

УДК 616–006:546.711:57.085.23

Долгушин Б.И.<sup>1</sup>, Ушакова Т.Л.<sup>2,3</sup>, Погребняков И.В.<sup>1</sup>, Трофимов И.А.<sup>1</sup>, Кукушкин А.В.<sup>1</sup>,  
 Виршке Э.Р.<sup>1</sup>, Горовцова О.В.<sup>2</sup>, Серов Ю.А.<sup>2</sup>, Яровой А.А.<sup>4</sup>, Саакян С.В.<sup>5</sup>, Поляков В.Г.<sup>2,3</sup>

## РОЛЬ СЕЛЕКТИВНОЙ ИНТРААРТЕРИАЛЬНОЙ И ИНТРАВИТРЕАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С РЕТИНОБЛАСТОМОЙ

<sup>1</sup> *Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной радиологии  
 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский  
 исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва,  
 Российская Федерация*

<sup>2</sup> *Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии  
 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский  
 исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва,  
 Российская Федерация*

<sup>3</sup> *Кафедра детской онкологии Федеральное государственное бюджетное  
 образовательное учреждение дополнительного профессионального образования  
 "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования"  
 Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация*

<sup>4</sup> *Федеральное государственное бюджетное учреждение межотраслевой научно-  
 технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. С. Федорова Минздрава России,  
 Москва, Российская Федерация*

<sup>5</sup> *Федеральное государственное бюджетное учреждение  
 «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца»  
 Минздрава России, Москва, Российская Федерация*

**Цель исследования.** Улучшение результатов органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой (ИРБ) с применением методов локальной селективной интраартериальной (СИАХТ) и интравитреальной (ИВХТ) химиотерапии.

**Материалы и методы.** В исследование включены результаты лечения 110 детей (129 глаз) в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Минздрава России с диагнозом одно- и двухсторонней ИРБ с 2011 по 2017 год. Все дети/глаза были разделены на 2 группы: в 1-ю группу сочетанной терапии вошли 99 детей/116 глаз, которым СИАХТ±ИВХТ проводились при недостаточной эффективности ранее проведенного лечения при резистентных формах ИРБ (n=32) и согласно мультицентровому протоколу лечения ИРБ групп С и D (n=84). Во 2 группу монотерапии СИАХТ±ИВХТ включено 11 пациентов/13 глаз с первично выявленной одно- и двусторонней формой ИРБ, которым первым этапом лечения проводили локальную химиотерапию, включающую СИАХТ±ИВХТ.

**Результаты.** В группе сочетанной терапии сохранено 95 из 114 глаз. Сохранность глаз по Каплану-Мейеру была 94,5% через 1 год (106 глаз из 114), 88,5% (98 глаз из 114) через 2 года, 86,5% (97 глаз из 114) через 3 года, 82,9% (96 глаз из 114) через 4 года и 78,5% (95 глаз из 114) с 4-го по 6-ой годы. Срок наблюдения составил  $30,3 \pm 16,81$  мес., срок безрецидивного течения  $-23,74 \pm 12,45$  мес. В группе монотерапии СИАХТ±ИВХТ сохранено 11 из 12 глаз. Сохранность глаз по Каплану-Мейеру была 92,3% через 1 и 2 года. Срок наблюдения составил  $13,5 \pm 5,3$  мес., срок безрецидивного течения  $-9,7 \pm 5,2$  мес.

**Заключение.** Исследование продемонстрировало высокую эффективность локальной химиотерапии с применением перспективных методов органосохраняющего лечения как в составе комплексной терапии при далекозашедших и резистентных формах, так и в самостоятельном варианте лечения у детей с первично-выявленной ИРБ.

**Ключевые слова:** ретинобластома, органосохраняющее лечение, интервенционная радиология, селективная интраартериальная химиотерапия (СИАХТ), интравитреальная химиотерапия (ИВХТ).

*B. Dolgushin<sup>1</sup>, T. Ushakova<sup>2</sup>, I. Pogrebnyakov<sup>1</sup>, I. Trofimov<sup>1</sup>, A. Kukushkin<sup>1</sup>, E. Virshke<sup>1</sup>,  
O. Gorovtsova<sup>2</sup>, Y. Serov<sup>2</sup>, A. Yarovoy<sup>3</sup>, S. Saakyan<sup>4</sup>, V. Polyakov<sup>2</sup>*

**THE ROLE OF SELECTIVE INTRAARTERIAL AND INTRAVITREAL CHEMOTHERAPY  
IN ORGAN-PRESERVING TREATMENT OF THE CHILDREN WITH AN INTRAOCULAR  
RETINOBLASTOMA**

<sup>1</sup>*SRI of clinical and experimental radiology of N.N.Blokhin CRC, Moscow, Russian Federation*

<sup>2</sup>*SRI of pediatric oncology and hematology of N.N.Blokhin CRC, Moscow, Russian Federation*

<sup>3</sup>*S.Fyodorov Eye Microsurgery Complex, Moscow, Russian Federation*

<sup>4</sup>*Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation*

**The aim of the research.** Improving of organ-preserving treatment results of the children with an intraocular retinoblastoma (IRB) with local selective intra-arterial (IAC) and intravitreal (IViC) chemotherapy methods.

**Materials and methods.** The research included treatment results of 110 children (129 eyes) in N.N.Blokhin Cancer Research Center of Oncology with one - and a bilateral retinoblastoma from 2011 to 2017. All patients/eyes were divided into 2 groups. The first group (combined therapy) included 99 children/116 eyes where IAC±IViC were carried out due to insufficient efficiency of earlier treatment of RB refractory forms (n=32) and according to the multicenter protocol of an retinoblastoma C and D groups treatment (n=84). The 2nd group of IAC±IViC monotherapy included 11 patients/13 eyes with initially identified one - and bilateral IRB where the local chemotherapy (IAC±IViC) was the first treatment stage.

**Results.** In the first group 95 of 114 eyes were retained. The salvage of eyes by Kaplan-Meier was reached in 94,5% in 1 year, 88,5% in 2 years, 86,5% in 3 years, 82,9% in 4 years and 75,0% from 4th to 6th years. Patients were followed up to 30,3±16,81 month, and 23,74 ±12,45 months was the recurrence-free period. In group of IAC±IViC monotherapy 11 of 12 eyes were retained. The salvage of eyes by Kaplan-Meier was reached in 92,3% in 1 and 2 years. Patients were followed up to 13,5±5,3 months, and 23,74 ±12,45 months was the recurrence-free period.

**Conclusion.** Local chemotherapy is an effective and perspective organ-preserving method. It can be used as a complex therapy part of advanced and refractory IRB forms and as a monotherapy of the primary identified IRB.

**Keywords:** retinoblastoma, organ-preserving treatment, intervention radiology, selective inraarterial chemotherapy (IAC), inravitreal chemotherapy (IViC).

Ретинобластома (РБ) – злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения оптической части сетчатки глаза. Ее удельный вес составляет от 2,5 до 4% от всех новообразований детского возраста и 11% от всех опухолей у детей первого года жизни. Среди всех внутриглазных злокачественных опухолей у детей частота РБ достигает 90-95%. (1-3)

Показатели смертности у пациентов с РБ связаны с поздней диагностикой, метастазированием и с развитием вторых опухолей, главным образом, сарком, чаще при проведении лучевой терапии. Два наиболее часто встречаемых симптома при клиническом осмотре - это лейкокория (желтое свечение зрачка или симптом «кошачьего глаза») и косоглазие. Диагноз устанавливается с помощью офтальмологического обследования, выполненного под наркозом с максимальным медикаментозным мидриазом и использованием мидриатической ретинальной камеры, ультразвукового исследования глаз и магнитно-резонансной томографии орбит и головного мозга с контрастным усилением для уточнения диагноза и оценки распространенности заболевания [4].

С целью определения возможности и видов органосохраняющего лечения в зависимости от групповой принадлежности ИРБ (в случае двустороннего поражения – для каждого глаза отдельно) в повседневной практике широко применяется Международная классификация интраокулярной РБ по системе ABC.

Лечение ИРБ является непростой задачей, требующей от врача-онколога мультидисциплинарного персонализированного подхода, сочетающего в себе лекарственные, хирургические и лучевые методы.

В последнее десятилетие на смену высокотравматичным и органоуносящим методикам пришли новые перспективные методы органосохраняющего лечения [5-8]. С начала 90-х гг. XX века для достижения редукции опухоли внутри глаза, предотвращения её экстраокулярного распространения и подготовки к локальным видам лечения стали широко использо-

вать в качестве первой линии системную неoadьювантную полихимиотерпию (ПХТ). Хорошо зарекомендовал себя режим винкристин + этопозид + карбоплатин - VEC, разработанный американскими учеными С. Shields с соавторами. Однако применение только системной химиотерапии не приводит к полной резорбции опухоли, что требует проведения дополнительного локального воздействия [9].

