

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-2-134-9>

## Ретинобластома: история одного пациента

А.А. Яровой<sup>1</sup>, Т.Л. Ушакова<sup>2</sup>, О.В. Голубева<sup>1</sup>, И.А. Левашов<sup>1</sup>, С.Н. Михайлова<sup>2</sup>, В.А. Яровая<sup>1</sup>, В.Г. Поляков<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России; Россия, 127486, Москва, Бескудниковский бул., 59а;  
<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23**Контактные данные:** Андрей Александрович Яровой yarovoyaa@yandex.ru

**Актуальность.** Разработка и применение новых видов лечения пациентов с ретинобластомой (РБ) является актуальной задачей как с точки зрения органосохраняющей направленности, так и со стороны купирования побочных эффектов терапии.

**Цель работы** — представить историю органосохраняющего лечения РБ в нашей стране и в мире на примере 1 клинического случая.

**Материалы и методы.** Представленный клинический случай иллюстрирует борьбу ребенка и команды различных специалистов с двусторонней РБ при применении системной полихимиотерапии, локальных офтальмологических методов лечения в виде криодеструкции и брахитерапии по не описанным ранее методикам и дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). Описано первое применение в России интравитреальной химиотерапии (ИВХТ) мелфаланом, а также первое использование витреоретинальной хирургии с ирригацией раствором мелфалана после неэффективной консервативной терапии гемофтальма и отказа родителей ребенка от энуклеации. Несмотря на сохраненный после длительного многокомпонентного лечения глаз, ребенок погиб от диссеминации по центральной нервной системе второй опухоли — эстезионеуробластомы.

**Результаты.** Междисциплинарный подход и использование различных методов лечения позволили сохранить единственный глаз пациента.

**Выводы.** Применение ИВХТ стало началом нового направления в органосохраняющем лечении РБ в нашей стране. Впервые в мире была клинически подтверждена эффективность витреоретинальной хирургии с ирригацией раствором мелфалана в качестве лечения гемофтальма при ремиссии РБ. Использование ДЛТ может быть связано с развитием вторых опухолей, приводящих к летальному исходу.

**Ключевые слова:** офтальмоонкология, детская онкология, ретинобластома, интравитреальная химиотерапия, витреоретинальная хирургия, вторые опухоли, эстезионеуробластома, клинический случай

**Для цитирования:** Яровой А.А., Ушакова Т.Л., Голубева О.В., Левашов И.А., Михайлова С.Н., Яровая В.А., Поляков В.Г. Ретинобластома: история одного пациента. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(2):134–9.

### Retinoblastoma: a patient's story

А.А. Yarovoy<sup>1</sup>, T.L. Ushakova<sup>2</sup>, O.V. Golubeva<sup>1</sup>, I.A. Levashov<sup>1</sup>, S.N. Mikhailova<sup>2</sup>, V.A. Yarovaya<sup>1</sup>, V.G. Polyakov<sup>2</sup><sup>1</sup>National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia; 59a Beskudnikovsky Blvd., Moscow, 127486, Russia; <sup>2</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

**Relevance.** Development and application of novel treatment methods for patients with retinoblastoma (Rb) is a great task since it may provide higher rates of eye salvage and reduce adverse effects of current therapy.

**Aim of the study** was to represent the history of Rb eye-sparing treatment in Russia and worldwide through the one clinical case.

**Materials and methods.** A child was treated by systemic chemotherapy, plaque brachytherapy using non-described techniques, cryotherapy and external beam radiotherapy. Intravitreal chemotherapy was approached for treatment of vitreous seeding. Vitreoretinal surgery with melphalan irrigation was successfully performed after failure of vitreous hemorrhage conservative treatment and parents' refusal to indicated enucleation. The child died from CNS disseminated esthesioneuroblastoma.

**Results.** The use of various treatment modalities helped to save the single eye.

**Conclusions.** Intravitreal chemotherapy was introduced in Russia for the first time. Performed vitreoretinal surgery with melphalan irrigation was proved to be a safe and effective technique in case of vitreous hemorrhage in the eye with Rb. External beam therapy is associated with fatal second tumors development.

