

DOI: 10.15690/onco.v5i1.1866

Т.Л. Ушакова^{1, 2}, И.А. Трофимов¹, О.В. Горовцова¹, А.А. Яровой³,
С.В. Саакян⁴, И.А. Летягин¹, Н.В. Матинян¹, А.В. Кукушкин¹, Л.А. Мартынов¹,
И.В. Погребняков¹, О.А. Иванова⁴, Ю.А. Серов¹, В.А. Яровая³, И.В. Глеков^{1, 2},
Э.Р. Виршке¹, Б.И. Долгушин¹, В.Г. Поляков^{1, 2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина,
Москва, Российская Федерация

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,
Москва, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр МНТК «Микрохирургия глаза»
им. академика С.Н. Фёдорова, Москва, Российская Федерация

⁴ Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца,
Москва, Российская Федерация

Новая эра органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой в России: мультицентровое когортное исследование

51

Ретинобластома (РБ) является жизнеугрожающим онкологическим заболеванием детского возраста. Прорыв в лечении детей с РБ связан с совершенствованием консервативного лечения, предполагаемого по крайней мере на одном из двух пораженных опухолью глаз при двусторонней РБ, а именно химиотерапии как системной, так и локальной (селективная интраартериальная и интравитреальная) в большинстве случаев в сочетании с лазеро-, крио- или брахитерапией. Освоение таких методик, как локальная химиотерапия, направлено на сохранение зрительных функций, уменьшение числа энуклеаций и необходимости наружного облучения. Успех излечения больных с РБ тесно связан с междисциплинарным подходом к диагностике и лечению, а также с последующей долгосрочной специализированной диспансеризацией. **Цель исследования** — поиск возможностей сохранения глаза и зрения при больших интраокулярных опухолях с различным типом роста и неблагоприятными для органосохраняющего лечения локализациями без применения дистанционной лучевой терапии. **Методы.** В исследование с сентября 2012 по январь 2016 г. были включены 45 пациентов (18 с двусторонней и 27 с односторонней РБ, всего 63 пораженных глаза), у которых хотя бы в одном глазу было зарегистрировано интраокулярное распространение опухоли, соответствующее группе С или D. Пациенты с признаками, характерными для данных групп согласно международной классификации ABC, имеют относительно удовлетворительный прогноз для органосохраняющего лечения. Первичной энуклеации худшего глаза группы E подверглись 4 (22,2%) из 18 детей с двусторонней РБ; 49 (77,8%) из 63 пораженных глаз имели характерные признаки для групп С и D. В данном исследовании ни один пациент не получал локальную химиотерапию первично, а только последовательно после системной химиотерапии. Селективная интраартериальная химиотерапия была применена 41 больному на 45 глазах, среднее число курсов — 2, интравитреальная химиотерапия — 32 больным на 34 глазах, среднее число курсов — 2. Локальная офтальмологическая и локальная химиотерапия (селективная интраартериальная и интравитреальная) стали основными методами в лечении прогрессирующего (новые очаги на сетчатке) [в 8 (16,3%) из 49 глаз с опухолями групп С (n=1) и D (n=7)] и рецидивирующего (новые очаги на сетчатке и новые очаги на сетчатке + в стекловидном теле) [в 14 (28,6%) из 49 глаз с опухолями групп С (n=5) и D (n=6) и D (n=3) соответственно] заболевания, а также на стадии стабилизации болезни [в 23 (46,9%) из 49 глаз]. Следует отметить, что при неудаче лечения (стабилизации, прогрессии или рецидиве заболевания) в 2 случаях пришлось прибегнуть ко второй линии системной химиотерапии, в 2 — к дистанционной лучевой терапии, в 1 — к гамма-ножу. **Результаты.** Сохранены благодаря только комбинированной химиотерапии 10/49 (20,4%) глаз. Для 45 пациентов безрецидивная выживаемость составила 56,1±8,9% (со средним периодом наблюдения 26,9±2,5 мес). Погиб от лейкемии 1 (2,2%) больной из 45; 44 (97,8%) пациента живы без метастазов со средним периодом наблюдения 20 (от 3 до 43) мес. Сохранены 14/15 (93,3%) глаз с РБ группы С и 31/34 (91,2%) — группы D. **Заключение.** Использование второй линии химиотерапии, дистанционной лучевой терапии и гамма-ножа при органосохраняющем лечении следует расценивать как неудачу первичного лечения. Наше исследование продемонстрировало высокую эффективность локальной химиотерапии с применением перспективных методов органосохраняющего лечения, безопасность которых увеличивается с опытом проведения новых методик.

Ключевые слова: ретинобластома, дети, органосохраняющее лечение, интервенционная радиология.

(Для цитирования: Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Горовцова О.В., Яровой А.А., Саакян С.В., Летягин И.А., Матинян Н.В., Кукушкин А.В., Мартынов Л.А., Погребняков И.В., Иванова О.А., Серов Ю.А., Яровая В.А., Глеков И.В., Виршке Э.Р., Долгушин Б.И., Поляков В.Г. Новая эра органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой в России: мультицентровое когортное исследование. *Онкопедиатрия*. 2018;5(1):51–69. Doi: 10.15690/onco.v5i1.1866)

ОБОСНОВАНИЕ

Ретинобластома (РБ) является наиболее распространенной врожденной внутриглазной злокачественной опухолью и встречается в среднем с частотой 1/15 000 новорожденных [1]. В 60% случаев РБ

носит односторонний характер, при этом средний возраст на момент установления диагноза составляет 2 года, и в большинстве своем РБ не является наследственной [1]. Двусторонняя РБ встречается в 40% случаев, диагностируется в первый

Tatiana L. Ushakova^{1, 2}, Igor A. Trofimov¹, Olga V. Gorovtsova¹, Andrey A. Yarovoy³, Svetlana V. Saakyan⁴, Ivan A. Letyagin¹, Nune V. Matinyan¹, Andrey V. Kukushkin¹, Leonid A. Martynov¹, Igor V. Pogrebnyakov¹, Olga A. Ivanova⁴, Yuriy A. Serov¹, Vera A. Yarovaya³, Igor V. Glekov^{1, 2}, Eduard R. Virshke¹, Boris I. Dolgushin¹, Vladimir G. Polyakov^{1, 2}

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

³ S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russian Federation

⁴ Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

A New Era of Organ-Preserving Treatment in Pediatric Intraocular Retinoblastoma in Russia: A Multicenter Cohort Study

Background. Retinoblastoma (RB) is a life threatening cancer disease. A breakthrough in the treatment of children with RB is associated with the improvement of conservative treatment that was administered in at least one of the two tumor-affected eyes in most bilateral cases, that was chemotherapy both systemic and local (selective intra-arterial and intravitreal) in most cases combined with laser therapy, cryotherapy, or brachytherapy. The development of such techniques as local chemotherapy is focused on preservation of visual functions, reducing the number of enucleations and radiotherapy (RT) course. The success of the healing of RB is closely associated with a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment, as well as specialized long-term follow-up clinical examination. **Objective.** eye and vision preservation against large intraocular tumors with different growth types and localization without the course of remote radiation therapy was the main purpose. **Methods.** In the period from September 2012 to January 2016, the study enrolled 45 patients with RB when at least one eye had intraocular tumor spread corresponding to the group C or D. According to the ABC international classification, patients have a relatively good prognosis for organ-preserving treatment. 4 of 18 children with bilateral RB had undergone primary enucleation of worse eye the worst eye, group E; 49 (77.8%) of the 63 affected eyes had features for groups C and D. In this study, no patient received local chemotherapy initially, only after prior systemic chemotherapy. Selective intra-arterial chemotherapy (SIAC) was applied to 41 patients (45 eyes; mean course number was 2), and 32 patients (34 eyes) had undergone intravitreal chemotherapy (IVIc) (mean course number was 2). Focal therapy and local chemotherapy were the main methods of treatment for progression (new lesions on the retina) in 8 (16.3%) of 49 eyes with tumors of group C (n=1) and D (n=7); the relapse in 14 of 49 (new lesions on the retina) in eyes with tumors of group C (n=5) and D (n=6) and (new lesions on the retina and the vitreous) in eyes with tumors of group D (n=3) (28.5%), and stabilization of disease n=23 (46.9%). We should note that 2 patients underwent repeated course of in case of systemic chemotherapy, 1 patient — a Gamma Knife procedure due to registered disease stabilization, progression or relapse. **Results.** 10 (20.4%) of 49 eyes saved due to the combined chemotherapy. In 45 patients disease-free survival rate was 56.1±8.9 % (with mean follow-up period 26.9±2.5 months). 1 of 45 patients died from leukemia. 44 of 45 patients are alive without metastasis. The mean follow-up was 20 months (3 to 43 months). Eye salvage rate in group C — 14 (93.3%) of 15, in group D — 31 (91.2%) of 34. **Conclusion.** These methods: second line of systemic chemotherapy, RT, and a Gamma Knife procedure should be considered as a failure of primary treatment. Our study demonstrated a high efficacy of local chemotherapy with promising techniques of conservation therapy, which safety increases due to experience.

Key words: retinoblastoma, children, organ-preserving treatment, interventional radiology.

(For citation: Ushakova Tatiana L., Trofimov Igor A., Gorovtsova Olga V., Yarovoy Andrey A., Saakyan Svetlana V., Letyagin Ivan A., Matinyan Nune V., Kukushkin Andrey V., Martynov Leonid A., Pogrebnyakov Igor V., Ivanova Olga A., Serov Yuriy A., Yarovaya Vera A., Glekov Igor V., Virshke Eduard R., Dolgushin Boris I., Polyakov Vladimir G. A New Era of Organ-Preserving Treatment in Pediatric Intraocular Retinoblastoma in Russia: A Multicentre Study. *Onkopediatria*. 2018;5(1):51–69. Doi: 10.15690/onco.v5i1.1866)

год жизни. Все двусторонние и мультифокальные односторонние формы РБ — наследственные и являются частью синдрома с генетической предрасположенностью к развитию неоплазм [1]. До 10–15% детей с односторонней РБ конституционно несут мутации гена *RB1* [2, 3]. Для минимизации возникновения вторых опухолей больным с РБ не следует, по возможности, применять лучевую терапию [4, 5]. Показатели смертности у пациентов с РБ связаны с поздней диагностикой, метастазированием и развитием вторых опухолей, главным образом сарком. Два наиболее частых симптома при диагностике — это лейкокория (желтое свечение зрачка, или симптом «кошачьего глаза») и косоглазие [6]. Диагноз устанавливается с помощью офтальмологического обследования, выполненного под наркозом с медикаментозным мидриазом и использованием мидриатической ретинальной камеры, ультразвукового исследования глаз и магнитно-резонансной томографии орбит и головного мозга с контрастным усилением. Последний диагностический метод способствует не только уточнению диагноза, но и оценке распространенности заболевания [7]. Согласно Международной классификации интраокулярной ретинобластомы (РБ) по системе «АВС», для определения тактики лечения больных с РБ необходимо принимать во внимание следующие аспекты болезни: одно-/двустороннюю форму заболевания, размер и внутриглазную локализацию опухоли, интра-/экстраокулярную форму заболевания, риски для зрения, наследственную природу болезни [8]. При односторонней РБ по-прежнему часто возникает необходимость в энуклеации; решение для адьювантной терапии принимается в соответствии с гистологическими факторами риска [9, 10].