По мнению многих авторов, расширение возможностей органосохраняющего лечения детей, больных ИРБ с неблагоприятными предпосылками к органосохраняющему лечению, возможно за счет повышения биодоступности химиопрепарата при локальном использовании химиотерапии. В этой связи большой интерес заслуживает метод *селективной интраартериальной химиотерапии (СИАХТ)*, который позволяет уменьшить концентрацию химиопрепарата в системном кровотоке, тем самым снижая токсичность и минимизируя побочные эффекты (нейтропению, анемию, развитие вторичных опухолей)[10]. Сокращение системной абсорбции делает возможным подведение высоких доз химиопрепарата непосредственно к опухоли, улучшая его биодоступность. Введение лекарств непосредственно в полость глаза при *интравитреальной химиотерапии (ИВХТ)* является наиболее эффективным способом создания высокой терапевтической концентрации в стекловидном теле и сетчатке глаза при эндофитном характере роста опухоли и плавающих в стекловидном теле опухолевых отсевах [11-14]. В этой связи представляется перспективным изучение возможностей СИАХТ и ИВХТ и их роли при мультидисциплинарном подходе к лечению ИРБ у детей, что и явилось предметом нашего исследования.

**Цель исследования.** Улучшение результатов лечения детей с ИРБ без использования ДЛТ и отказа от энуклеации, при которых основная задача фокусируется не только в спасении жизни ребенка и повышении выживаемости, но и в сохранении глазного яблока как функционирующего органа зрения и улучшении качества жизни при минимальных осложнениях.

**Материалы и методы.** В исследование включены результаты обследования и лечения 110 детей (129 глаз), находившихся на лечении в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Минздрава России с диагнозом одно- и двухсторонней ретинобластомой с февраля 2011 по январь 2017 года. Характеристика больных по полу и возрасту представлена в таблице 1.

Таблица 1

Общая характеристика исследуемой группы

	Количество больных 110	
	Абсолютное количество	%
Пол:		
мальчики	54	50,1%
девочки	56	50,9%
Возраст:		
до 1 года	63	57,3%
от 13-24 мес	26	23,6%
от 25-36 мес	9	8,2%
старше 3 лет	12	10,9%
Средний возраст (мес.)	16,0±14,71	

Наибольшее количество больных на момент проведения первой процедуры СИАХТ находилось в возрасте до 1 года, что составило 57%. Средний возраст всей исследуемой группы 16,0±14,71 мес.

Средний возраст на момент установки диагноза в группе с односторонней РБ составил 18,6 мес. (от 4,0 до 103,6 мес.), тогда как с двухсторонней - 13,6 мес. (3,1 до 86,0 мес.).

Данные о распределении больных и количеству пораженных РБ глаз по форме поражения (односторонняя/двухсторонняя) представлены в таблице 2.

Таблица 2

## Распределение больных/глаз по форме поражения

Форма поражения	Количество больных 110	
	Абсолютное количество	%
односторонняя	63	57,3%
двусторонняя	47	42,7%
всего	110	100,0%
	Количество глаз 129	
односторонняя	63	48,8%
двусторонняя	66	51,2%

У 19 из 47 детей с двусторонней РБ проведено лечение с применением СИАХТ одновременно обоим глаз – тандемная терапия. У 26 детей с двусторонней РБ на момент включения в исследование у 16-ти выполнена энуклеация наиболее пораженного глаза, у 10-ти – выявлена регрессия опухоли со стабилизацией, 2-е – получают другой вид лечения (ФокТ).

С целью оценки технических аспектов, непосредственной эффективности и отдаленных результатов у пациентов с двусторонним процессом дальнейший сравнительный анализ проведен *по отдельным глазам*.

Результаты распределения глаз по группам заболевания представлены в таблице 3 согласно Международной Системе Классификации ИРБ.

Таблица 3

Распределение глаз по группам,  
Международная Классификации Интраокулярной Ретинобластомы

Группа:	Количество глаз 129	
	Абсолютное количество	%
A	1	0,8%
B	18	14,0%
C	20	15,5%
D	75	58,1%
E	15	11,6%

Все пациенты в зависимости от предшествующего лечения были разделены на 2 группы.

В 1 группу *сочетанной терапии* вошли 99 детей/116 глаз, которым СИАХТ проводилась при недостаточной эффективности ранее проведенного лечения при резистентных формах РБ (n=32) или согласно мультицентровому протоколу лечения первичной ИРБ групп «С» и «D» (n=84). В данную группу вошли пациенты, глаза которых ранее были подвергнуты комбинированному органосохраняющему лечению. Основным методом предшествующего лечения во всех случаях являлась системная полихимиотерапия (ПХТ) без или с применением ИВХТ, ЛТ и фокальной терапии (ФокТ), а именно брахитерапии (БТ), транспупиллярной термотерапии (ТТТ), лазерокоагуляции и криодеструкции, однако, несмотря на него, сохранялись признаки активной опухолевой ткани либо отмечался продолженный рост опухоли и/или формирование новых очагов.

Из 99 пациентов 50 (51,7%) были мужского и 49 (48,3%) - женского пола в возрасте на момент постановки диагноза и начала основного лечения от 3 до 103 месяцев, медиана возраста составила  $16,1 \pm 14,9$  мес. В 57,8% (n=67) случаев опухоль диагностирована в возрасте до 1 года. Односторонняя РБ преобладала и встретилась у 57,6% (n=57) пациентов. Средний возраст больных односторонней РБ был  $16 \pm 12,2$  мес (1-42 мес), а при двусторонней РБ -  $9,7 \pm 5$  мес (3- 20мес).

Интраокулярное распространение, характерное для группы «В», было отмечено в 15 (13,0%) глазах, для группы «С» - в 20 (17,5%) глазах, для группы «D» - в 66 (56,9%) и для группы «Е» - в 15 (12,9%). Ни одному пациенту из данной группы локальная химиотерапия не назначалась первично. 14 из 59 глаз (23,7%) у пациентов двусторонней РБ первично были удалены, т.к. интраокулярная опухоль в удаленных глазах имела признаки, характерные для группы «Е». Все 99 пациентов получили системную ПХТ (96 – 1 линия VEC (винкристин, этопозид, карбоплатин), 4-2 линия VIA/VIDE (винкристин, ифосфамид, актиномицин D, доксорубицин, этопозид) (среднее количество курсов  $3,3 \pm 4,42$ ; от 1 до 46). Для лечения глаз при недостаточной эффективности системной ПХТ и сохраняющейся активной опухолевой ткани всем пациентам ( $n=99$ ), согласно плану лечения, добавлялась локальная химиотерапия, а именно СИАХТ с или без ИВХТ.

Клиническая картина по данным осмотра на ретинальной камере была вариабельной: солитарные узлы были выявлены в 72 глазах (62%), мультицентричная форма - в 44 глазах (38%). Во всех случаях выявлялась рыхлая опухолевая ткань, кальцификаты разной степени выраженности, отсеы по сетчатке ( $n=83$ ) и опухолевые клоны в стекловидном теле при эндофитном и смешанном характере роста ( $n=55$ ). Диск зрительного нерва отчетливо визуализировался в 64 случаях (55,2%), в 16 (13,8%), – был полностью закрыт опухолью, в 20 (17,2%) – частично прикрыт и в 14 (13,8%) - граничил по контуру с основным узлом.

При ультразвуковом исследовании глаза в В-режиме до первой процедуры СИАХТ в обеих подгруппах визуализировали образования с ровной поверхностью неправильной формы, неоднородной структуры. Проминенция узлов опухоли до первого курса СИАХТ составила  $5,0 \pm 2,2$  см (до начала лечения при первичном обследовании была  $8,7 \pm 3,1$  мм), диаметр основания до первого курса СИАХТ –  $9,5 \pm 2,9$  мм (до начала лечения при первичном обследовании был  $13,8 \pm 4,1$  мм). Таким образом, на момент проведения 1-го курса СИАХТ уже была отмечена резорбция размеров опухолевых узлов в среднем на  $72,8 \pm 21,7\%$  (при измерении объема учитывались максимальные размеры основания опухолевого узла и высота его проминенции по данным УЗИ до начала и после завершения лечения).

В группе пациентов ( $n=99$ )/глаз ( $n=116$ ), первично получавших сочетанную терапию 74 из 116 глаз были дополнительно пролечены ИВХТ в дни проведения СИАХТ.

Вторая группа *первичной локальной химиотерапии* пациентов получала СИАХТ первично, без предшествующего лечения, за исключением одного случая после ФокТ по поводу продолженного роста. Ни одному пациенту системная химиотерапия не назначалась первично. Это были 11 пациентов (13 глаз) с первично выявленной одно- и двусторонней РБ. Из 11 пациентов 4 (36,4%) были мужского и 7 (53,6%) - женского пола в возрасте на момент постановки диагноза и начала основного лечения от 3 до 50 месяцев, медиана возраста составила  $15,1 \pm 12,5$  мес. В 72,7% случаев ( $n=8$ ) опухоль диагностирована в возрасте до 1 года. Односторонняя РБ преобладала и встретилась у 54,5% ( $n=6$ ) пациентов.

Интраокулярное распространение группы «А» было зарегистрировано в 1 глазу (14,3%), группы «В» - в 3 глазах (23,1%) и группы «D» - в 9 глазах (69,2%).

У 2-ух пациентов с двусторонней РБ первично была выполнена энуклеация наиболее пораженного глаза, и при гистологическом исследовании удаленного глаза не были выявлены гистологические критерии, наличие которых потребовало бы назначения системной ПХТ.