**Key words:** ocular oncology, pediatric oncology, retinoblastoma, intravitreal chemotherapy, vitreoretinal surgery, second tumors, esthesioneuroblastoma, clinical case

**For citation:** Yarovoy A.A., Ushakova T.L., Golubeva O.V., Levashov I.A., Mikhailova S.N., Yarovaya V.A., Polyakov V.G. Retinoblastoma: a patient's story. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(2):134–9.

#### Информация об авторах

А.А. Яровой: д.м.н., заведующий отделом офтальмоонкологии и радиологии НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: yarovoyaa@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2219-7054>, SPIN-код: 9401-4489

Т.Л. Ушакова: д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения хирургического № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: ushtat07@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3263-6655>, SPIN-код: 2065-8779

О.В. Голубева: к.м.н., научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: oncologymntk@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1195-5032>, SPIN-код: 8711-6297

И.А. Левашов: врач-ординатор НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: mesmerizz3d@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-6949-1002>, SPIN-код: 4209-8632  
С.Н. Михайлова: заведующая научно-консультативным отделением НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: astra-sn@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9502-072X>, SPIN-код: 7584-4886  
В.А. Яровая: врач-офтальмолог, аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: verandreevna@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-8937-7450>, SPIN-код: 4000-0180  
В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургическим № 1, советник директора НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: vgp-04@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

#### Information about the authors

A.A. Yarovoy: Head of Ocular Oncology Department of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: yarovoyaa@yandex; <http://orcid.org/0000-0003-2219-7054>, SPIN-code: 9401-4489

T.L. Ushakova: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Surgical Department No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ushtat07@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3263-6655>, SPIN-code: 2065-8779

O.V. Golubeva: Cand. of Sci. (Med.), Researcher Ocular Oncology Department of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: oncologymntk@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1195-5032>, SPIN-code: 8711-6297

I.A. Levashov: Resident of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: mesmerizz3d@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-6949-1002>, SPIN-code: 4209-8632

S.N. Mikhailova: Head of Scientific Advisory Division Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: astra-sn@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9502-072X>, SPIN-code: 7584-4886

V.A. Yarovaya: Ophthalmologist, Fellow of the Ocular Oncology Department of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: verandreevna@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-8937-7450>, SPIN-code: 4000-0180

V.G. Polyakov: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Surgery Department No. 1, Advisor to the Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vgp-04@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-code: 8606-3120

#### Вклад авторов

A.A. Яровой: разработка дизайна статьи, ведение пациента, написание текста рукописи, научное редактирование статьи

T.L. Ушакова: разработка дизайна статьи, сбор данных, ведение пациента, написание текста рукописи, научное редактирование статьи

O.V. Голубева: сбор данных, ведение и подготовка визуализации пациента, анализ полученных данных

И.А. Левашов: сбор данных, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

С.Н. Михайлова: разработка дизайна статьи, ведение и подготовка визуализации пациентов, научное редактирование статьи

В.А. Яровая: сбор данных, анализ научного материала, написание текста рукописи

В.Г. Поляков: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

#### Authors' contributions

A.A. Yarovoy: article design, patient management, writing the text of the article, scientific edition of the article

T.L. Ushakova: article design, data collection, patient management, writing the text of the article, scientific edition of the article

O.V. Golubeva: data collection, patient management and preparation imaging data, analysis of the data obtained

I.A. Levashov: data collection, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

S.N. Mikhailova: article design, patient management and preparation imaging data, scientific edition of the article

V.A. Yarovaya: data collection, analysis of scientific material, writing the text of the article

V.G. Polyakov: article design, scientific edition of the article

#### Благодарность

Лечащим врачам НИИ ДОИГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина к.м.н. М.А. Осиповой и к.м.н. Н.В. Ивановой, заведующему витреоретинальным отделением НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова к.м.н. И.М. Горшкову.

#### Thanks

The attending physicians of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Cand. of Sci. (Med.) M.A. Osipova and Cand. of Sci. (Med.) N.V. Ivanova, Head of the Vitreoretinal Department of National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, Cand. of Sci. (Med.) I.M. Gorshkov.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

#### Введение

Лечение больных ретинобластомой (РБ) предполагает междисциплинарный подход и использование различных методов лечения [1, 2]. На протяжении последних десятилетий стандарты лечения включали применение системной полихимиотерапии (ПХТ), дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) и локальных офтальмологических методов воздействия на опухоль.