Прорыв в лечении детей с РБ связан с совершенствованием консервативного лечения, а именно лазерного воздействия отдельно или в сочетании с химио-, крио- или брахитерапией [11–13]. Особое место в консервативном лечении РБ в последнее время занимает освоение таких методик, как селективная интраартериальная (СИАХТ) [14–16] и интравитреальная (ИВХТ) химиотерапия [17], которые направлены на уменьшение числа энуклеаций, сохранение зрительных функций и практически отказ от дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). РБ требует междисциплинарного подхода при диагностике и лечении, а также в последующей долгосрочной специализированной диспансеризации. Необходимо раннее консультирование пациентов и членов их семей в отношении риска наследственной передачи заболевания и риска развития вторичных опухолей.

Принимая во внимание опыт зарубежных коллег и предварительные результаты СИАХТ у пациентов с интраокулярной РБ [18, 19], мы предлагаем дифференцированный подход к химиотерапии в зависимости от распространенности опухоли. При обнаружении значительного отслоения сетчат-

ки и/или обсеменения стекловидного тела необходимо усиливать терапию с помощью СИАХТ и ИВХТ. Вопросы, поднятые в рамках данного исследования с одной терапевтической ветвью, важны по следующим причинам:

- позволяют оценить результаты исследований, включающих химиотерапевтическое лечение, по отчетам одного института;
- увеличивают возможность сохранения функциональной активности глаз за счет локальных методов, имеющих более щадящее воздействие, чем ДЛТ;
- способствуют укреплению сотрудничества врачей детских онкологов и офтальмологов для оптимизации лечения детей с РБ в России.

Цель исследования — поиск возможностей сохранения глаза и зрения при больших интраокулярных опухолях с различным типом роста и неблагоприятными для органосохраняющего лечения локализациями без применения дистанционной лучевой терапии на основе мультицентрового исследования трех федеральных учреждений по совместно разработанному протоколу.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено когортное исследование.

Критерии соответствия

Один из критериев — доступность для исследователя всех требуемых клинических и лабораторных данных пациентов в медицинской и исследовательской документации.

Программа первичной диагностики включала:

- 1) изучение истории заболевания;
- 2) физикальный осмотр;
- 3) консультацию офтальмолога: отдельно для каждого глаза — визометрия, тонометрия, биомикроскопия, прямая и обратная офтальмоскопия, исследование глаза на ретинальной камере, при максимальном мидриазе, под общей анестезией (картина глазного дна с патологическими очагами архивировалась с помощью зарисовок и фотографий ретинальной камеры, минимум 8 квадрантов);
- 4) ультразвуковое исследование глаз для регистрации внутриглазных патологических образований, витреального распространения опухоли и ее отсеков, определения интенсивности обсеменения (локальное, диффузное), интраокулярной локализации патологического образования, его размеров;
- 5) магнитно-резонансную или компьютерную томографию орбит и головного мозга с контрастным усилением для оценки состояния орбит (для исключения экстраокулярного роста опухоли) и головного мозга (для исключения трилатеральной РБ, метастазов, второй опухоли или другой патологии центральной нервной системы);

- 6) компьютерную томографию грудной клетки для исключения патологии органов грудной клетки, в том числе метастазов;
- 7) ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, шейных лимфатических узлов для исключения патологии, в том числе метастазов;
- 8) консультацию генетика.

При подозрении на экстраокулярное распространение РБ, в том числе метастатического характера, рекомендовалось расширенное обследование:

- 1) сцинтиграфия костей с технецием ^{99m}Tc и мягких тканей с цитратом галлия ^{67}Ga (исключение для детей младше 1 года из-за лучевой нагрузки);
- 2) рентгенография костей с очагами патологического накопления ^{99m}Tc ;
- 3) спинномозговая пункция с цитологическим исследованием;
- 4) пункция костного мозга с цитологическим исследованием;
- 5) по показаниям пункционная биопсия всех доступных опухолевых очагов с последующим цитологическим исследованием.

При стадировании пациентов использовались классификация TNM злокачественных опухолей (2004; 6-е изд.) и Международная система классификации РБ местного (интраокулярного) распространения (табл. 1).

Критерии включения:

- пациенты моложе 18 лет на момент включения в исследование;
- первичные пациенты с одно- и двусторонней интраокулярной РБ, у которых как минимум в одном глазу имеется опухоль с характеристиками группы С или D (см. табл. 1);
- пациенты с энуклеацией одного глаза, тогда как опухоль во втором глазу имела характеристики, соответствующие группе С или D. В прошлом пациенты не должны были получать ни химио-, ни лучевую терапию;
- отсутствие органических дисфункций, не позволяющих проведения химиотерапии.

Критерии невключения:

- РБ экстраокулярной локализации;
- наличие регионарных и отдаленных метастазов;
- выявление патоморфологических критериев среднего и высокого риска (табл. 2) при выполнении энуклеации одного из глаз у пациентов с двусторонней РБ.

Условия проведения

Исследование проводилось в ограниченном числе специализированных учреждений, удовлетворяющих следующим критериям:

- 1) не менее 10 первичных пациентов с одно- и двусторонней интраокулярной РБ, у которых

Таблица 1. Международная система классификации ретинобластомы (AL Murphree, 2005)

Группы	Клинические (офтальмоскопические) и ультразвуковые характеристики
A	Малые интраретинальные опухоли с максимальным размером 3 мм и менее, расположенные не ближе чем 1,5 мм от диска зрительного нерва и 3 мм от центральной ямки
B	Прочие отдельно лежащие опухоли, ограниченные сетчаткой, с наличием опухольассоциированной субретинальной жидкости менее чем в 3 мм от основания опухоли, без субретинального опухолевого обсеменения
C	Дискретные локальные опухоли с локальным опухолевым обсеменением стекловидного тела над опухолью или субретинальным обсеменением менее чем в 3 мм от опухоли с возможным наличием жидкости в субретинальном пространстве более 3 мм и менее 6 мм от основания опухоли
D	Диффузно распространенная опухоль с наличием крупных опухолевых масс, множественных разнокалиберных опухолевых отсеков в стекловидном теле и/или субретинальном пространстве более чем в 3 мм от опухоли, наличием субретинальной жидкости более 6 мм от основания опухоли вплоть до тотальной отслойки сетчатки
E	Наличие какого-либо из следующих факторов неблагоприятного прогноза: опухоль, прилежащая к хрусталику; опухоль, лежащая кпереди от передней поверхности стекловидного тела, захватывающая цилиарное тело или передний сегмент глаза; диффузная инфильтративная ретинобластома; неоваскулярная глаукома; непрозрачность стекловидного тела из-за кровоизлияния; некроз опухоли с асептическим целлюлитом орбиты; фтизис глаза

Таблица 2. Патоморфологические критерии*

Группа риска	Критерии и их характеристики
Стандартный риск	Минимальное/отсутствие поражения хориоидеи, перламидное/отсутствие поражения зрительного нерва
Средний риск	Поражение передней камеры глаза яблока, радужки, цилиарного тела; массивная инвазия хориоидеи, интра- и ретроламидное распространение опухоли по зрительному нерву
Высокий риск	Наличие опухолевых клеток по линии резекции зрительного нерва и/или выход опухоли за пределы склеры

Примечание. * — разрешено включение в исследование пациентов, у которых выявлены патоморфологические критерии стандартного риска в удаленном глазу.

- как минимум в одном глазу имеется опухоль с характеристиками группы С или D (см. табл. 1);
- 2) возможность офтальмологической и онкологической комплексной диагностики, использование мидриатической ретинальной камеры для централизованного пересмотра фотографий глазного дна;
 - 3) возможность проведения системной и локальной химиотерапии (СИАХТ и ИВХТ);
 - 4) возможность проведения локальной офтальмологической терапии (ЛокТ): лазеро-, крио- и брахитерапии;
 - 5) возможность проведения ДЛТ и альтернативных видов лучевой терапии (гамма-нож) и/или энуклеации в случае неудачи запланированной терапии.

Для проведения СИАХТ и ИВХТ все пациенты были обследованы в условиях НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (далее НИИ ДОГ) и госпитализированы в хирургическое отделение № 1 (опухолей головы и шеи), где готовились к проведению интервенционного вмешательства и наблюдались в послеоперационном периоде. Всем 45 пациентам, вошедшим в исследование, проведена системная химиотерапия: 32 — плановая ИВХТ, 11 — ИВХТ назначена дополнительно в связи с рефрактерной и рецидивной формой РБ. ДЛТ проведена 2 больным также в условиях НИИ ДОГ. Запланированная СИАХТ проведена 41 первичному пациенту и 4 в связи с рефрактерной формой РБ. Манипуляция СИАХТ осуществлялась в условиях операционной лаборатории интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. После предварительного обсуждения с ведущими специалистами ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Фёдорова Минздрава России (далее МНТК) и ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России (далее Институт Гельмгольца) в данные учреждения для ЛокТ были направлены 18 и 14 пациентов соответственно. Следует отметить, что в единственном случае выполнена процедура гамма-нож у пациента с резистентной формой РБ в условиях ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Одному из 45 пациентов ЛокТ, а затем СИАХТ при интраокулярном рецидиве заболевания выполнены, по желанию родственников, в условиях швейцарской клиники. В нашей клинике данному пациенту были проведены системная химиотерапия и ИВХТ, а от СИАХТ, когда к ней были показания, родители отказались. На момент завершения лечения в НИИ ДОГ у больного не было достоверных признаков активной опухоли. Энуклеация глаза выполнялась в трех клиниках (НИИ ДОГ, МНТК, Институт Гельмгольца): у 4 паци-

ентов первично при двусторонней РБ и у 4 больных по показаниям после попытки органосохраняющего лечения.

Продолжительность исследования

В настоящее исследование с сентября 2012 по январь 2016 г. были включены 45 пациентов с РБ, у которых хотя бы в одном глазу было зарегистрировано интраокулярное распространение опухоли, соответствующее группе С или D. Обсчет данных осуществлен по состоянию пациентов на май 2016 г.

Описание медицинского вмешательства

План программного лечения представлен на рис. 1.

Все пациенты получили до 6 курсов системной химиотерапии с внутривенным введением карбоплатина, этопозиды и винкристина (Carboplatin, Etoposide, Vincristin, CEV). Интервалы между курсами не превышали 28 дней. Кроме того, не ранее чем за 1 день до начала второго, третьего или четвертого курса химиотерапии CEV пациентам планировались СИАХТ и/или ИВХТ. ЛокТ могла быть впервые назначена после завершения 2-го курса CEV (с 21-го по 28-й день) до локальной химиотерапии. Брахитерапия и криодеструкция были рекомендованы после завершения блоков СИАХТ и могли быть назначены не ранее чем через 1 мес после последнего курса СИАХТ. Лазерная терапия могла сочетаться с локальной химиотерапией. При необходимости локальная офтальмологическая терапия повторялась. Программное лечение признавалось несостоятельным в случаях назначения дополнительной, не входящей в данный протокол химиотерапии, дополнительной ДЛТ и/или энуклеации глаза. Не расценивались как неудача лечения случаи появления новых опухолевых очагов на сетчатке и/или продолженный рост опухоли в области рубцов, которые успешно разрушались с помощью лазера, крио- либо брахитерапии. При выходе из программного лечения вследствие его несостоятельности пациент в дальнейшем получал лечение в зависимости от опухолевого статуса и в соответствии с коллегиальным решением специалистов — офтальмологов, детских онкологов и радиологов.