Клиническая картина по данным осмотра на ретинальной камере была вариабельной: солитарные узлы были выявлены в 9 глазах (69,2%), мультицентричная форма - в 4 глазах (30,8%). Во всех случаях выявлялась рыхлая опухолевая ткань, отсеы по сетчатке ( $n=7$ ) и опухолевые клоны в стекловидном теле при эндофитном и смешанном характере роста ( $n=6$ ). Диск зрительного нерва отчетливо визуализировался в 7 случаях (53,8%), в 3 (23,1%) – был полностью закрыт опухолью, в 2 (15,4%) – частично прикрыт и в 1 (7,7%) - граничил с основным узлом по контуру.

При ультразвуковом исследовании глаза в В-режиме до первой процедуры СИАХТ визуализировали образования с ровной поверхностью неправильной формы, неоднородной

структуры. Проминенция узлов опухоли до начала лечения была  $6,3 \pm 2,98$  мм, диаметр –  $11,3 \pm 4,33$  мм.

Плохо поддающиеся лечению отсевы в стекловидное тело подвергались альтернирующим курсам ИВХТ: топотекан 20 мкг – мелфалан 20 мкг (количество курсов зависело от ответа на лечение).

При наличии признаков активной интраокулярной опухоли после завершающей СИАХТ пациентам обеих групп не ранее, чем через 4 недели могли быть применены следующие методы ФокТ: ТТТ и/или БТ и/или криотерапия.

#### *ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ СИАХТ*

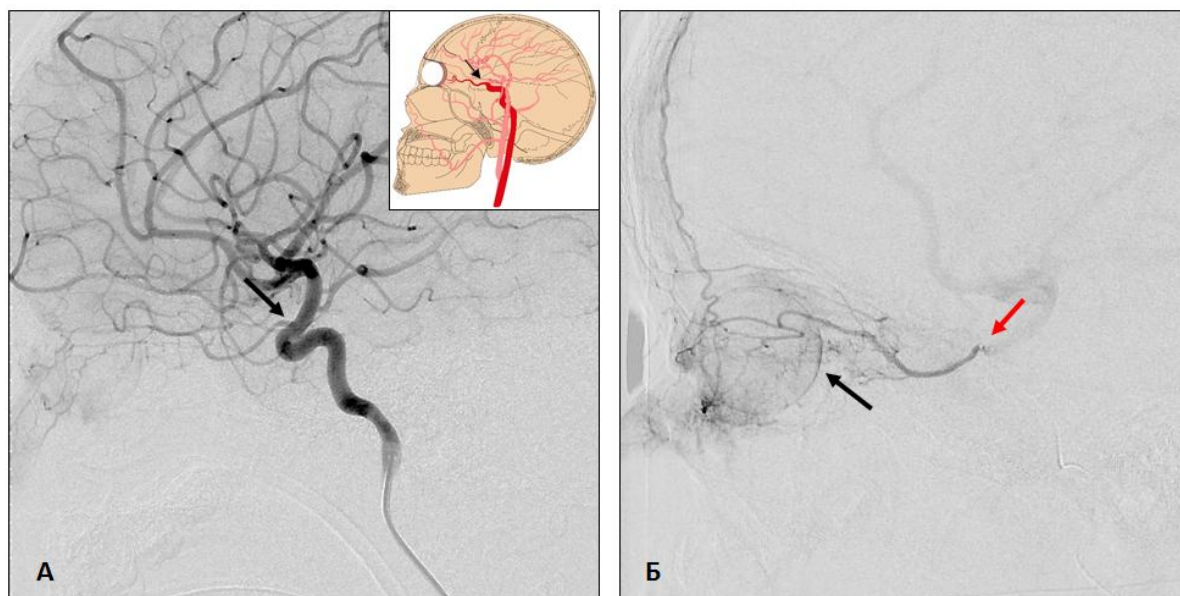
Проведение процедуры СИАХТ осуществлялось в рентгенооперационной в условиях комбинированного интубационного наркоза. Всего выполнено 313 процедур СИАХТ.

Были применены 2 методики доставки химиопрепарата: 1) микрокатетерная техника (выполнено 245 процедур; 80,85% наблюдений) с суперселективной катетеризацией с помощью микрокатетера глазной артерии или коллатеральных ветвей наружной сонной артерии при гемодинамическом перераспределении кровотока (рис.1); 2) микробаллонная техника (было выполнено 58 процедур; 19,15% наблюдений), которая проводилась с помощью специального катетера с баллоном-окклюдером. Временная остановка кровотока в бассейне ипсилатеральной внутренней сонной артерии дистальнее места отхождения глазной артерии и введением алкилирующего агента проксимальнее баллона создавала условия для селективного попадания химиопрепарата в сосуды глаза без риска его выброса в нецелевые сосуды головного мозга [15,16], что продемонстрировано на рис.2.

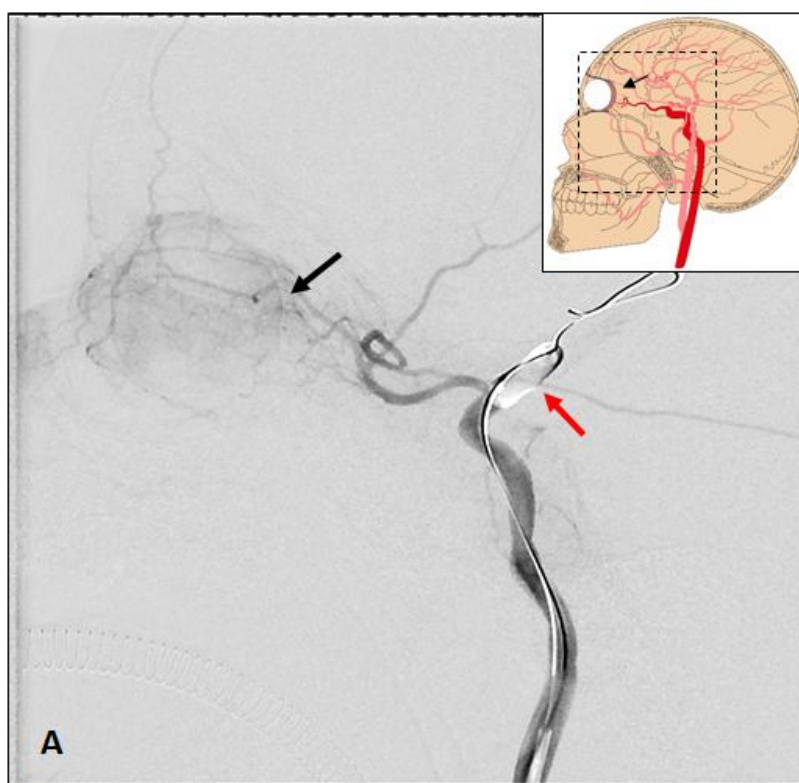
Особенностями химиотерапии для процедуры СИАХТ являлись расчетные дозы химиопрепаратов. Согласно программному лечению больных с ИРБ, когда СИАХТ являлась частью протокола и начиналась после первичной системной ПХТ, и в дальнейшем повторялась до 3 раз с интервалом 21-28 дней, альтернируя с системной ПХТ, доза мелфалана для СИАХТ составляла  $5 \text{ мг/м}^2$  на каждый глаз при лечении обоих глаз и  $7,5 \text{ мг/м}^2$  при лечении одного глаза. При первичной СИАХТ дозы мелфалана рассчитывались в зависимости от возраста и составляли от 3 до 5 мг. При рефрактерных и рецидивных РБ проводились повторные курсы СИАХТ мелфаланом или в комбинации мелфалана с топотеканом. Доза мелфалана составляла от 3 до 7,5 мг, а топотекана - от 0,5 до 1 мг.

*Офтальмологическая поддержка.* По окончании процедуры с противоотечной целью парабульбарно вводился раствор бетаметазона 0,5 мл. В течение первых 3-5 дней после процедуры продолжалась системная противовоспалительная терапия неспецифическими противовоспалительными средствами в возрастных дозировках per os или per rectum (ибупрофен), противоаллергическая терапия внутрь (эбастин, дезлортадин, диметинден) в возрастных дозировках. Местно применялись средства борьбы с отеком глазничной области, а именно глазные капли: дексаметазон + индометацин по 1 капле 3 раза в день (10-14 дней).

Всего на каждый глаз с показаниями к данному виду лечения рекомендовалось до 3 процедур с интервалом 21-28 дней и оценкой эффекта перед очередным курсом.



**Рис.1.** Диагностическая ангиография для проведения СИАХТ с применением микрокатетерной технологии. А. Внутренняя каротидография, левая боковая проекция, DSA: типичное отхождение левой глазной артерии (стрелка). Б. Селективная катетеризация глазной артерии микрокатетером (красная стрелка): контрастирование мелких ретинальных артерий и сетчатки глаза (черная стрелка)



**Рис.2.** СИАХТ с применением микробаллона, левая боковая проекция, DSA. С помощью микробаллона (красная стрелка) произведено перераспределение кровотока в ВСА с отчетливым контрастированием сетчатки глаза (черная стрелка)

#### *ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ ИВХТ*

Доза мелфалана 16 мкг разводилась в 0,05 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводилась с интервалом 21 день. Место инъекции определялось расположением основной опухоли. Например, при расположении опухолевого узла в нижней половине глаза точка инъекции находилась в 3-4 мм от лимба на 12 часах (рис.3). В связи с возможным повышением внутриглазного давления, проводился пальцевой массаж глаза через верхнее веко. При рефрактер-

ных и рецидивных отсевах РБ в стекловидное тело использовалась альтернирующая схема двумя препаратами: мелфалан 20 мкг и топотеканн 20 мкг. Данная схема лечения предусматривала не менее 4 инъекций (чередование инъекций мелфалана и топотекана) с интервалом 7 дней. Для инъекции использовались тонкие иглы 30G, длиной 12 мм.

