebulla C.M., Abdel Rahman M.H., Grossniklaus H.E., Stern M.H., Carvajal R.D., Belfort R.N., Jia R., Shields J.A., Damato B.E. Uveal melanoma // *Nat Rev. Dis Primers.* 2020. Vol. 6, No. 1. P. 24. doi: 10.1038/s41572-020-0158-0. Erratum in: *Nat. Rev Dis Primers.* 2022. Jan 17; 8, No. 1. P. 4. PMID: 32273508.
- Naumenko L.V., Zhylyayeva K.P., Evmenenko A.A., Zherka I.Yu., Krasny S.A. Eighteen year results of treatment of uveal melanoma using Ruthenium 106 + Rhodium 106 brachytherapy // *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series.* 2021. Vol. 18, No. 3. P. 284–291. https://doi.org/10.29235/1814–6023–2021–18–3 284–291.
- Logani S., Cho A.S., Ali B.H., Withers H.R., McBride W.H., Kozlov K.L., Hall M.O., Lee D.A., Straatsma B.R. Single dose compared with fractionated dose radiation of the OM431 choroidal melanoma cell line // *Am. J. Ophthalmol.* 1995. Vol. 120, No. 4. P. 506–510. doi: 10.1016/s0002-9394(14)72665-0. PMID: 7573309.
- Rennie I., Forster D., Kemeny A., Walton L., Kunkler I. The use of single fraction Leksell stereotactic radiosurgery in the treatment of uveal melanoma // *Acta Ophthalmol. Scand.* 1996. Vol. 74, No. 6. P. 558–562. doi: 10.1111/j.1600–0420.1996.tb00734.x. PMID: 9017041.
- Devin F., Regis J., Berros P., Manera L., Porcheron D., Sedan R., Peragut J.C., Saracco J.B. Traitement du mélanomechoroïdien par radiochirurgie Gamma Knife [Treatment of choroid melanoma by Gamma Knife radiosurgery] // *J. Fr. Ophthalmol.* 1996. Vol. 19, No. 8–9. P. 551–554. French. PMID: 8944138.
- Zehetmayer M., Menapace R., Kitz K., Ertl A., Strenn K., Ruhswurm I. Stereotactic irradiation of uveal melanoma with the Leksell gamma unit // *Front Radiat. Ther. Oncol.* 1997. Vol. 30. P. 47–55. doi: 10.1159/000425687. PMID: 9205884.
- Langmann G., Pendl G., Müllner K., Feichtinger K.H., Papaefthymiouaf G. High compared with low dose radiosurgery for uveal melanomas // *J. Neurosurg.* 2002. Vol. 97 (5 Suppl.). P. 640–643. doi: 10.3171/jns.2002.97.supplement. PMID: 12507112.
- Modorati G., Miserocchi E., Galli L., Picozzi P., Rama P. Gamma knife radiosurgery for uveal melanoma: 12 years of experience // *Br. J. Ophthalmol.* 2009. Vol. 93, No. 1. P. 40–44. doi: 10.1136/bjo.2008.142208. Epub 2008 Aug. 29. PMID: 18757470.
- Mueller A.J., Talies S., Schaller U.C., Horstmann G., Wowra B., Kampik A. Stereotactic radiosurgery of large uveal melanomas with the gamma knife // *Ophthalmology.* 2000. Vol. 107, No. 7. P. 138–1387; discussion 1387–1388. doi: 10.1016/s0161–6420(00)00150–0. PMID: 10889116.
- Guleser U.Y., Sarici A.M., Ucar D., Gonon B., Sengul Samanci N., Özgüroğlu M. Comparison of iodine 125 plaque brachytherapy and gamma knife stereotactic radiosurgery treatment outcomes for uveal melanoma patients // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2021. Nov. 4. doi: 10.1007/s00417–021–05472 x. Epub ahead of print. PMID: 34735632.
- Krema H., Somani S., Sahgal A., Xu W., Heydarian M., Payne D., McGowan H., Michaels H., Simpson E.R., Laperriere N. Stereotactic radiotherapy for treatment of juxtapapillary choroidal melanoma: 3 year follow up // *Br. J. Ophthalmol.* 2009. Vol. 93, No. 9. P. 1172–1176. doi: 10.1136/bjo.2008.153429. Epub 2009 May 3. PMID: 19414441.
- Dieckmann K., Georg D., Zehetmayer M., Bogner J., Georgopoulos M., Pötter R. LINAC based stereotactic radiotherapy of uveal melanoma: 4 years clinical experience // *Radiother. Oncol.* 2003. Vol. 67, No. 2. P. 199–206. doi: 10.1016/s0167–8140(02)00345–6. PMID: 12812851.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 22.02.2022 г.