Контрольные обследования пациентов проводились перед каждым курсом химиотерапии. Обследование включало:

- 1) консультацию офтальмолога и детского онколога с предварительным выполнением прямой и обратной офтальмоскопии при максимальном медикаментозном мидриазе в состоянии медикаментозного сна с обязательными зарисовками картины глазного дна с патологическими очагами;
- 2) архивирование фотографий (минимум 8 квадрантов), сделанных ретинальной камерой;
- 3) ультразвуковое исследование глаз.

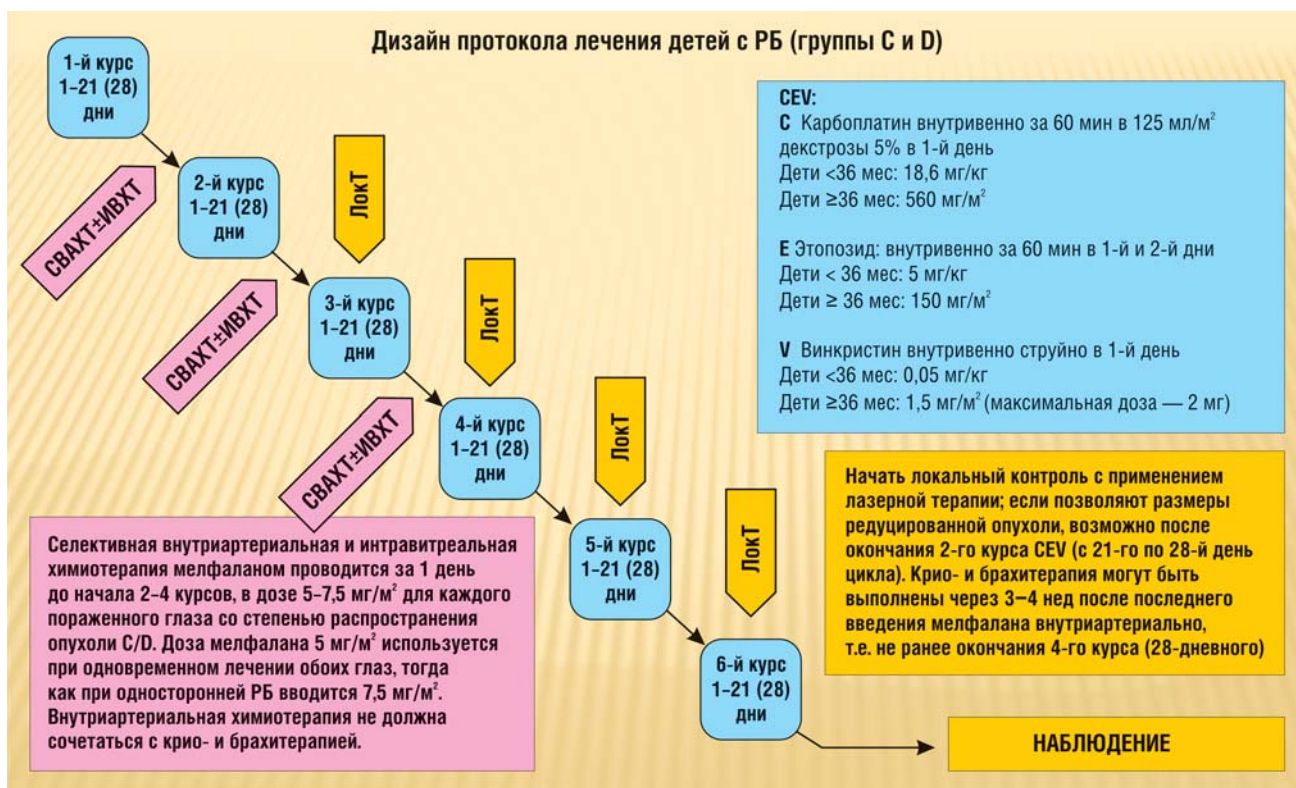


Рис. 1. План лечения пациентов с РБ групп С и D

Примечание. РБ — ретинобластома, ЛокТ — локальная офтальмологическая терапия.

Всем пациентам, достигшим ремиссии, первое обследование рекомендовалось через 1 мес, далее согласно плану (табл. 3 и 4).

Методика проведения локальной химиотерапии

Поскольку пациенты получали комбинированное лечение, детально опишем методику проведения локальной химиотерапии.

СИАХТ

Выбор методики СИАХТ зависит от особенностей ангиоархитектоники глаза и орбиты. Существуют 2 методики введения химиопрепарата:

- 1) микробаллонная техника (рис. 2): применение специального баллона-окклюдера, с помощью которого производится временная остановка кровотока в бассейне внутренней сонной артерии дистальнее места отхождения глазной

Таблица 3. Контрольные обследования после достижения ремиссии у пациентов с интраокулярной односторонней ретинобластомой после органосохраняющего лечения и у пациентов с двусторонней ретинобластомой

Методы исследования	Сроки контрольных обследований после достижения ремиссии, мес																Пожизненно 1 раз в год		
	1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54		60	
Консультация детского онколога	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Офтальмологическое обследование с медикаментозным мидриазом и применением ретинальной камеры	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
УЗИ глаз и орбит	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
МРТ орбит и глаз с внутривенным контрастированием					x				x				x		x		x		x
УЗИ регионарных лимфатических узлов и органов брюшной полости	x		x		x		x		x		x		x	x	x	x	x		x
КТ органов грудной клетки					x				x				x		x		x		*

Примечание. * — по показаниям. УЗИ — ультразвуковое исследование, КТ/МРТ — компьютерная/магнитно-резонансная томография.

Таблица 4. Контрольные обследования после достижения ремиссии у пациентов с семейной формой ретинобластомы, выявленной генетической мутацией, при интраокулярной односторонней ретинобластоме после органосохраняющего лечения

Методы исследования	Сроки контрольных обследований после достижения ремиссии, мес														
	1	3	6	9	12	16	20	24	30	36	42	48	54	60	Пожизненно 1 раз в год
Консультация детского онколога	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Офтальмологическое обследование с медикаментозным мидриазом с применением ретинальной камеры	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
УЗИ глаз и орбит	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
MPT орбит и глаз с внутривенным контрастированием					x			x		x		x		x	x
УЗИ регионарных лимфатических узлов и органов брюшной полости	x		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
КТ органов грудной клетки					x			x		x		x		x	*

Примечание. * — по показаниям. УЗИ — ультразвуковое исследование, КТ/МРТ — компьютерная/магнитно-резонансная томография.

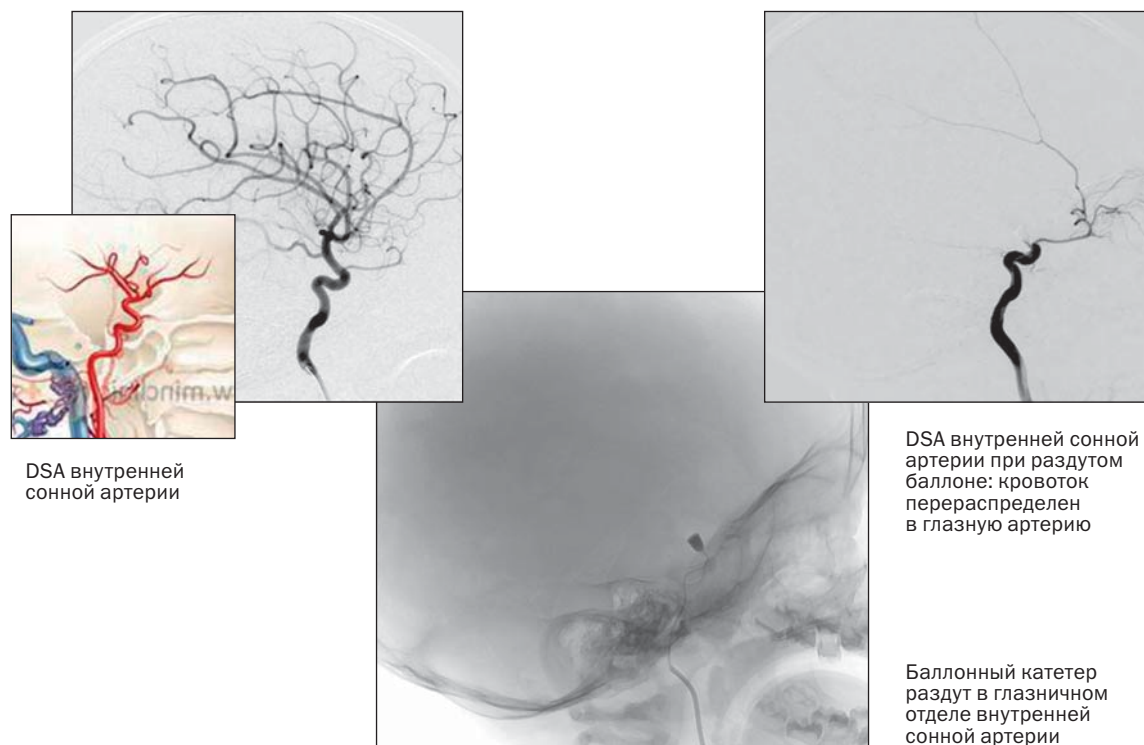


Рис. 2. Микробаллонная техника селективной интраартериальной химиотерапии

Примечание. DSA — дигитальная субтракционная ангиография.

- (левой или правой) артерии с введением химиопрепарата проксимальнее баллона;
- 2) микрокатетерная техника (рис. 3), когда суперселективная катетеризация проводится с помощью микрокатетера глазной артерии или коллатеральных ветвей наружной сонной артерии при гемодинамическом перераспределении кровотока.