*Офтальмологическая поддержка.* После инъекции проводились инстилляциии бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония, ципрофлоксацина и дексаметазона по 2-3 капли каждого препарата с интервалом 20 сек. В послеоперационном периоде инстилляциии бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония, ципрофлоксацина и дексаметазона продолжались по 1 капле три раза в день не менее 2 недель.



Рис. 3. Обработка операционного поля и выбор места инъекции для ИВХТ

### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Динамическое наблюдение включало полное клинко-инструментальное офтальмологическое обследование через 3—4 недели после проведения курса СИАХТ. Эффективность введения химиопрепарата в каждой группе оценивалась на основе анализа данных офтальмоскопии, ультразвукового исследования, снимков RetCam.

В случае неудачи лечения в нашем исследовании принималось решение о необходимости проведения повторной СИАХТ, ИВХТ, второй линии системной химиотерапии, дистанционной лучевой терапии, альтернативных видов лучевой терапии (гамма-нож) или энуклеации каждого из глаз. Смерть, развитие второй опухоли, метастазирование опухоли должны были расцениваться как неудача лечения обоих глаз у пациентов с билатеральным поражением.

### СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Анализ результатов исследования проводился в соответствии со стандартными алгоритмами вариационной статистики с помощью пакета программ Statistics 10. Для каждого показателя, измеряемого по количественной шкале, рассчитано среднее групповое значение, среднее квадратическое отклонение и стандартная ошибка среднего. Для показателей, измеряемых по номинальной или ранговой шкале, определены соответствующие частоты выявления разных градаций каждого показателя в процентах. Связи между показателями оценены по величине коэффициентов линейной корреляции. Статистическая достоверность различий между значениями количественных показателей в группе больных вычислена с помощью модифицированного t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Для оценки вероятно-



сти отрицательного исхода во времени использовался метод построения кривых выживаемости Каплана-Мейера.

#### Результаты. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ В ГРУППЕ СОЧЕТАННОЙ ТЕРАПИИ

У 63 (54,3%) из 116 глаз дополнительные методы локальной терапии после завершения СИАХТ и ИВХТ не потребовались в связи с полной регрессией опухоли (без признаков рецидива за весь период наблюдения). При ультразвуковом исследовании глаза в В-режиме проминенция узлов опухоли после завершения СИАХТ составила  $4,1 \pm 1,95$  мм (до первого курса СИАХТ была  $5,0 \pm 2,22$  мм), диаметр основания после завершения СИАХТ –  $8,4 \pm 2,56$  мм (до первого курса СИАХТ –  $9,5 \pm 2,92$  мм). Таким образом, после завершения СИАХТ была отмечена дальнейшая резорбция размеров опухолевых узлов от начала лечения в среднем на  $81,5 \pm 15,3\%$ , до СИАХТ - на  $72,8 \pm 19,6\%$  (при измерении объема учитывались максимальные размеры основания опухолевого узла и высота его проминенции по данным УЗИ до начала и после завершения лечения).

В то же время, признаки остаточной опухолевой ткани были отмечены в 41 (35,3%) глазу, что потребовало проведения дополнительной ФокТ (таб.4) и в 5-ти случаях – проведения ДЛТ (на этапе внедрения метода СИАХТ в клинику).

Таблица 4

Виды Локальной терапии (ФокТ) в качестве долечивания после завершения СИАХТ

Вид ФокТ:	Количество:
ТТТ	12
Брахи	12
ТТТ+брахи	11
ТТТ-крио	2
ТТТ-брахи-крио	2
Брахи-крио	2

В 8 (6%) глазах после последнего курса СИАХТ при контроле в течение месяца отмечен бурный продолженный рост опухоли (6 глаз с РБ группы «D» и 2 глаза с РБ группы «E»), по поводу которого в качестве долечивания в 1-ом случае проведена ЛТ, в 1-ом – БТ, в 1-ом – ЛТ и 2-ая линия системной ПХТ, в 1-ом случае – 2-ая линия системной ПХТ и БТ. Однако, несмотря на проведенное лечение всем пациентам выполнена энуклеация пораженного глаза (в 3-ех случаях – ввиду терапевтических осложнений после дополнительного лечения (ЛТ и 2 БТ), в 2-ух случаях - из-за локализации опухоли на диске зрительного нерва).

Рецидив (появление новых очагов на сетчатке и/или в стекловидном теле был отмечен в 25 (21,6%) из 116 глаз. Основными видами лечения были методы ФокТ как в самостоятельном варианте, так и в различных сочетаниях друг с другом в 14 глазах (12%), альтернирующие курсы ИВХТ были применены в 6 случаях (5,2%), вторая линия системной химиотерапии - в 4 случаях (3,5%) (из них в 1-ом - в сочетании с ТТТ и в 1-ом - с последующим проведением ДЛТ), в 1-ом – ДЛТ.

После регистрации рецидива энуклеация была проведена в 11 случаях (9,5%): при РБ группы «С» – в 2 случаях (при отсутствии ответа опухоли после 2-ой линии ПХТ и ДЛТ), РБ группы «D» - в 5 случаях (в 1-ом случае по поводу внутриглазных терапевтических осложнений, при прогрессии заболевания (в 1-ом – после 2-ой линии ПХТ и в 1-ом – после ДЛТ), РБ группы «E» - в 4 случаях при прогрессии заболевания.

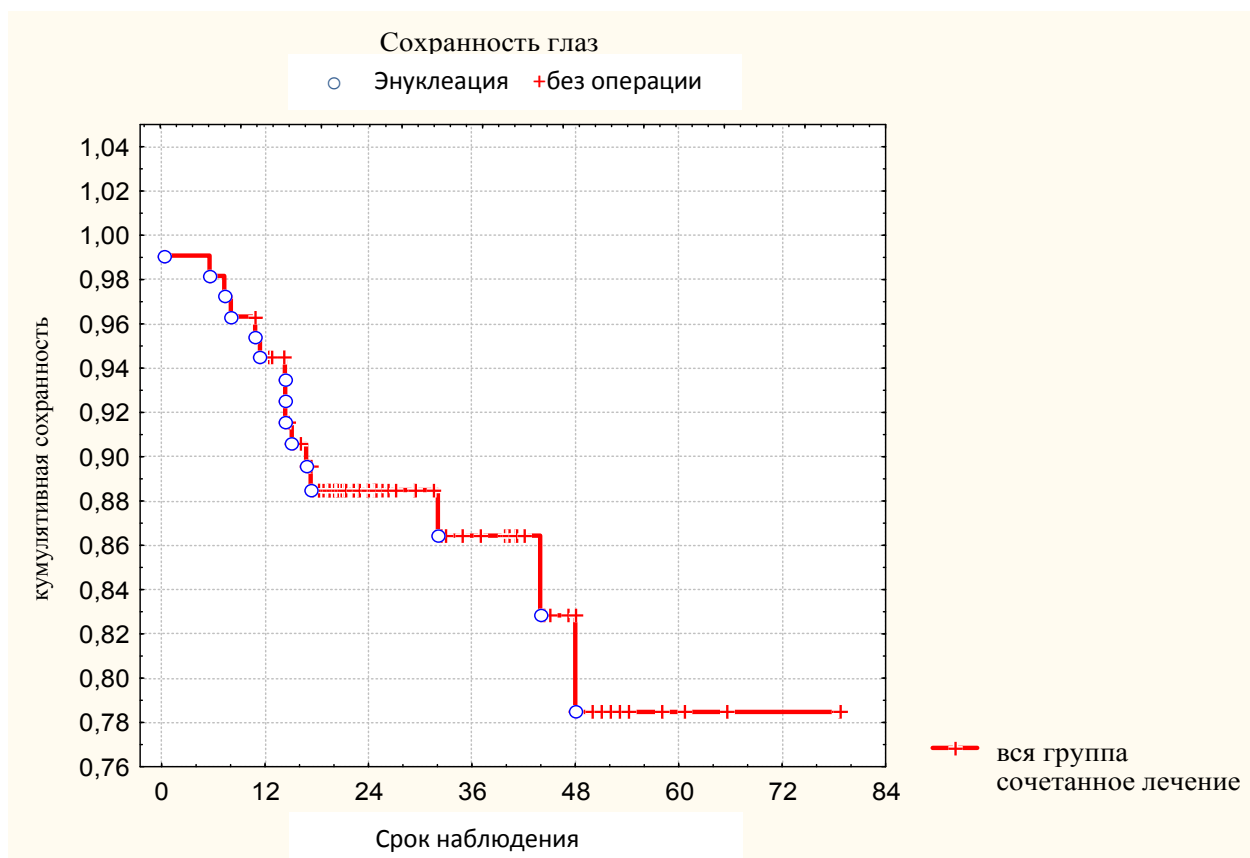
Мы придерживаемся мнения, что неудачей органосохраняющего лечения следует считать энуклеацию глаза и агрессивные виды консервативного лечения: вторую линию химиотерапии, дистанционную лучевую терапию, гамма-нож.