Вклад авторов:

Вклад в концепцию и план исследования — И.Ю. Жерко, П.Д. Демешко, Л.В. Науменко, И.И. Минайло, О.А. Гиземова. Вклад в сбор данных — И.Ю. Жерко, Л.В. Науменко, Е.П. Жилева, О.А. Гиземова, О.А. Новосельская. Вклад в анализ данных и выводы — И.Ю. Жерко, П.Д. Демешко, Л.В. Науменко, Е.П. Жилева, О.А. Гиземова, О.А. Новосельская. Вклад в подготовку рукописи — И.Ю. Жерко, П.Д. Демешко, Л.В. Науменко, О.А. Гиземова.

Сведения об авторах:

Жерко Ирина Юрьевна — врач-офтальмолог государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н.Александрова»; 223040, Республика Беларусь, Минская область, Минский район, аг. Лесной; e-mail: zherko.irina@mail.ru;

Демешко Павел Дмитриевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории лучевой терапии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н.Александрова»; 223040, Республика Беларусь, Минская область, Минский район, аг. Лесной; e-mail: pdemeshko@me.com;

Науменко Лариса Владимировна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории онкопатологии головы и шеи с группой онкопатологии центральной нервной системы государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н.Александрова»; 223040, Республика Беларусь, Минская область, Минский район, аг. Лесной; e-mail: larisana@mail.ru;

Минайло Ирина Ивановна — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией лучевой терапии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н.Александрова»; 223040, Республика Беларусь, Минская область, Минский район, аг. Лесной; e-mail: iminailo@tut.by;

Жилева Екатерина Павловна — врач-офтальмолог государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова»; 223040, Республика Беларусь, Минская область, Минский район, аг. Лесной; e-mail: kukiuu@yandex.by;
Гиземова Ольга Анатольевна — врач-радиационный онколог государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова»; 223040, Республика Беларусь, Минская область, Минский район, аг. Лесной; e-mail: gizemova@mail.ru;
Новосельская Оксана Александровна — врач-радиационный онколог государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова»; 223040, Республика Беларусь, Минская область, Минский район, аг. Лесной; e-mail: oksanvsk@mail.ru.



Авторы:

Н. А. Беляков, Т. Н. Трофимова, Е. Н. Кулагина, Д. В. Митюрин,
А. К. Тучапский, В. В. Фирсов, Ю. Б. Шелаев, Е. П. Шелаева

В издании собраны и изложены в исторической последовательности материалы, относящиеся к эпидемиям и пандемиям наиболее опасных для человечества заболеваний. Показано, какое влияние оказывали они на общий ход истории и различные стороны человеческого бытия, на развитие науки, прежде всего медицины, техники, производства, как отразились в искусстве и литературе. Представлена целая галерея ученых, внесших весомый вклад в борьбу со смертоносными инфекциями. В книгу вошло около 430 иллюстраций. Издание рассчитано на медицинских работников и широкий круг читателей.

**ПРИБРЕСТИ КНИГУ ВЫ МОЖЕТЕ НА САЙТЕ
БАЛТИЙСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА
<https://bmoc-spb.ru/izdat/>, тел.: (812) 956-92-55**