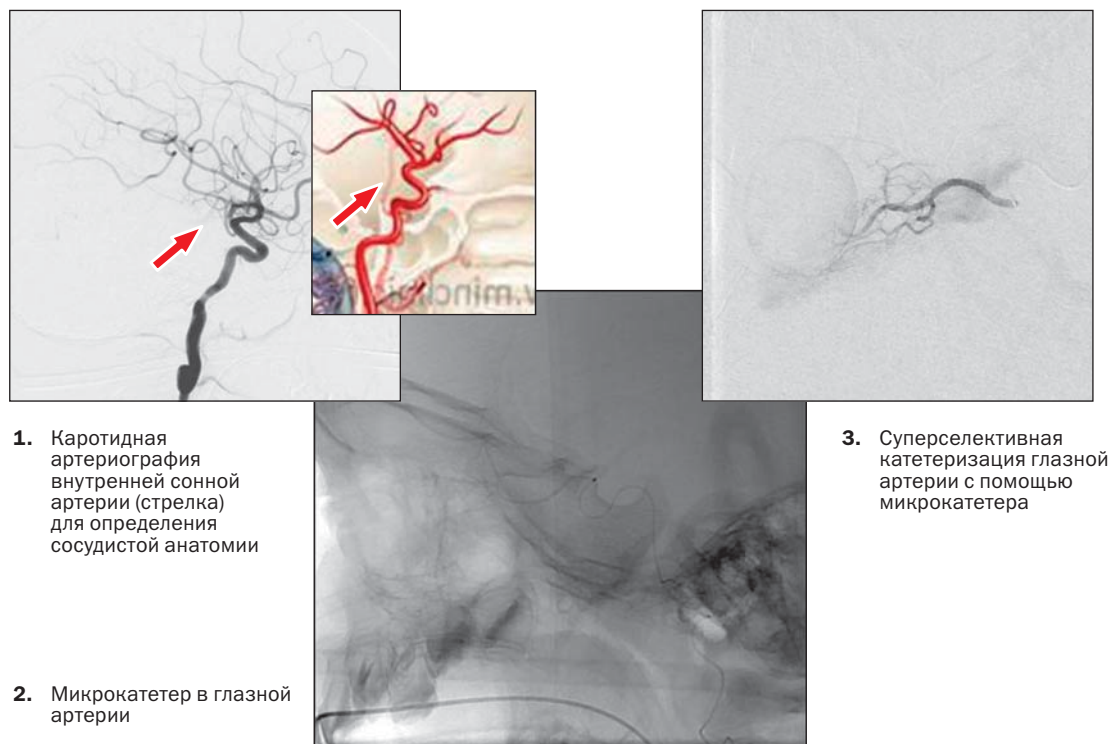
Показания для проведения СИАХТ:

- первичная интраокулярная РБ групп С и D, поражающая хотя бы один глаз;

- рефрактерные и рецидивные интраокулярные формы РБ на фоне или после окончания запланированного в исследовании лечения.

Противопоказания для СИАХТ:

- РБ с показаниями к офтальмологическим локальным методам разрушения опухоли;
- кровоизлияние в стекловидное тело;
- экстраокулярное распространение опухоли;
- опухолевое поражение передней камеры глаза;
- неоваскулярная глаукома;
- опухоль, прилежащая к хрусталику;



1. Каротидная артериография внутренней сонной артерии (стрелка) для определения сосудистой анатомии

2. Микрокатетер в глазной артерии

3. Суперселективная катетеризация глазной артерии с помощью микрокатетера

Рис. 3. Микрокатетерная техника селективной интраартериальной химиотерапии

- опухоль, лежащая кпереди от передней поверхности стекловидного тела, захватывающая цилиарное тело или передний сегмент глаза;
- фтизис глазного яблока;
- отсутствие положительной динамики после противорецидивного режима СИАХТ;
- генерализованная РБ;
- нарушение программы лечения, предусмотренной протоколом;
- возникновение органных дисфункций, не позволяющих продолжить СИАХТ.

Противопоказания для технического исполнения СИАХТ:

- невозможность пункции бедренной артерии (например, при ожирении);
- аномальная извитость внутренней сонной артерии;
- атипичное отхождение глазной артерии;
- нестабильная эпилепсия в анамнезе;
- некорректируемая сердечная недостаточность;
- некорректируемые нарушения свертывающей системы крови.

Процедура СИАХТ

Расчетные дозы химиопрепаратов для процедуры СИАХТ зависели от нескольких факторов. Согласно программному лечению больных интраокулярной РБ, соответствующей критериям для групп С и D, после первичной системной химиотерапии доза мелфалана для СИАХТ составляла 5 мг/м^2 на каждый глаз при лечении обоих глаз и $7,5 \text{ мг/м}^2$ при лечении одного глаза. При рефрактерных и рецидивных РБ проводились повторные

курсы СИАХТ мелфаланом или в его комбинации с топотеканом. Дозы мелфалана составляли от 3 до 7,5 мг, топотекана — от 0,5 до 1 мг, которые рассчитывались в зависимости от возраста пациента.

Последовательность манипуляций в ходе подготовки и в процессе процедуры СИАХТ

- 1) катетеризация бедренной артерии по Сельдингеру с установкой интродьюсера 4F;
- 2) промывание интродьюсера 0,9% раствором хлорида натрия;
- 3) катетеризация внутренней сонной артерии со стороны поражения и каротидная артериография для определения и оценки сосудистой анатомии — степени извитости внутренней сонной артерии, места отхождения глазной артерии;
- 4) сборка системы промывания внутренней сонной артерии на микрокатетере 0,9% раствором хлорида натрия с гепарином через боковой порт Y-коннектора посредством перфузора;
- 5) введение микрокатетера с системой промывания в катетер 4F;
- 6) катетеризация глазной артерии с помощью микрокатетера и микропроводника (при кровоснабжении глазного яблока из другого источника с помощью микрокатетера выполняется катетеризация питающей артерии из бассейна наружной сонной артерии; в ряде случаев используется микробаллон $4 \times 10 \text{ мм}$, временно перекрывающий внутреннюю сонную артерию дистальнее отхождения глазной артерии: в этом случае раствор химиопрепарата вводится болюсно);

- 7) подготовка раствора химиопрепарата;
- 8) ангиография глазной артерии;
- 9) введение раствора химиопрепарата через микрокатетер с помощью перфузора;
- 10) удаление микрокатетера;
- 11) контрольная каротидная ангиография с целью оценки проходимости внутренней сонной артерии;
- 12) при лечении двусторонней РБ в один этап пункты 3–12 выполняются и с противоположной стороны;
- 13) удаление диагностического катетера и интродьюсера из бедренной артерии;
- 14) гемостаз.

Наблюдение после процедуры

В течение суток после процедуры необходимо контролировать гемостаз, пульсацию на нижней конечности, возможное возникновение неврологической симптоматики и отека глазничной области.

Офтальмологическая поддержка

По окончании процедуры с противоотечной целью парабульбарно вводится раствор бетаметазона 0,5 мл.

В течение первых 3–5 дней после процедуры проводятся системная противовоспалительная терапия неспецифическими противовоспалительными средствами в возрастных дозировках *per os* или *per rectum* (ибупрофен), противоаллергическая терапия внутрь (эбастин, дезлоратадин, диметинден) в возрастных дозировках.

Местно применяются средства борьбы с отеком глазничной области, а именно глазные капли дексаметазон + индометацин по 1 капле 3 раза/сут (10–14 дней).

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

ИВХТ

Показания для проведения ИВХТ:

- первичные эндофитные опухоли и опухолевые отсева интраокулярной РБ в стекловидное тело;
- появление новых ретинальных очагов и отсевов на фоне или после окончания запланированного в исследовании лечения.

Противопоказания для ИВХТ:

- РБ с показаниями к офтальмологическим локальным методам разрушения опухоли;
- кровоизлияние в стекловидное тело;
- экстраокулярное распространение опухоли;
- опухолевое поражение передней камеры глаза;
- неоваскулярная глаукома;
- опухоль, прилежащая к хрусталику;
- опухоль, лежащая кпереди от передней поверхности стекловидного тела, захватывающая

цилиарное тело или передний сегмент глазного яблока;

- фтизис глазного яблока;
- отсутствие безопасного места для инъекции в проекции плоской части цилиарного тела в 4 мм от лимба по его окружности в связи с циркулярным опухолевым поражением сетчатки на крайней периферии;
- отслойка сетчатки в меридиане планируемой инъекции;
- генерализованная РБ;
- нарушение программы лечения, предусмотренной протоколом;
- отсутствие положительной динамики после противорецидивного режима ИВХТ.

Процедура ИВХТ

Первичные отсева РБ в стекловидном теле лечились ИВХТ до тех пор, пока не обнаруживались активные опухолевые отсева. При необходимости инъекции в стекловидное тело сочетались с СИАХТ мелфаланом. Доза мелфалана 16 мкг разводилась в 0,05 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводилась с интервалом 21 день.

При рефрактерных и рецидивных отсевах РБ в стекловидное тело использовалась альтернирующая схема двумя препаратами — мелфалан и топотекан. Доза каждого из них — 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.

Перед инъекцией обработка операционного поля включала:

- трехкратное использование кожного антисептика для обработки кожи век;
- трехкратное промывание конъюнктивальной полости бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмонием.

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 ч (рис. 4). После инъекции глазу требовалась немедленная «встряска» с помощью двух хирургических пинцетов для облегчения взаимодействия между химиопрепаратом и отсевами. В связи с возможным повышением внутриглазного давления проводился пальцевый массаж глаза через верхнее веко.

После инъекции необходимы инстилляциии бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония, ципрофлоксацина и дексаметазона по 2–3 капли каждого препарата с интервалом 20 сек.

В послеоперационном периоде следует продолжить инстилляциии бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония, ципрофлоксацина и дексаметазона по 1 капле 3 раза в день не менее 2 нед.



Рис. 4. Обработка операционного поля и выбор места инъекции для интравитреальной химиотерапии

Исходы исследования

Четко описанных критериев ответа РБ на лечение не существует. Критерии ответа, описанные ниже, использовались для предварительного анализа общего ответа опухоли на лечение.

Методы регистрации исходов

Типы ответа опухоли на органосохраняющее лечение:

- тип 0 — полная регрессия опухоли;
- тип I — полное замещение опухолевых очагов кальцинатами;
- тип II — остаточная опухоль без наличия кальцинатов;
- тип III — частичное замещение опухолевых очагов кальцинатами;
- тип IV — полное замещение опухолевых очагов плоскими хориоретинальными рубцами.

Типы ответа опухоли на органосохраняющее лечение устанавливаются только после двукратных осмотров, проведенных с интервалами минимум 3 недели, которые не обнаруживают данных за опухолевый процесс в стекловидном теле или новых очагов на сетчатке.

Любое повторное разрастание опухоли, которое требовало проведения энуклеации и/или дистанционной лучевой терапии и/или химиотерапии, не входящей в данный протокол, расценивалось как неудача для органосохраняющего лечения.

Неудачами лечения признаны:

- прогрессия по сетчатке — повторное разрастание опухоли на том же месте и/или появление на сетчатке новых очагов, рост которых нельзя контролировать с помощью локального лечения;
- субретинальная прогрессия — повторное разрастание опухоли с распространением на новые участки субретинального пространства;
- прогрессия по стекловидному телу — повторное разрастание опухоли с распространением на новые участки стекловидного тела;
- экстраокулярная прогрессия — повторное разрастание опухоли с вовлечением зрительного нерва и/или тканей орбиты;

- прогрессия в виде системных метастазов — метастазирование опухоли в кости, костный мозг, лимфатические узлы, головной мозг и/или другие органы вне глазного яблока.

Неудачей лечения признавалась и стабилизация заболевания при отсутствии данных о появлении новых опухолей и/или увеличении и распространении активных опухолей на сетчатке и/или в стекловидном теле. Не считалась неудачей лечения локальная прогрессия — повторное разрастание опухоли на том же месте и/или появление на сетчатке новых очагов, рост которых можно контролировать с помощью традиционных методов ЛокТ.