Таким образом, из всех 116 глаз вторая линия химиотерапии была применена в 5 случаях (4,3%), дистанционная лучевая терапия – в 7 случаях (6,0%), сочетание ДЛТ+2-ая линия ПХТ- в 3 случаях (2,6%), гамма-нож – в 1 случае (0,9%).

Зарегистрированы 2 случая смерти. Первый пациент умер от экстраокулярной прогрессии РБ в связи с отказом от динамического наблюдения после проведенного органосохраняющего лечения. Вторая опухоль (острый лейкоз) стала причиной смерти у второго пациента.

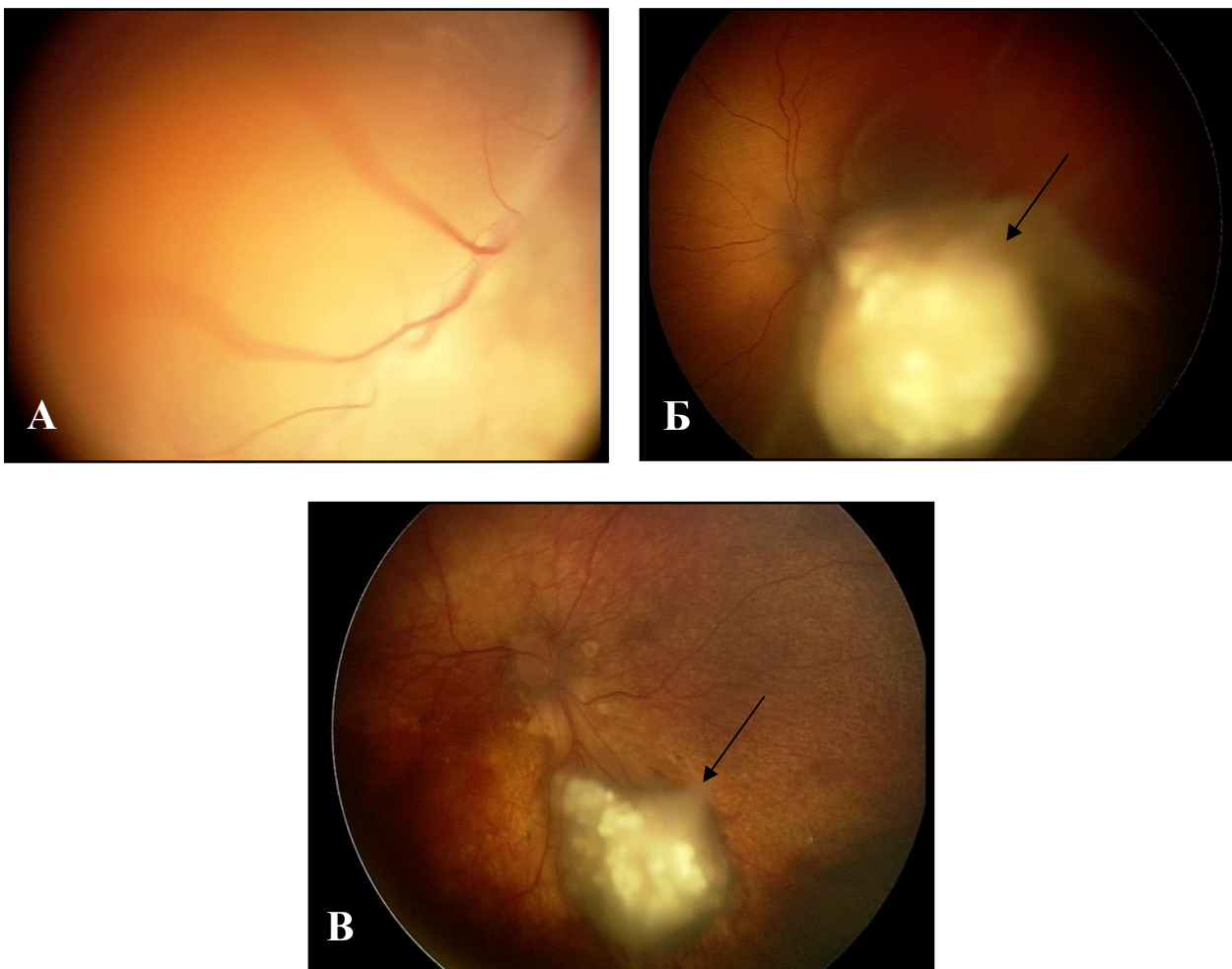
Сохранено 97 из 114 глаз, из них 15 глаз (100%) группы «В», 18 из 20 глаз (90%) группы «С», 55 из 65 (84,6%) глаз группы «D», 9 из 14 глаз (64,3%) группы «E» (рис.4,5).

Сохранность глаз по Каплану-Мейеру была 94,5% через 1 год (106 глаз из 114), 88,5% (98 глаз из 114) через 2 года, 86,5% (97 глаз из 114) через 3 года, 82,9% (96 глаз из 114) через 4 года и 78,5% (95 глаз из 114) с 4-го по 6-ой годы (**график 1**).

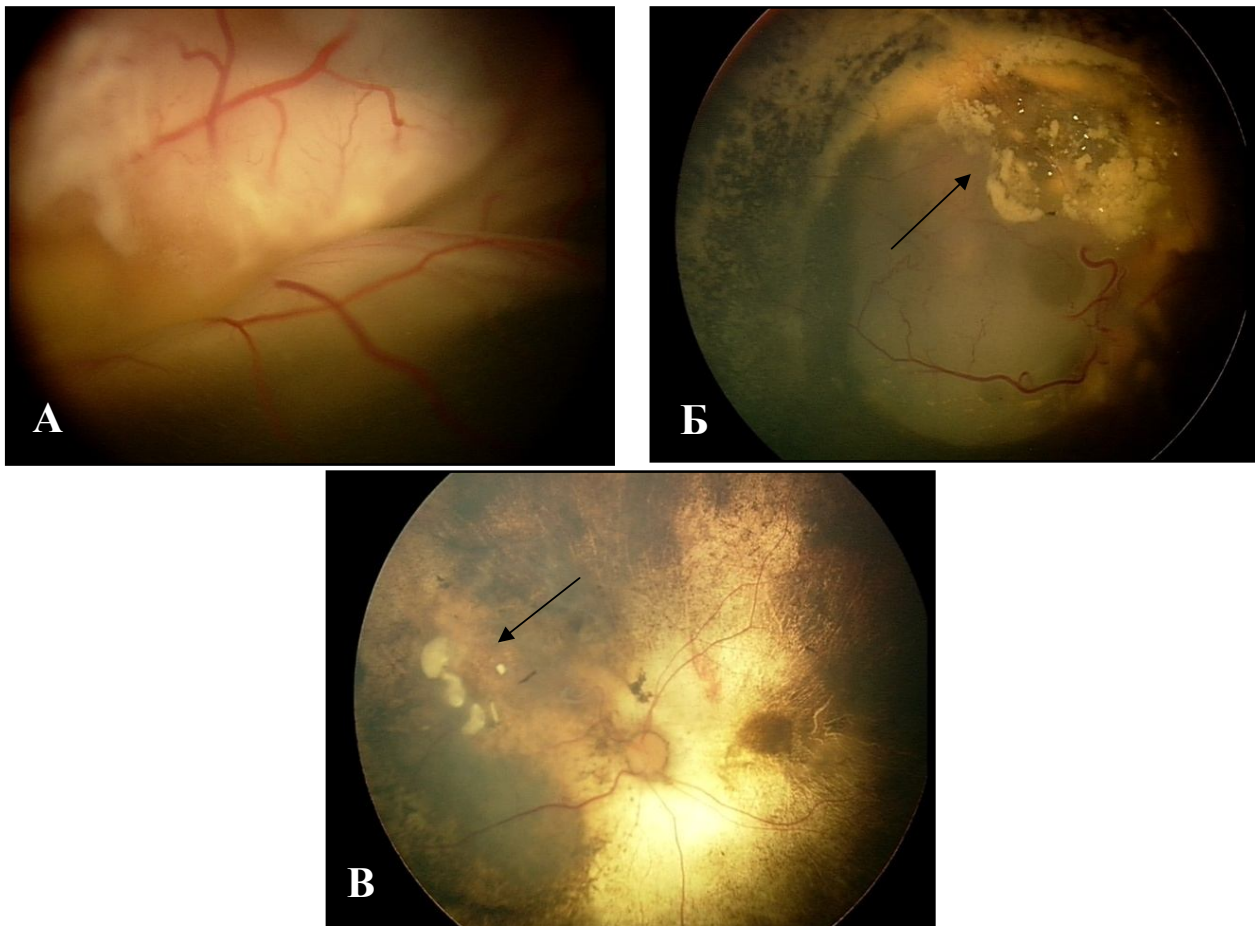


**График 1.** Сохранность глаз по Каплану-Мейеру в группе сочетанного лечения

Срок наблюдения за пациентами составил  $30,3 \pm 16,81$  мес., при этом срок безрецидивного течения заболевания -  $23,74 \pm 12,45$  мес. (от 6,58 до 55,07 мес.). Средние сроки возникновения отрицательной динамики в виде рецидива составили 6,5 мес. (от 0,89 до 19,59 мес.).



**Рис.4.** Пример № 1 эффективности сочетанного органосохраняющего лечения (3ПХТ+3СИАХТ+1ИВХТ) у пациентки С. в возрасте 11 месяцев с диагнозом: Односторонняя Rb, группа D. Исследование выполнено на ретинальной камере при первичном осмотре (А), после 3-х курсов ПХТ перед СИАХТ (Б) и после завершения лечения (В)



**Рис. 5.** Пример № 2 эффективности сочетанного органосохраняющего лечения (4 ПХТ+3 СИАХТ) у пациента 3. в возрасте 2 лет с диагнозом: Односторонняя Rb, группа D. Исследование выполнено на ретинальной камере при первичном осмотре (А), после 4-ёх курсов ПХТ перед СИАХТ (Б) и после завершения лечения (В)

#### ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ В ГРУППЕ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В 1-ом случае при недостаточной эффективности СИАХТ пациенту с двусторонней РБ была назначена системная ПХТ 1-линии по схеме VES. 1 пациент выбыл из исследования ввиду появления второй опухоли другой локализации.

Из оставшихся в исследовании 9 пациентов (10 глаз) в 5 случаях (60,0%) дополнительные методы локальной терапии после завершения СИАХТ и ИВХТ не потребовались в связи с полной регрессией опухоли (из них в 4-ех случаях без признаков рецидива за весь период наблюдения). При ультразвуковом исследовании глаза в В-режиме проминенция узлов опухоли после завершения СИАХТ составила  $4,1 \pm 1,96$  мм (до начала лечения была  $6,3 \pm 2,98$  мм), диаметр основания после завершения СИАХТ –  $8,5 \pm 1,2$  мм (до начала лечения был  $11,3 \pm 4,33$  мм). Таким образом, после завершения СИАХТ была отмечена резорбция размеров опухолевых узлов от начала лечения на  $71,7 \pm 20,5\%$  (при измерении объема учитывались максимальные размеры основания опухолевого узла и высота его проминенции по данным УЗИ до начала и после завершения лечения).

В то же время, признаки остаточной активной опухолевой ткани были отмечены в 4 (40,0%) глазах, что потребовало проведения дополнительной ФокТ в виде ГТТ.

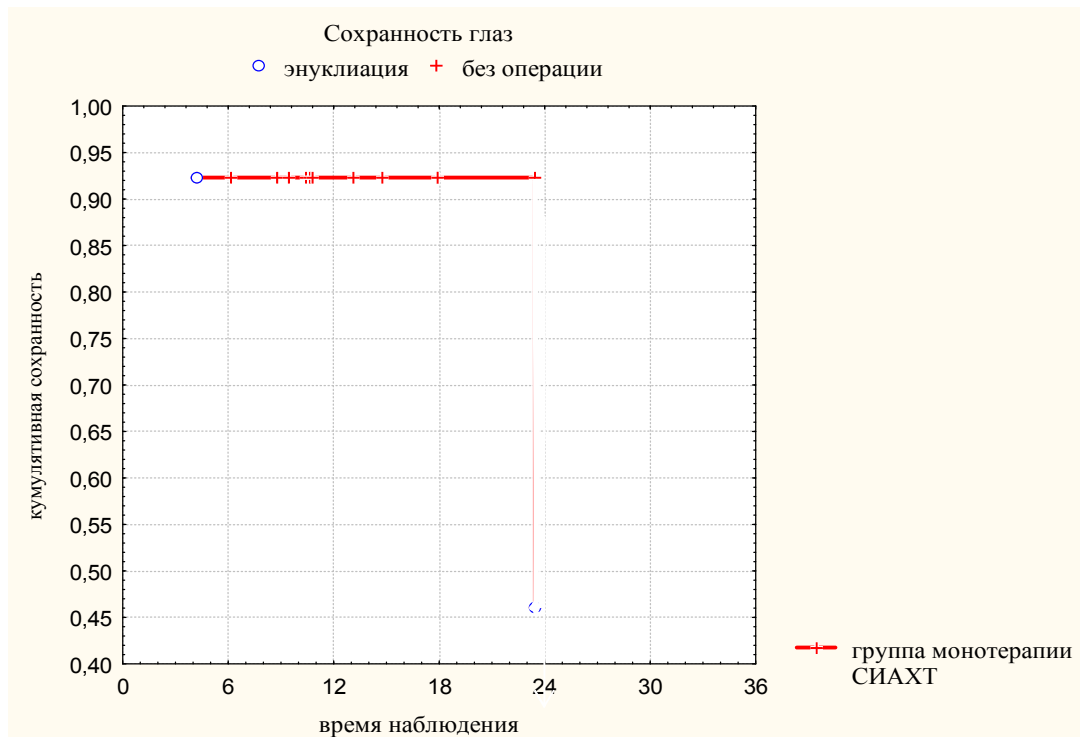
Однако после завершения лечения у 2 пациентов (20,0%) был выявлен интраокулярный рецидив, что потребовало проведения противорецидивного курса СИАХТ+ИВХТ и ФокТ в одном случае (ГТТ+БТ).

Энуклеация была выполнена в одном случае из-за расположения активной опухоли на диске зрительного нерва, несмотря на выраженную регрессию после 3-ех курсов СИАХТ.

ДЛТ не проведена ни одному пациенту. Ни один пациент не погиб.

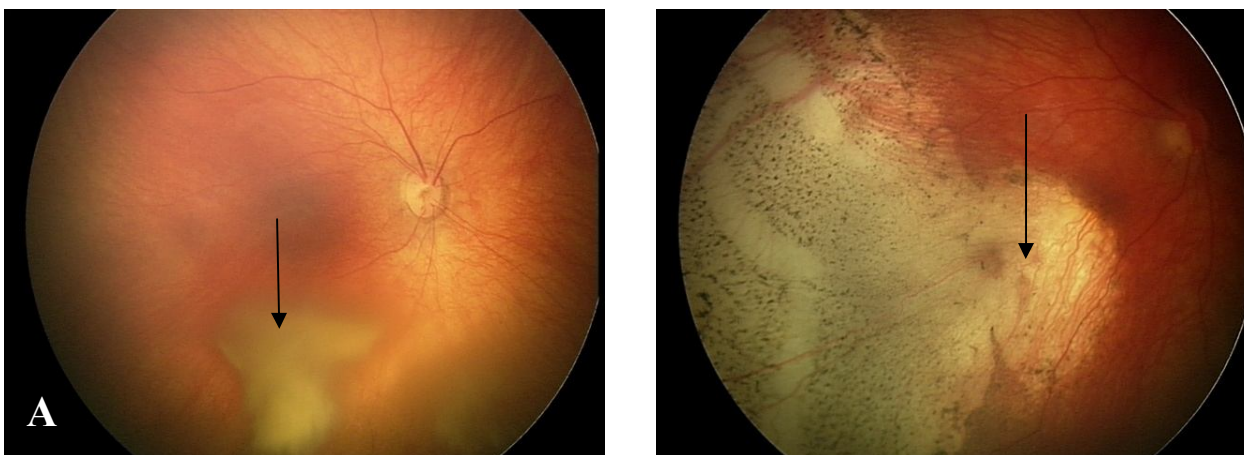
Сохранено 11 из 12 глаз, из них 1 группы «А» (100%), 3 группы «В» (100%), 7 из 8 (87,5%) глаз группы «D» (рис.6,7)

Сохранность глаз по Каплану-Мейеру была 92,3% через 1 и 2 года (график 2).

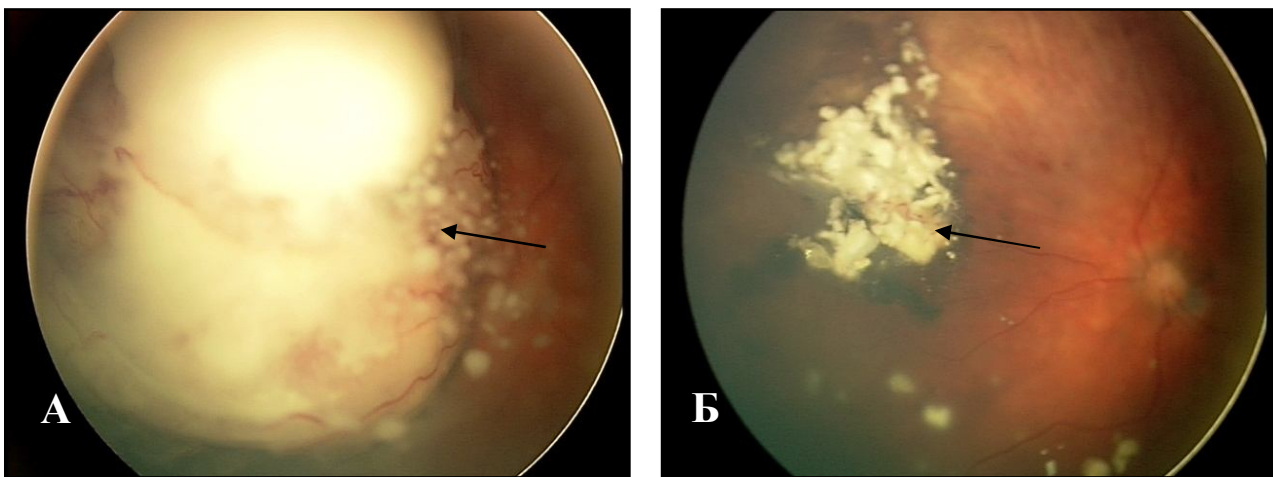


**График 2.** Сохранность глаз по Каплану-Мейеру в группе первичной локальной химиотерапии

Срок наблюдения за пациентами составил  $13,5 \pm 5,3$  мес, при этом срок безрецидивного течения заболевания –  $9,7 \pm 5,2$  мес. Сроки возникновения отрицательной динамики в виде рецидива 4,8 мес. и 7,2 мес.