В случае неудачи лечения в нашем исследовании принималось решение о необходимости проведения повторных СИАХТ, ИВХТ, второй линии системной химиотерапии, дистанционной лучевой терапии, альтернативных видов лучевой терапии (гамма-нож) или энуклеации каждого из глаз с опухолью группы С или D. Смерть, развитие второй опухоли, метастазирование опухоли должны были расцениваться как неудача лечения обоих глаз у пациентов с билатеральным поражением. Сравнительный анализ на уровне конкретных глаз выбран с целью четкого разделения неудач лечения для глаз с опухолевым распространением группы С и D у пациентов с билатеральным процессом С/D (нормально, если глаза с различным распространением РБ у одного пациента по-разному реагировали на лечение).

Статистический анализ

Предварительный расчет размера выборки не проводился.

Данные проанализированы с использованием программного обеспечения SPSS 19.0 (США). Предполагалось сравнение (на уровне отдельно глаз) вероятности годового бессобытийного течения (т.е. без констатации неудачи лечения) на данной терапии с историческим контролем для глаз с опухолью группы С (60%) и D (30%) при применении только системной химиотерапии. Исследуемые показатели представлены в виде среднего значения (min–max), стандартного отклонения. Для оценки вероятности отрицательного исхода во времени использовали метод построения кривых выживаемости Каплана–Мейера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Все включенные в исследование пациенты были с интраокулярным распространением РБ группы С или D хотя бы в одном глазу (см. табл. 1). Из 45 пациентов 22 (49%) были мужского и 23 (51%) — женского пола в возрасте от 1 до 42 мес, медиана возраста составила $13,5 \pm 10,4$ мес. В 62% случаев опухоль диагностирована в возрасте до 1 года. Односторонняя РБ преобладала — 27/45 (60%) пациентов. Средний возраст больных односторонней РБ был $16 \pm 12,2$ (1–42) мес, при двусто-

ронной РБ — $9,7 \pm 5$ (3–20) мес. Генетический анализ проведен 7/18 (38,9%) детей с двусторонней РБ, наследственная форма подтверждена в 6 случаях из 7.

Из 10/27 (37,03%) пациентов с односторонней РБ только у 1 больного путем генетического анализа выявлена наследственная природа заболевания. Интраокулярное распространение, характерное для группы С при односторонней РБ, отмечено в 9/27 (33,3%) глазах, для группы D — в 18/27 (66,7%).

При двусторонней РБ (18 больных, 36 глаз) встретились следующие комбинации групп интраокулярного распространения: AC — у 1, AD — у 4, BD — у 5, CD — у 3, DD — у 1, CE — у 2, DE — у 2. В итоге интраокулярное распространение группы С при двусторонней РБ было зарегистрировано в 6/36 (16,7%) глазах, а группы D — в 16 (44,4%). Из 45 больных интраокулярное распространение группы С отмечено в 15 глазах, а группы D — в 34. Ни одному пациенту локальная химиотерапия не назначалась первично; 4/36 (11,1%) глаз пациентов с двусторонней РБ были удалены первично, т.к. интраокулярная опухоль в удаленных глазах имела признаки, характерные для группы E. При гистологическом исследовании удаленных глаз присутствовали критерии стандартного риска (см. табл. 2). Все 45 пациентов получили системную химиотерапию CEV (среднее количество курсов $5,3 \pm 1,02$; 3–6). Для лечения глаз с опухолевым распространением, характерным для групп С и D ($n=49$), согласно плану лечения добавлялась локальная химиотерапия, а именно СИАХТ и/или ИВХТ.

Виды химиотерапевтического воздействия на глаза с РБ группы С ($n=15$): в 4 (26,7%) случаях в качестве локальной химиотерапии применялась только СИАХТ, в 11 (73,3%) — комбинация СИАХТ и ИВХТ. Среди вариантов локального химиотерапевтического воздействия на глаза с РБ группы D ($n=34$) в 10 (29,4%) случаях была только СИАХТ, в 3 (8,8%) — только ИВХТ, в 20 (58,8%) — сочетание СИАХТ и ИВХТ. При достижении максимального сокращения РБ после химиотерапии, но сохранении признаков активности опухоли, следующим этапом лечения была ЛокТ (см. рис. 1).

Рассмотрим показатели описательной статистики для локальной химиотерапии глаз с РБ группы С ($n=15$): к 12 (80%) глазам СИАХТ подключена после одного или двух курсов CEV, в 2 случаях — после трех, в 1 — после четырех CEV. Всего проведено 30 курсов СИАХТ. Среднее число курсов СИАХТ на всю группу С составило $2 \pm 0,84$ (1–3). Используемые методики доставки химиопрепарата: глазная артерия — 24/30 (80%) курсов, подглазничная артерия — 5/30 (16,7%), ветвь среднеоболочечной артерии (глазничная) — 1/30 (3,3%). Баллонная методика не применялась ни в одном случае.

На 4 (26,6%) из 15 глаз ИВХТ не проводилась; в 9/11 (81,8%) ИВХТ впервые назначена после

одного или двух курсов CEV, в 2 случаях — после четырех CEV. Всего проведено 28 курсов ИВХТ. Среднее число курсов ИВХТ на 11 глаз составило $2,5 \pm 1,5$ (1–6).

Характеристика показателей описательной статистики для локальной химиотерапии глаз с РБ группы D ($n=34$): СИАХТ не проводилась на 4 (11,8%) из 34 глаз; в 21/30 (70%) СИАХТ подключена после одного или двух курсов CEV, в 6 случаях — после трех, в 2 — после четырех, в 1 — после пяти CEV. Всего проведено 60 курсов СИАХТ. Среднее количество курсов СИАХТ на 30 глаз составило $2 \pm 0,78$ (1–3). Используемые методики доставки химиопрепарата: глазная артерия без использования баллона — 44 (73,3%) курса из 60, глазная артерия с применением баллона — 1/60 (1,7%), подглазничная артерия — 7/60 (11,6%), среднеоболочечная артерия — 6/60 (10%), лицевая артерия — 1/60 (1,7%), поверхностная височная артерия — 1/60 (1,7%).

ИВХТ в связи с отсутствием показаний не проводилась на 11 (32,4%) глазах из 34, 23/34 были пролечены с использованием ИВХТ; 14/23 (60,9%) ИВХТ назначена впервые после одного или двух курсов CEV, в 8 случаях — после трех, в 1 — после четырех CEV. Всего проведен 51 курс ИВХТ. Среднее количество курсов ИВХТ на 23 глаза составило $2,2 \pm 0,85$ (1–4).

Подводя итог, СИАХТ была применена 41 (91,1%) больному из 45 на 45 (91,8%) глазах из 49, ИВХТ — 32/45 (71%) на 34/49 (69%) соответственно.

В связи с наличием остаточной опухоли после проведенной химиотерапии (табл. 5) продемонстрировала свою необходимость ЛокТ на 22 (44,9%) глаза из 49. В то же время 10 (22,2%) пациентам из 45 не потребовались дополнительные методы локального разрушения опухоли в связи с полной ее регрессией. Примеры результатов лечения после комбинированной химиотерапии представлены на рис. 5 (А, Б) и 6 (А, Б).

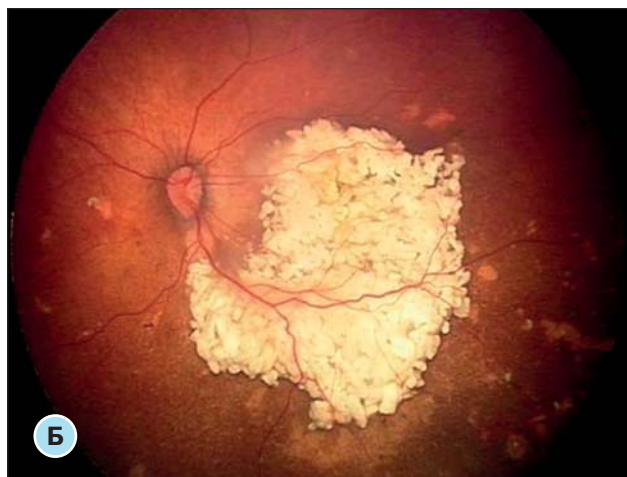
Основные причины изменения плана лечения изложены в табл. 6: появление новых очагов на сетчатке и/или в стекловидном теле (22/49, 44,9%; 8 глаз с РБ группы С и 14 глаз с РБ группы D) и частичная регрессия опухоли со стабилизацией заболевания (24/49, 48,9%; 4 глаза с РБ группы С и 20 глаз с РБ группы D).

При возникновении новых опухолевых очагов на сетчатке и/или в стекловидном теле ($n=22$) основными видами лечения были локальные методы разрушения опухоли (транспупиллярная термотерапия, крио- и брахитерапия) как в монорежиме, так и в сочетании в 12 случаях (54,6%), транспупиллярная термотерапия и брахитерапия сочетались с ИВХТ — в 3 (13,6%), альтернирующие курсы ИВХТ — в 5 (22,7%) случаях; вторая линия системной химиотерапии потребовалась 2 (9,1%) пациентам. При стабилизации заболевания ($n=24$) различные методы ЛокТ применялись в 12 случаях (50%), локальная химиотерапия (СИАХТ или ИВХТ)

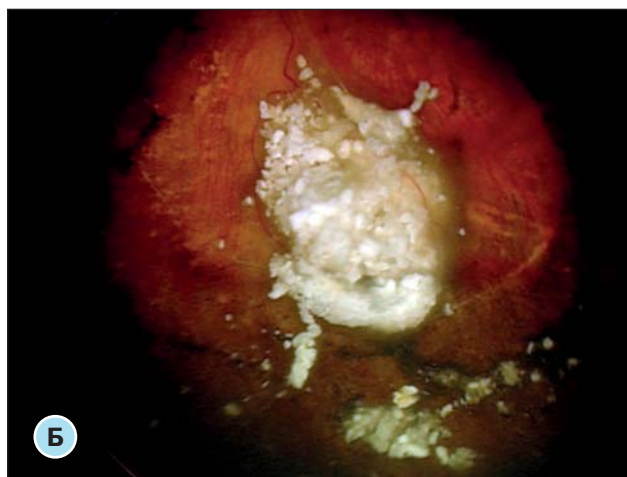
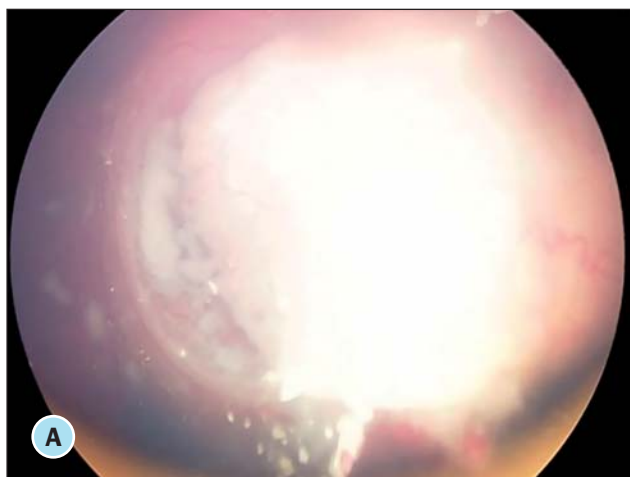
Таблица 5. ЛокТ, предусмотренная программным лечением при сохранении признаков остаточной опухоли

Виды ЛокТ	Число пораженных глаз с опухолевым статусом групп С и D и необходимостью ЛокТ		
	С n=15	D n=34	Итого n=49
ТТТ	3	6	9
Брахитерапия	5	6	11
Брахитерапия + ТТТ	0	1	1
ТТТ + ИВХТ	1	0	1
Итого	9	13	22 (44,9%)

Примечание. ЛокТ — локальная офтальмологическая терапия, ТТТ — транспупиллярная термотерапия, ИВХТ — интравитреальная химиотерапия.

**Рис. 5.** Ретинобластома, группа С

Примечание. А — до начала лечения: диск зрительного нерва почти полностью прикрыт опухолью, которая распространяется на центральный отдел и среднюю периферию глазного дна; преобладает экзофитный рост опухоли с единичными претуморальными отсевами опухоли в стекловидном теле. Б — после 2 СЕV + (1 СИАХТ + 1 СЕV) + (1 СИАХТ + 1 СЕV) + 2 СЕV; тип I ответа опухоли на органосохраняющее лечение, границы диска зрительного нерва просматриваются со всех сторон, макула прикрыта сформированным кальцинатом.

**Рис. 6.** Ретинобластома, группа D

Примечание. А — до лечения: опухоль располагается в нижней половине глазного дна, доходя до крайней периферии; преобладает эндофитный тип роста опухоли с диффузным опухолевым обсеменением стекловидного тела. Б — после 1 СЕV + (1 СИАХТ + 1 ИВХТ + 1 СЕV) + (1 СИАХТ + 1 ИВХТ + 1 СЕV) + (1 СИАХТ + 1 ИВХТ), тип I ответа опухоли на органосохраняющее лечение, имеются неактивный кальцинированный очаг на сетчатке и разнокалиберные кальцинаты, в том числе в стекловидном теле.

в сочетании/без ЛокТ — в 8 (33,3%), комбинированная СИАХТ с последовательным применением гамма-ножа и ИВХТ — в 1 (4,2%), ДЛТ с последовательным применением ЛокТ — в 2 (8,3%), вторая

линия химиотерапии с последующей ИВХТ — в 1 (4,2%).

Следует отметить, что в глазах, пораженных РБ группы D (n=34), после лечения стабилизации

Таблица 6. Причины изменения плана лечения

Причины коррекции лечения	Число пораженных глаз с опухолевым статусом групп С и D с потребностью в коррекции лечения		
	С n=15	D n=34	Итого (%)
Прогрессия на лечении: • новые очаги на сетчатке	1	7	8 (17,4)
Рецидив: • новые очаги на сетчатке • новые очаги на сетчатке и в ст. теле	5 0	6 3	14 (30,4)
Стабилизация заболевания	4	20	24 (52,2)
Итого	10	36	46 (100)

(n=20) и прогрессии заболевания (n=7) в 6 и 2 случаях соответственно появились новые очаги, что потребовало повторного дополнительного лечения, т.е. на 8 (29,6%) из 27 глаз с РБ группы D потребовались повторные опции дополнительного лечения.

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

Энуклеация глаза с РБ группы С была выполнена в 1 случае при отсутствии ответа опухоли на 2-ю линию полихимиотерапии и в 3 случаях с РБ группы D при прогрессии заболевания, глаукоме и субатрофии глаза.

Вторая линия химиотерапии применена в 3 случаях, дистанционная лучевая терапия — в 2, гамма-нож — в 1. Энуклеация глаза с РБ группы С была выполнена в 1 случае при отсутствии ответа опухоли на 2-ю линию полихимиотерапии и в 3 случаях с РБ группы D при прогрессии заболевания, глаукоме и субатрофии глаза.

Осложнения

Возвращаясь к цели нашего исследования, а именно поиску возможностей сохранения глаза и зрения при больших интраокулярных опухолях с различным типом роста и неблагоприятными для органосохраняющего лечения локализациями без применения дистанционной лучевой терапии, нельзя не сказать об осложнениях, возникших в ходе и после лечения.

В первую очередь, необходимо отметить значимые осложнения системной химиотерапии (VEC): гематологическая токсичность III–IV степени (10/45; 22,2%), гепатотоксичность II–III степени (5/45; 11,1%).

К значимым анестезиологическим осложнениям следует отнести окуло-пульмонарный рефлекс у 15 (36,5%) детей из 41, подвергшихся СИАХТ, при проведении самой процедуры. Клинически это характеризовалось *бронхообструкцией* и *сосудистым коллапсом* с увеличением пикового давления на вдохе до 45 см вод.ст. и выше, быстрым (мгно-

венным) снижением дыхательного объема, десатурацией до 70–80%, выраженной гиперемией кожных покровов со снижением артериального давления до критических цифр (54–50/20–25 мм рт.ст.), тахикардией до 130–150 уд./мин или (редко) брадикардией. Анестезиологическая служба нашей клиники научилась справляться с указанным рефлексом. Рассмотрение аспектов борьбы с указанным осложнением не входит в задачи данного исследования, о чем будет доложено в отдельной статье.

Значимое глазное осложнение после локальной химиотерапии — это хориоретинальная атрофия, затрагивающая более 75% площади сетчатки, которая была отмечена в 2 случаях после СИАХТ, совмещенной с ИВХТ, в глазу с РБ группы D и в глазу с РБ группы С.

Значимым осложнением брахитерапии стал частичный гемофтальм в двух глазах с РБ группы С в сочетании с нейроретинопатией в 1 случае, причем последнее осложнение развилось у пациента, уже имевшего осложнение после СИАХТ, совмещенной с ИВХТ, в виде хориоретинальной атрофии. В предшествующее брахитерапии лечение были включены все виды лекарственного обеспечения, предусмотренного в данном исследовании, а именно системная и локальная химиотерапия (СИАХТ и ИВХТ).

Несмотря на развившиеся глазные осложнения, сохранить глаза удалось всем пациентам с низкими зрительными функциями в виде реакции зрачка на свет у 2 детей и отсутствия зрения у 1. Закономерности развития глазных осложнений после локальной химиотерапии требуют дальнейшего анализа, на основе которого будет проведена коррекция методов доставки, режимов введения и дозирования химиопрепаратов.

Результаты лечения

Для 45 пациентов (49 глаз) безрецидивная выживаемость составила $56,1 \pm 8,9\%$ со средним периодом наблюдения $26,9 \pm 2,5$ мес (рис. 7). Один пациент из 45 погиб от второй опухоли — острого лейкоза, 44 живы без метастазов со средним периодом наблюдения 20 (от 3 до 43) мес.

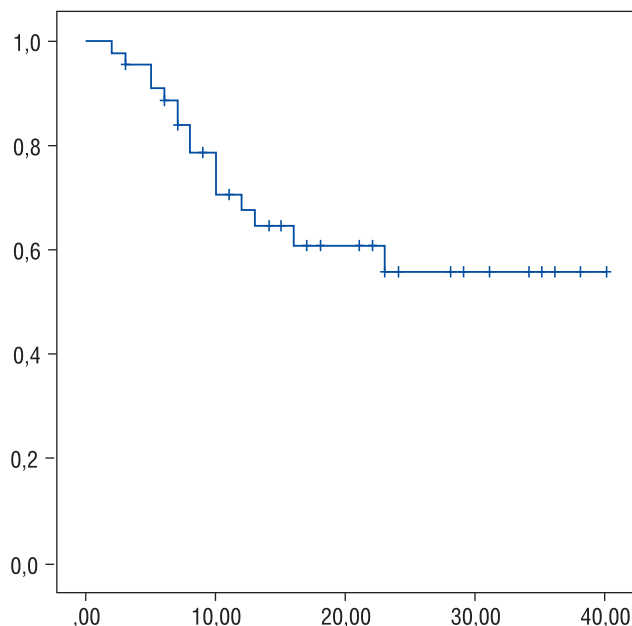


Рис. 7. Безрецидивная выживаемость ($n=45$) $56,1 \pm 8,9\%$ со средним периодом наблюдения $26,9 \pm 2,5$ мес

64

Вероятность годового бессобытийного течения, т.е. без констатации неудачи лечения для глаз с РБ группы С ($n=15$) и группы D ($n=34$) составила 86,6 и 85,3% соответственно. К основным неудачам лечения на первом году наблюдения было отнесено проведение энуклеации ($n=1$), применение ДЛТ ($n=2$), или гамма-ножа ($n=1$), или второй линии системной химиотерапии ($n=3$). ЛокТ и локальная химиотерапия стали основными методами долевывания при стабилизации заболевания ($n=24$), появлении новых очагов на сетчатке и/или в стекловидном теле ($n=22$).

Разработанное программное лечение позволило сохранить 12/15 (80%) глаз с РБ группы С и 27/34 (79,4%) глаз с РБ группы D. В результате дополнительного лечения, не предусмотренного программой (ДЛТ у 2, гамма-нож у 1, вторая линия химиотерапии у 3), показатели органосохраняющего лечения удалось увеличить. В итоге, 14/15 (93,3%)

глаз с РБ группы С и 31/34 (91,2%) глаз группы D были сохранены (рис. 8).

Зрительные функции в 14 сохраненных глазах с РБ группы С имели следующие показатели: отсутствие зрения — в 1 случае, реакция зрачка на свет — в 5, слежение за предметом — в 7, острота зрения 0,5 — в 1. Зрительные функции в 31 из сохраненных глаз с РБ группы D имели следующие показатели: реакция зрачка на свет — в 19 случаях, парацентральная фиксация — в 1, слежение за предметом — в 7, предметное эксцентричное зрение — в 2, острота зрения 0,05 — в 1, острота зрения 0,1 — в 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исторически весь период развития различных методов лечения пациентов с интраокулярной РБ условно можно разделить на 4 декады:

1-я декада: в 1970-х энуклеация значительно увеличивает прогноз жизни пациента и продолжает оставаться методом выбора в далеко запущенных стадиях, особенно в Африке и Азии;

2-я декада: в 1980-х была популярна ДЛТ, но позднее использование метода объяснялось нарушением роста лицевого скелета, калечащими деформациями и развитием вторых злокачественных опухолей (ВЗО);

3-я декада: в 1990-х применяется системная химиотерапия (СХТ), наиболее известная химиотерапевтическая комбинация VEC — винкристин, этопозид и карбоплатин. Новизной этого подхода являлось применение СХТ для редукции опухоли, т.е. подготовка ее к локальным видам лечения, например лазеро- и криотерапии [20], а также для предотвращения системных метастазов. Помимо циторедуктивного воздействия на опухоль, использование СХТ вызывает непосредственные и отдаленные осложнения, в том числе развитие ВЗО [21, 22]. Побочные эффекты используемой СХТ минимальны: чаще всего встречаются панцитопения и лихорадка. Снижение слуха и осложнения