**Рис.6** Пример № 1 эффективности СИАХТ в группе первичной локальной химиотерапии после окончания лечения (2 СИАХТ+ 1 ИВХТ) у пациентки М. в возрасте 8 месяцев с диагнозом: Односторонняя Rb, группа D (наличие опухолевых отсевов в стекловидном теле, не вошедшие в зону исследования). Исследование выполнено на ретинальной камере перед СИАХТ (А) и после завершения лечения (Б). В качестве химиотерапевтического агента применялся мелфалан в возрастной дозировке 3,0 мг, инфузия производилась в глазную артерию. После окончания лечения визуализируется зона хориоретинальной атрофии после ИВХТ (Б), опухолевый узел не визуализируется



**Рис. 7.** Пример № 2 эффективности СИАХТ в группе первичной локальной химиотерапии после окончания лечения (3 СИАХТ+ 3 ИВХТ) у пациентки А. в возрасте 4 лет с диагнозом: Односторонняя Rb, группа D. Исследование выполнено на ретинальной камере перед СИАХТ (А) и после завершения лечения (Б). В качестве химиотерапевтического агента применялся мелфалан в возрастной дозировке 5 мг, инфузия производилась в глазную артерию. После окончания лечения визуализируется кальцинированный основной узел с зоной хориоретинальной атрофии по периферии и кальцинированные опухолевые отсевы в стекловидном теле

**Обсуждение результатов.** Идея использования интраартериального введения химиопрепарата при ретинобластоме принадлежит Reese с соавторами в 1954 году, который предложил осуществлять непосредственные инъекции алкилирующего агента триэтиленмеламинна во внутреннюю сонную артерию.

В 1990-х годах японские авторы описали способ селективной интраартериальной инфузии мелфалана за счет дистальной окклюзии внутренней сонной артерии баллонным катетером. Японская методика селективной интраартериальной химиотерапии в дальнейшем была усовершенствована американскими коллегами D.H. Abramson, Y.P. Gobin в Нью-Йорке и заключалась в суперселективном введении химиопрепарата непосредственно в проксимальную часть глазной артерии.

В исследовании S. Suzuki, A. Kaneko в период с 1987 по 2007 год у 343 больных (408 глаз – 1469 процедур SOAI с использованием 520 мг/м<sup>2</sup> мелфалана) сообщается, что 65% глаз группы В сохранены без СХТ и ДЛТ при инициальной SOAI. В 40% случаев (группа «D») и в 30% (группа «E») удалось избежать энуклеации.

В 2014 году были опубликованы результаты ретроспективного исследования С. L. Shields с соавторами, в котором у 60 пациентов (70 глаз) при использовании метода селективной интраартериальной химиоинфузии в качестве первой линии эффективность достигнута в 100% при группе «B» и «C», в 94% при группе «D» и в 36% при группе «E».

В другом исследовании Y. P. Gobin с соавторами сообщили о применении метода СИАХТ для лечения 95 глаз у 78 пациентов с односторонней или двусторонней ИОР при группах «D» и «E» [17]. Согласно оценке Каплана-Мейера, процент ремиссии на протяжении 2-х лет был следующим: 70,0% для всех глаз; 81,7% для глаз, получивших интраартериальную химиотерапию в качестве основного лечения и 58,4% для глаз, неэффективно перенесших предшествующую внутривенную химиотерапию и/или наружную лучевую терапию.

Применение методики СИАХТ также встречается в отечественных работах С. В. Саакян с соавторами. Авторами в 2013 году представлены обнадеживающие результаты лечения 30 глаз - с резистентными формами РБ и 8 – с первичной далекозашедшей формой РБ. Стадия «С» диагностирована в 6 глазах, стадия «D» – в 10, стадия «E» – в 22 глазах. Анализ результатов показал, что в 85,7% глаз отмечена резорбция опухоли, 5 глаз энуклеированы вследствие прогрессии заболевания. Период наблюдения составил от 1 до 17 мес. (в среднем 8±2,5 мес.) [2,9]. Из осложнений авторами отмечены проявления панцитопении в 3 наблюде-

ниях, появление выраженного отека периорбитальных мягких тканей на 3-и сутки, вызывающего появление экзофтальма и птоза верхнего века. Однако позже в работе тех же авторов в 2015 году количество сохраненных глаз в группе с резистентными формами РБ на фоне ранее проведенного лечения уменьшилось до 16 из 29, а в группе с первичной далеко зашедшей формой РБ - до 4 глаз из 8. Отмечено 2 летальных исхода, в 1-ом случае по причине прогрессии заболевания[8]. Серьезных неврологических нарушений авторами не отмечено.

Ретроспективно описывая серию историй болезни, С. L. Shields с соавторами сравнила воздействие внутриартериальной химиотерапии до и после интравитреальной химиотерапии [20]. Были обследованы 66 глаз у 66-ти пациентов с односторонней ретинобластомой, ранее не подвергавшихся никакому лечению. В каждом случае использовался мелфалан с подключением, при необходимости, топотекана. Авторы обнаружили, что использование внутриартериальной химиотерапии совместно с интравитреальной химиотерапией (в случае наличия отсевов опухоли в стекловидном теле) улучшило показатели сохранности глазного яблока в запущенных стадиях ретинобластомы (особенно для глаз группы «Е» 75% против 27%).

Ещё одним из современных методов локальной доставки химиотерапии является ИВХТ, которая была применена впервые в 1960 г с использованием тиотепа. Inomata и Канеко обнаружили, что мелфалан наиболее эффективен в отношении РБ, основываясь на тестировании 12 агентов *in vitro* в дозе 4 mg/ml с достижением полной регрессии опухоли. В своей презентации Канеко продемонстрировал эффективность ИВХТ мелфаланом в дозе 8–30 мкг в сочетании с гипертермией глаза для лечения опухолевых отсевов в стекловидное тело, что по неопубликованным результатам составило около 51% сохранённых глаз (Presentation at the International Society of Ocular Oncology, Buenos Aires, Argentina on 16 November 2011). Munier с соавторами в 2012 году сообщили о результатах лечения 23 пациентов с отсевами в стекловидное тело, которым делали ИВХТ мелфаланом в дозе 20-30 мкг, при этом в 83% случаев удалось избежать энуклеации и ДЛТ в течение 15 месяцев наблюдения.

Данные, полученные в нашем исследовании, соответствуют сведениям, описанным в литературе. В группе сочетанного лечения после предшествующей ПХТ с применением СИАХТ±ИВХТ при недостаточной эффективности ранее проведенного лечения, резистентных и рецидивных формах ИРБ в общем удалось охранить 83,3% глаз. Среди сохраненных глаз ДЛТ проведена 5 пациентам (5,3%) на этапе внедрения метода в клинику, однако по мере накопления опыта удалось уйти от проведения данного вида лечения. Обнадёживающие результаты достигнуты в группе, где СИАХТ применялась в качестве первой линии в сочетании с ИВХТ и методами ФокТ, где удалось сохранить 91,7% глаз с периодом наблюдения 13,5±5,3 мес., при том, что энуклеация была выполнена в одном случае из-за расположения опухоли на диске зрительного нерва, несмотря на выраженную регрессию после 3-х курсов СИАХТ, но при гистологическом исследовании выяснилось, что имеется преламинарная инвазия диска зрительного нерва опухолью с первой степенью опухолевой регрессии. ДЛТ не проведена ни одному пациенту. Ни один пациент в этой группе не погиб. Однако более достоверные выводы требуют большего количества включенных в исследование пациентов в группе монотерапии и увеличения времени наблюдения за пациентами.

**Выводы.** Применение современных перспективных методов органосохраняющего лечения детей с ИОР, таких как селективная интраартериальная и интравитреальная химиотерапия, демонстрирует высокую эффективность как в составе комплексной терапии при далеко зашедших и резистентных формах, так и в самостоятельном варианте лечения у детей с первичновывявленной ИРБ. Описанные способы лечения в составе комплексной терапии обеспечивают увеличение количества сохраненных глаз, уменьшение инвалидизации больных и улучшение качества жизни и социальной адаптации за счет ухода от ДЛТ и сокращения количества выполняемых энуклеаций.

#### **ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Исследование и публикация работы проведены без внешнего финансирования.

#### **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### **ВЫРАЖАЕМ БЛАГОДАРНОСТЬ:**

Профессору Глекову И.В. (заведующий отделением лучевой терапии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация) за лечение пациентов на электронном ускорителе.

Члену - корреспонденту РАН, профессору Голанову А.В. (заведующий отделением радиологии и радиохирургии ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии им.ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России) за лечение пациента с РБ на установке гамма-нож.