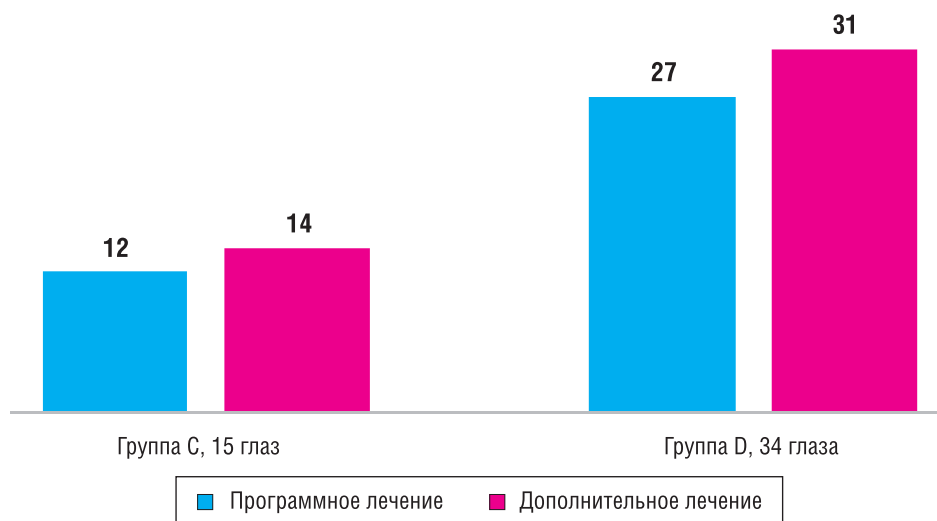


Рис. 8. Диаграмма эффективности органосохраняющего лечения для глаз с ретинобластомой групп С и D

со стороны почек редки [23]. Некоторые авторы приводят случаи снижения фертильности, однако описываемые эпизоды снижения фертильности не имеют под собой доказательств [24]. Однако СХТ в сочетании с локальными методами лечения не предотвращает развития новых интраретинальных опухолей, которые возникли у 24% пациентов спустя 5 лет после окончания консервативной терапии. В большинстве случаев в данную группу вошли дети, развившие РБ в раннем младенчестве и с наследственной РБ [25]. С. Shields и соавт. в 2004 г. сообщили о вероятности неудачи лечения, равной 0,41, 75 глаз с опухолью группы С при среднем периоде наблюдения 20 мес (от 8 до 83) [26]. Лечение включало 6 курсов CEV. На серии этих пациентов была показана частота неудач лечения только системной химиотерапией: в группе С — около 40%, в группе D — 70% ;

4-я декада: с 2000-х стала применяться селективная интраартериальная химиотерапия.

Разработка новых методов доставки цитостатиков непосредственно к опухолевому очагу стала актуальной проблемой. В работах D. Abramson с соавт. [27–29] был представлен возрожденный и усовершенствованный метод интраартериального введения препарата, предложенный японскими врачами [30]. Метод заключается в введении с помощью супертонкого катетера цитостатика мелфалана через бедренную и внутреннюю сонную артерию прямо в устье глазной артерии после предварительной каротидной ангиографии внутренней сонной артерии для определения сосудистой анатомии. Это безопасный и эффективный метод с успешной катетеризацией в 98% случаев и с сохранением глаз в 82% случаев, если СИАХТ была первичной, и в 58% — если вторичной [31]. С. Shields с соавт. высказали мнение, что в ряде случаев одного или двух курсов СИАХТ бывает достаточно для излечения глаз групп С и D. После использования СИАХТ в глазах с вторичной отслойкой сетчатки последняя полностью прилегла в случаях ее частичной отслойки и в большинстве случаев тотальной [32].

Среди осложнений СИАХТ встречались гематома в месте катетеризации, транзиторная панцитопения вследствие подавления костного мозга. Осложнения со стороны центральной нервной системы были редки: спазм сонной артерии, инсульт и локальное нарушение мозгового кровообращения. Местные осложнения СИАХТ связаны с токсическими повреждениями глазной артерии, артерии сетчатки или сосудов хориоидеи.

W. Muen с соавт. [33] на примере 80% пролеченных СИАХТ глаз показали следующие побочные эффекты: паралич черепных нервов — в 40% случаев, отек век/глаз — в 20%, отслойка сетчатки — в 20%, гемофтальм — в 7%, перераспределение пигмента в сетчатки — в 47%.

Перераспределение пигмента после СИАХТ может быть связано с предшествующей процедуре

отслойкой сетчатки или сосудистой реакцией хориоидеи на химиотерапию [34, 35]. Сосудистой реакции ученые определяют ведущую роль в ухудшении зрения, в отдаленном прогнозе этот эффект еще не оценивался. Улучшение техники оперативного вмешательства и сокращение времени операции снижает нежелательные сосудистые эффекты.

Еще одним из современных методов локальной доставки химиотерапии является ИВХТ, которая была применена впервые в 1960 г. с использованием тиотепа [36]. Так, в тестировании 12 агентов *in vitro* японскими коллегами было обнаружено, что мелфалан дозе 4 мг/мл наиболее эффективен в отношении РБ с достижением полной регрессии опухоли [37]. В своей презентации А. Kaneko продемонстрировал эффективность ИВХТ мелфаланом в дозе 8–30 мкг в сочетании с гипертермией глаза для лечения опухолевых отсеков в стекловидное тело, что, по неопубликованным результатам, составило ~51% сохраненных глаз (Presentation at the International Society of Ocular Oncology, Buenos Aires, Argentina on 16 November 2011) [37]. F. Munier с соавт. в 2012 г. сообщили о результатах лечения 23 пациентов с отсеками в стекловидное тело, которым проводили ИВХТ мелфаланом в дозе 20–30 мкг, при этом в 83% случаев удалось избежать энуклеации и ДЛТ в течение 15 мес наблюдения [17]. Т. Kivela с соавт. [38] успешно вводили метотрексат в стекловидное тело детям в возрасте старше 1 года. В исследовании F. Ghassemi и С. Shields [39] оценивали 12 пациентов с рефрактерными и рецидивными отсеками РБ в стекловидное тело после СХТ и СИАХТ. Пациенты получали ИВХТ мелфаланом в низких дозах (8–10 мкг), что давало недостаточный терапевтический эффект и минимальные осложнения. При увеличении дозы до 30–50 мкг наблюдался отличный терапевтический эффект, однако доза 50 мкг имела высокую токсичность с временной гипотонией и субатрофией глаза. Осложнений в виде экстраокулярного распространения опухоли не отмечено.

Роль ИВХТ еще до конца не определена, но этот метод может быть использован в лечении отсеков в стекловидное тело, в том числе в комбинации с СХТ. В нашем исследовании пациенты с интраокулярной РБ групп С и D получали комбинированную химиотерапию с использованием СХТ, СИАХТ и ИВХТ при отсеках опухоли в стекловидное тело. Локальная офтальмологическая терапия в виде крио-, лазеро- и брахитерапии применялась при наличии остаточной опухоли после лекарственного лечения. Вероятность годового бессобытийного течения, т.е. без констатации неудачи лечения, для глаз с РБ групп С ($n=15$) и D ($n=34$) составила 86,6 и 85,3% соответственно. Благодаря программному лечению удалось сохранить 12/15 (80%) глаз с РБ группы С и 27/34 (79,4%) глаз с РБ группы D в течение $26,9 \pm 2,5$ мес. Мы оценивали эффективность комбинированного лечения, а не отдельно

каждый из видов химиотерапии. Полученные цифры по результативности не уступают четырехлетнему опыту в клинической серии Y. Gobin с соавт. [31]. В это нерандомизированное проспективное исследование с 2006 по 2010 г. были включены 78 пациентов (95 глаз) с одно- и двусторонним заболеванием, которые лечились в одном центре глазной онкологии и на разных этапах терапии получали СИАХТ. Сохранение глаз до энуклеации или ДЛТ через 2 года составило 70% для глаз всех групп, включая А и В. В нашем исследовании через 36 мес сохранено 73,7% глаз с РБ групп С и D. Следует отметить, что в 23% случаев в исследовании Y. Gobin с соавт. ЛокТ не применялась, кроме СИАХТ, в нашем исследовании в 22,2% случаев ЛокТ также не применялась, но при этом использовалась комбинированная химиотерапия — СХТ и/или СИАХТ и/или ИВХТ. В нашем исследовании один пациент погиб от лейкемии — второй злокачественной опухоли. Ни у одного пациента в нашем исследовании не развилась метастатическая болезнь, ни у одного не отмечена трилатеральная РБ.

Ограничения исследования

Анализ на уровне пациентов не позволял использовать всю информацию, которая доступна при анализе по отдельным глазам, и предполагал, что неудача лечения только в одном глазу у пациента с двусторонним поражением не расценивается как неудача лечения в целом (т.к. зрение как минимум частично сохранено). Информация, полученная в ходе наблюдения в отдаленном периоде за глазами пациентов, вышедших из исследования, будет анализироваться дальше (анализ всей популяции пациентов, взятых на лечение).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Залог успеха лечения пациентов с РБ — ранняя диагностика опухоли, многофакторное комбинированное воздействие с использованием системной и локальной химиотерапии, в том числе локальных хирургических методов, на опухолевые очаги на базе специализированных клиник офтальмоонкологического профиля. Любой из этапов работы (диагностика, лечение, диспансерное наблюдение)

требует преемственности, когда каждый специалист глубоко понимает общую концепцию лечения пациента. Наше исследование продемонстрировало высокую эффективность локальной химиотерапии с применением перспективных методов органосохраняющего лечения, безопасность которых увеличивается с опытом проведения новых методик. Применение локальной химиотерапии не показало увеличения количества рецидивов и показателей смертности от метастазирования. Уход от системной химиотерапии и ДЛТ значительно сократит вероятность энуклеации, развития осложнений, требующих госпитализации для сопроводительной терапии, возможность возникновения вторых злокачественных опухолей, а также значительно повысит качество жизни вылеченных детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Т.Л. Ушакова, В.Г. Поляков — концепция;

Т.Л. Ушакова, В.Г. Поляков, О.В. Горюцова, И.А. Трофимов, Ю.А. Серов, А.В. Кукушкин, И.В. Погребняков, И.А. Летагин, Л.А. Мартынов, О.А. Иванова, В.А. Яровая — сбор данных;

В.Г. Поляков, И.В. Глеков, Э.Р. Виршке, Б.И. Долгушин, А.А. Яровой, С.В. Саакян — коллекция данных;

Т.Л. Ушакова, И.А. Трофимов, И.А. Летагин, Н.В. Матинян — написание;

В.Г. Поляков — критические замечания, коррекция, редактирование.

Выражаем благодарность заведующему отделением радиологии и радиохирургии ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России члену-корреспонденту РАН, проф. А.В. Голанову за лечение пациента с ретинобластомой на установке гамма-нож.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, et al. Retinoblastoma update. *Arch Pediatr*. 2016;23(1):112–116. doi: 10.1016/j.arcped.2015.09.025.
2. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971;68(4):820–823.
3. Козлова В.М., Казубская Т.П., Соколова И.Н., и др. Ретинобластома: диагностика и генетическое консультирование // *Онкопедиатрия*. — 2015. — Т.2. — №1 — С. 30–38. [Kozlova VM, Kazubskaya TP, Sokolova IN, et al. Retinoblastoma: diagnostics and genetic counseling. *Oncopediatrics*. 2015;2(1):30–38. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v2.i1.1504.
4. Aerts I, Pacquement H, Doz F, et al. Outcome of second malignancies after retinoblastoma: a retrospective analysis of 25 patients treated at the Institut Curie. *Eur J Cancer*. 2004;40(10):1522–1529. doi: 10.1016/j.ejca.2004.03.023.
5. Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. *J Clin*

- Oncol.* 2005;23(10):2272–2279. doi: 10.1200/JCO.2005.05.054.
6. Бровкина А.Ф. *Офтальмоонкология. Руководство для врачей.* — М.: Медицина; 2002. — С. 315–328. [Brovkina AF. *Oftal'moonkologiya. Rukovodstvo dlya vrachei.* Moscow: Meditsina; 2002. p. 315–328. (In Russ).]
 7. Shields CL, Shields JA. Diagnosis and management of retinoblastoma. *Cancer Control.* 2004;11(5):317–327. doi: 10.1177/107327480401100506.
 8. Linn Murphree A. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am.* 2005;18(1):41–53, viii. doi: 10.1016/j.ohc.2004.11.003.
 9. Chantada GL, Dunkel IJ, de Davila MT, Abramson DH. Retinoblastoma patients with high risk ocular pathological features: who needs adjuvant therapy? *Br J Ophthalmol.* 2004;88(8):1069–1073. doi: 10.1136/bjo.2003.037044.
 10. *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний /* Под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. — М.; 2015. — С. 546–552. [Rukovodstvo po khimioterapii opukholevykh zabolevanii. Ed by Perevodchikova N.I., Gorbunova V.A. Moscow; 2015. pp. 546–552. (In Russ).]
 11. Chantada GL, Fandino AC, Raslawski EC, et al. Experience with chemoreduction and focal therapy for intraocular retinoblastoma in a developing country. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;44(5):455–460. doi: 10.1002/pbc.20259.
 12. Яровой А.А., Булгакова Е.С., Кривовяз О.С., и др. Результаты локального лечения ретинобластомы при недостаточной эффективности полихимиотерапии // *Офтальмохирургия.* — 2014. — №1 — С. 79–84. [Yarovyoy AA, Bulgakova ES, Krivoviyaz OS, et al. Results of local treatment of retinoblastoma after polychemotherapy. *Ophthalmosurgery.* 2014;(1):79–84. (In Russ).]
 13. *Рациональная фармакотерапия в онкологии. Руководство для практикующих врачей /* Под общей ред. М.И. Давыдова, В.А. Горбуновой. — М.; 2017. [Ratsional'naya farmakoterapiya v onkologii. Rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachei. Ed by M.I. Davydov, V.A. Gorbunova. Moscow; 2017. (In Russ).]
 14. Suzuki S, Yamane T, Mohri M, Kaneko A. Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: the long-term prognosis. *Ophthalmology.* 2011;118(10):2081–2087. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.03.013.
 15. Abramson DH, Marr BP, Dunkel IJ, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in eyes with vitreous and/or subretinal seeding: 2 year results. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(4):499–502. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300498.
 16. Shields CL, Fulco EM, Arias JD, et al. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Eye (Lond).* 2013;27(2):253–264. doi: 10.1038/eye.2012.175.
 17. Munier FL, Gaillard MC, Balmer A, et al. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(8):1078–1083. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301450.
 18. Саакян С.В., Жаруа А., Мякошина Е.Б., и др. Суперселективная интраартериальная химиотерапия в лечении резистентных и далеко зашедших форм ретинобластомы: возможные осложнения и меры их профилактики // *Российская педиатрическая офтальмология.* — 2013. — №1 — С. 31–34. [Saakyan SV, Zharua AA, Myakoshina EB, et al. Superselective intra-arterial chemotherapy for the treatment of refractory and advanced retinoblastoma: possible complications and measures for their prevention. *Russian pediatric ophthalmology.* 2013;(1):31–34. (In Russ).]
 19. Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Горовцова О.В., и др. Предварительные результаты органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы у детей с использованием селективной внутриартериальной химиотерапии мелфаланом // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реанимации.* — 2012. — Т.ИИ. — №4 — С. 48–52. [Ushakova TL, Trofimov IA, Gorovtsova OV, et al. Preliminary results of organ-saving treatment for intraocular retinoblastoma in children with selective intra-arterial chemotherapy by melphalan. *Rossiiskii vestnik detskoj khirurgii, anesteziologii i reanimatsii.* 2012;2(4):48–52. (In Russ).]
 20. Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, et al. Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol.* 2000;18(1):12–17. doi: 10.1200/JCO.2000.18.1.12.
 21. Gombos DS, Hungerford J, Abramson DH, et al. Secondary acute myelogenous leukemia in patients with retinoblastoma: is chemotherapy a factor? *Ophthalmology.* 2007;114(7):1378–1383. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.03.074.
 22. Turaka K, Shields CL, Meadows AT, Leahey A. Second malignant neoplasms following chemoreduction with carboplatin, etoposide, and vincristine in 245 patients with intraocular retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(1):121–125. doi: 10.1002/pbc.23278.
 23. Lambert MP, Shields C, Meadows AT. A retrospective review of hearing in children with retinoblastoma treated with carboplatin-based chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(2):223–226. doi: 10.1002/pbc.21155.
 24. Leahey A. A cautionary tale: dosing chemotherapy in infants with retinoblastoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(10):1023–1024. doi: 10.1200/JCO.2011.39.4254.
 25. Shields CL, Shelli A, Cater J, et al. Development of new retinoblastomas after 6 cycles of chemoreduction for retinoblastoma in 162 eyes of 106 consecutive patients. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(11):1571–1576. doi: 10.1001/archophth.121.11.1571.
 26. Shields CL, Mashayekhi A, Demirci H, et al. Practical approach to management of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(5):729–735. doi: 10.1001/archophth.122.5.729.

27. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, et al. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology*. 2008;115(8):1398–1404. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.12.014.
28. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, et al. Bilateral superselective ophthalmic artery chemotherapy for bilateral retinoblastoma: tandem therapy. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(3):370–372. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.7.
29. Abramson DH. Super selective ophthalmic artery delivery of chemotherapy for intraocular retinoblastoma: 'chemosurgery' the first Stallard lecture. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(4):396–399. doi: 10.1136/bjo.2009.174268.
30. Yamane T, Kaneko A, Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol*. 2004;9(2):69–73. doi: 10.1007/s10147-004-0392-6.
31. Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, et al. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(6):732–737. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.5.
32. Shields CL, Kaliki S, Shah SU, et al. Minimal exposure (one or two cycles) of intra-arterial chemotherapy in the management of retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2012;119(1):188–192. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.06.036.
33. Muen WJ, Kingston JE, Robertson F, et al. Efficacy and complications of super-selective intra-ophthalmic artery melphalan for the treatment of refractory retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2012;119(3):611–616. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.08.045.
34. Munier FL, Beck-Popovic M, Balmer A, et al. Occurrence of sectoral choroidal occlusive vasculopathy and retinal arteriolar embolization after superselective ophthalmic artery chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Retina*. 2011;31(3):566–573. doi: 10.1097/IAE.0b013e318203c101.
35. Shields CL, Bianciotto CG, Jabbour P, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: report No. 2, treatment complications. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(11):1407–1415. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.151.
36. Ericson L, Karlberg B, Rosengren BH. Trials of intravitreal injections of chemotherapeutic agents in rabbits. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1964;42(4):721–726. doi: 10.1111/j.1755-3768.1964.tb01723.x.
37. Inomata M, Kaneko A. Chemosensitivity profiles of primary and cultured human retinoblastoma cells in a human tumor clonogenic assay. *Jpn J Cancer Res*. 1987;78(8):858–868.
38. Kivela T, Eskelin S, Paloheimo M. Intravitreal methotrexate for retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1681–1686. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.02.005.
39. Ghassemi F, Shields CL. Intravitreal melphalan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(10):1268–1271. doi: 10.1001/archophthalmol.2012.1983.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ушакова Татьяна Леонидовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения хирургического № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования
Адрес: 123242, Москва, ул. Баррикадная, д. 2, **e-mail:** ushtat07@mail.ru, **SPIN-код:** 2065-8779, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-3263-6655>

Трофимов Игорь Александрович, врач-рентгенохирург лаборатории интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** igor.trofimov@gmail.com, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-5800-8684>

Горовцова Ольга Валерьевна, врач-офтальмолог отделения хирургического № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** o25091977@mail.ru, **SPIN-код:** 1606-1039, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5402-062X>

Яровой Андрей Александрович, доктор медицинских наук, заведующий отделением офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Фёдорова Минздрава России
Адрес: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59а, **e-mail:** yarovoyaa@yandex, **SPIN-код:** 9401-4489, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2219-7054>

Саакян Светлана Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «МНИИ ГБ имени Гельмгольца» Минздрава России
Адрес: 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, **e-mail:** svsaakyan@yandex.ru, **SPIN-код:** 4783-9193, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8591-428X>

Летягин Иван Андреевич, врач-анестезиолог отделения анестезиологии и реанимации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** iffan80@mail.ru, **SPIN-код:** 9361-1510, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0137-4998>

Матинян Нуне Вануниевна, доктор медицинских наук, исполняющий обязанности заведующего отделением анестезиологии и реанимации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** n9031990633@yandex.ru, **SPIN-код:** 9829-6657, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7805-5616>

Кукушкин Андрей Всеволодович, кандидат медицинских наук, врач-рентгенохирург лаборатории интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** drkukushkin@gmail.com, **SPIN-код:** 4620-4652, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-1702-2700>

Мартынов Леонид Александрович, врач-анестезиолог отделения анестезиологии и реанимации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** leonid.martynov@gmail.com, **SPIN-код:** 5278-1343, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9013-2370>

Погребняков Игорь Владимирович, аспирант лаборатории интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23; **e-mail:** i.pogr@mail.ru, **SPIN-код:** 2533-4861, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4587-4153>

Иванова Ольга Андреевна, кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «МНИИ ГБ имени Гельмгольца» Минздрава России

Адрес: 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, **e-mail:** ivola2003@list.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0089-0328>

Серов Юрий Александрович, врач-офтальмолог отделения хирургического № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** serov010@gmail.com, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0634-3314>

Яровая Вера Андреевна, аспирант отделения офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Фёдорова Минздрава России

Адрес: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, дом 59а, **e-mail:** verandreevna@gmail.com, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8937-7450>

Глеков Игорь Викторович, доктор медицинских наук, заведующий отделением радиологическим НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; профессор кафедры детской онкологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** igor_glekov@mail.ru, **SPIN-код:** 9595-8107, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2279-7263>

Виршке Эдуард Рейнгольдович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** virshke@mail.ru, **SPIN-код:** 8054-1162, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4006-3642>

Долгушин Борис Иванович, доктор медицинских наук, академик РАН, директор НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** dolgushinb@mail.ru, **SPIN-код:** 2623-8259, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7185-7165>

Поляков Владимир Георгиевич, доктор медицинских наук, академик РАН, заведующий отделением хирургическим № 1, заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; заведующий кафедрой детской онкологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** vgp-04@mail.ru, **SPIN-код:** 8606-3120, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>