#### *Литература:*

1. Руководство по клинической офтальмологии / под ред. Бровкина А. Ф., Астахов Ю. С. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». 2014. 960. 146.
2. Поляков В.Г., Ушакова Т.Л. Ретинобластома. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний под редакцией Переводчиковой Н.И., Горбуновой В.А. 2015. 546-552.
3. Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Ретинобластома. Рациональная фармакотерапия в онкологии под общей редакцией акад. РАН Давыдова М.И., проф. Горбуновой В.А. Руководство для практикующих врачей. 2015. 652-655
4. Козлова В.М., Казубская Т.П., Соколова И.Н., Алексеева Е.А., Бабенко О.В., Блинец Е.А., Ушакова Т.Л., Михайлова С.Н., Любченко Л.Н., Поляков В.Г. Ретинобластома: Диагностика и генетическое консультирование. Онкопедиатрия. 2015. 2(1). 30-38.
5. Саакян С. В., Тацков Р. А., Мякошина Е. Б. Начальная ретинобластома: ранняя диагностика и комбинированное органосохраняющее лечение. Вестник офтальмологии. 2012. 2. 55-59.
6. Ушакова Т.Л. Современные подходы к лечению ретинобластомы. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2011. 22(2). 41-48.
7. Яровой А.А., Кривовяз О.С., Ушакова Т.Л. и др. Эффективность локального лечения мультифокальной ретинобластомы. Российская педиатрическая офтальмология. 2014. 4. 63.
8. Яровой А.А., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. и др. Результаты локального лечения ретинобластомы при недостаточной эффективности полихимиотерапии. Офтальмохирургия. 2014. 1. 79-84.
9. Gunduz K., Kose K., Kurt R.A., Suren E., Tacyildiz N., Dincaslan H., Ünal E., Erden E., Heper A.O. Retinoblastoma in Turkey: results from a tertiary care center in Ankara. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2013. 50. 296–303.
10. Shields C.L., Bianciotto C.G., Jabbour P., Ramasubramanian A., Lally S.E., Griffin G.C. et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: Report No 1, control of retinal tumors, subretinal seeds, and vitreous seeds. Arch Ophthalmol. 2011. 129. 1399–406.
11. Shields C.L., Manjandavida F.P., Arepalli S., Kaliki S., Lally S.E., Shields J.A. Intravitreal melphalan for persistent or recurrent retinoblastoma vitreous seeds: Preliminary results. JAMA Ophthalmol. 2014. 132. 319–25.
12. Ghassemi F., Shields C.L., Ghadimi H., Khodabandeh A., Roohipoor R. Combined intravitreal melphalan and topotecan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. JAMA Ophthalmol. 2014. 132. 936–41.
13. Brodie S.E., Munier F.L., Francis J.H., Marr B., Gobin Y.P., Abramson D.H. Persistence of retinal function after intravitreal melphalan injection for retinoblastoma. Doc Ophthalmol. 2013. 126. 79–84.
14. Smith S.J., Smith B.D., Mohny B.G. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: A systematic review. Br J Ophthalmol. 2014. 98. 292–7.
15. Погребняков И.В., Трофимов И.А., Кукушкин А.В., Виршке Э.Р., Долгушин Б.И. Анатомические варианты сосудов и гемодинамического распределения кровотока для выбора



технологии селективной интраартериальной химиотерапии у детей с интраокулярной ретинобластомой. Диагностическая и интервенционная радиология. 2017. 11(4). 34-41.

16. Погребняков И.В., Трофимов И.А., Кукушкин А.В., Виршке Э.Р., Долгушин Б.И. Селективная интраартериальная химиотерапия у детей с интраокулярной ретинобластомой. Лучевая диагностика и терапия. 2017. 3(8). 89-90.
17. Gobin Y.P., Dunkel I.J., Marr B.P., Brodie S.E., Abramson D.H. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: Four-year experience. Arch Ophthalmol. 2011. 129. 732–7.
18. Саакян С.В., Жаруа А.А., Мякошина Е.Б., Лазарева Л.А., Яковлев С.Б. Суперселективная интраартериальная химиотерапия в лечении резистентных и далеких озашедших форм ретинобластомы: возможные осложнения и меры их профилактики. Российская педиатрическая офтальмология. 2013. № 1. С. 31-34.
19. Саакян С.В., Жаруа А.А. Результаты лечения резистентных и далеко зашедших форм ретинобластомы с помощью суперселективной интраартериальной химиотерапии. Материалы VI съезда детских онкологов с международным участием. Онкопедиатрия. 2015. 333-334.
20. Shields C.L., Alset A.E., Say E.A., Caywood E., Jabbour P., Shields J.A. Retinoblastoma control with primary intra-arterial chemotherapy: Outcomes before and during the intravitreal chemotherapy era. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2016. 53. 275–84.

### References

1. Brovkina A. F., Astakhov Yu. S. editors. Guidelines for Clinical Ophthalmology. Moscow. Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo. 2014. 960. 146. in Russian.
2. Polyakov V.G., Ushakova T.L. Retinoblastoma. Guide to chemotherapy for neoplastic diseases. 2015. 546-552. in Russian.
3. Polyakov V.G., Ushakova T.L. Retinoblastoma. Rational pharmacotherapy in oncology. Rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachey. 2015. 652-655. in Russian.
4. Kozlova V.M., Kazubskaya T.P., Sokolova I.N., Alekseeva E.A., Babenko O.V., Bliznets E.A., Ushakova T.L., Mikhaylova S.N., Lyubchenko L.N., Polyakov V.G. Retinoblastoma: Diagnosis and genetic counseling. Onkopediatriya. 2015. 2(1). 30-38. in Russian.
5. Saakyan S. V., Tatskov R. A., Myakoshina E. B. Initial retinoblastoma: early diagnosis and combined organ-preserving treatment. Vestnik oftal'mologii. 2012. 2. 55-59. in Russian.
6. Ushakova T.L. Modern approaches to the treatment of retinoblastoma. Vestnik RONTs im. N. N. Blokhina RAMN. 2011. 22(2). 41-48. in Russian.
7. Yarovoy A.A., Krivovyaz O.S., Ushakova T.L. at al. Effectiveness of local treatment of multifocal retinoblastoma. Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2014. 4. 63. in Russian.
8. Yarovoy A.A., Ushakova T.L., Polyakov V.G. at al. Results of local treatment of retinoblastoma with insufficient effectiveness of polychemotherapy. Oftal'mokhirurgiya. 2014. 1. 79-84. in Russian.
9. Gunduz K., Kose K., Kurt R.A., Suren E., Tacyildiz N., Dincaslan H., Ünal E., Erden E., Heper A.O. Retinoblastoma in Turkey: results from a tertiary care center in Ankara. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2013. 50. 296–303.
10. Shields C.L., Bianciotto C.G., Jabbour P., Ramasubramanian A., Lally S.E., Griffin G.C. et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: Report No 1, control of retinal tumors, subretinal seeds, and vitreous seeds. Arch Ophthalmol. 2011. 129. 1399–406.
11. Shields C.L., Manjandavida F.P., Arepalli S., Kaliki S., Lally S.E., Shields J.A. Intravitreal melphalan for persistent or recurrent retinoblastoma vitreous seeds: Preliminary results. JAMA Ophthalmol. 2014. 132. 319–25.
12. Ghassemi F., Shields C.L., Ghadimi H., Khodabandeh A., Roohipoor R. Combined intravitreal melphalan and topotecan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. JAMA Ophthalmol. 2014. 132. 936–41.

13. Brodie S.E., Munier F.L., Francis J.H., Marr B., Gobin Y.P., Abramson D.H. Persistence of retinal function after intravitreal melphalan injection for retinoblastoma. *Doc Ophthalmol.* 2013. 126. 79–84.
14. Smith S.J., Smith B.D., Mohny B.G. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: A systematic review. *Br J Ophthalmol.* 2014. 98. 292–7.
15. Pogrebnyakov I.V., Trofimov I.A., Kukushkin A.V., Virshke E.R., Dolgushin B.I. options of vessels and hemodynamic distribution of blood flow for the selection of technology for selective intra-arterial chemotherapy (iac) at children with the intraocular retinoblastoma. *Diagnosticheskaya i interventsionnaya radiologiya.* 2017. 11(4). 34-41. in Russian.
16. Pogrebnyakov I.V., Trofimov I.A., Kukushkin A.V., Virshke E.R., Dolgushin B.I. the selective ophthalmic arterial infusion (SOAI) at children with the intraocular retinoblastoma. *Luhevaya diagnostika i terapiya.* 2017. 3(8). 89-90. in Russian.
17. Gobin Y.P., Dunkel I.J., Marr B.P., Brodie S.E., Abramson D.H. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: Four-year experience. *Arch Ophthalmol.* 2011. 129. 732–7.
18. Saakyan S.V., Zharua A.A., Myakoshina E.B., Lazareva L.A., Yakovlev S.B. superselective intra-arterial chemotherapy for the treatment: possible complications and measures for their prevention. *Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya.* 2013. № 1. S. 31-34. in Russian.
19. Saakyan S.V., Zharua A.A. The results of treatment of refractory and advanced retinoblastoma with the help of superselective intra-arterial chemotherapy. *Materialy VI s"ezda detskikh onkologov s mezhdunarodnym uchastiem. Onkopediatriya.* 2015. 333-334. in Russian.
20. Shields C.L., Alset A.E., Say E.A., Caywood E., Jabbour P., Shields J.A. Retinoblastoma control with primary intra-arterial chemotherapy: Outcomes before and during the intravitreal chemotherapy era. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2016. 53. 275–84.