Несмотря на разнообразный терапевтический арсенал, в ряде случаев рецидивирующего течения РБ эти методы могут оказаться неэффективными, что требует проведения энуклеации глаза [3]. Кроме того, при лечении возможны серьезные осложнения, в том числе развитие вторых опухолей после ДЛТ [1, 4, 5]. Разработка и применение новых видов лечения для пациентов с РБ является актуальной задачей

как с точки зрения органосохраняющей направленности, так и со стороны купирования побочных эффектов терапии.

**Цель работы** — представить историю и эволюцию органосохраняющего лечения РБ, а также первое использование в отечественной и мировой практике новых локальных методов терапии на примере одного клинического случая.

### Клинический случай

В июне 2008 г. родители мальчика (возраст — 12 месяцев) обратились в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с двусторонней лейкокорией. Диагностирована двусторонняя РБ, группа D. После проведения общего обследования и отсутствия признаков диссеминации опухоли выполнены 4 курса системной ПХТ (VEC), на фоне которой отмечена неполная регрессия опухоли.

В возрасте 1 года 7 месяцев в МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова проведено локальное разрушение остаточной опухоли обоих глаз: правый глаз (OD) — брахитерапия (БТ) Ru-106 2 очагов с перемещением офтальмоаппликатора с очага в нижне-наружном отделе в зону проекции опухоли в верхне-наружном отделе, левый глаз (OS) — одновременная БТ двумя аппликаторами очагов в нижне-внутреннем и верхне-наружном отделах (рис. 1). Проведена криодеструкция рецидивных очагов в обоих глазах (OU) в 1 год 7 месяцев, OD — в 1 год 9 месяцев и OS — в 1 год 10 месяцев.

В возрасте 2 лет отмечена прогрессия РБ OU в виде формирования множественных ретинальных узлов, что потребовало проведения 4 курсов ПХТ препаратами 2-й линии (винкристин, ифосфамид, доксорубицин). Выявлена положительная динамика OD и развитие увеита, осложненного вторичной глаукомой OS, что стало причиной энуклеации OS. По результатам гистологического исследования OS признаков активной опухолевой ткани не выявлено.

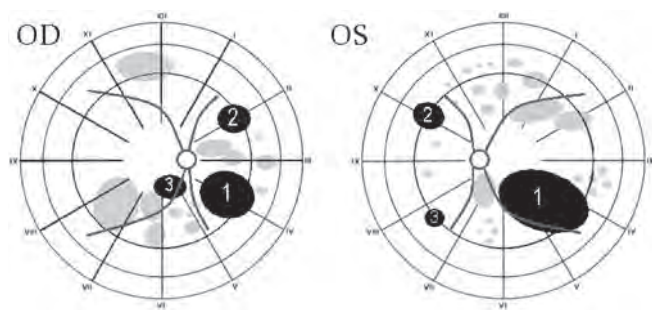
В возрасте 2 лет и 3 месяцев отмечена прогрессия РБ OD с формированием витреальных опухолевых отсеков,

ставшая причиной проведения ДЛТ на область правой орбиты (разовая очаговая доза (РОД) — 2 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) — 46 Гр) с достижением ремиссии в течение 1 года.

В возрасте 3 лет и 3 месяцев (апрель 2011 г.) на плановом контрольном осмотре единственного глаза (OD) визуализирован опухолевый очаг в нижне-наружном отделе ( $h = 1,4$  мм), а также опухолевые включения в полости стекловидного тела (СТ) в верхне-внутреннем отделе. Ретинальный очаг успешно пролечен БТ Ru-106 (55/185 Гр). Для лечения витреальных отсеков впервые в отечественной практике в МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова выполнена интравитреальная химиотерапия (ИВХТ). Введение в полость СТ мелфалана 0,016 мг в количестве 4 курсов позволило достичь полной регрессии опухоли без признаков рецидивирования при сроке наблюдения 9 мес.

В 4 года родители отмечают у ребенка внезапное полное отсутствие зрения. Диагностирован гемофтальм OD. По данным ультразвукового исследования, признаков рецидивирования опухоли не выявлено. Тем не менее рекомендовано проведение энуклеации единственного глаза, от которой родители ребенка отказались. Проводимая в течение 4 мес рассасывающая терапия не дала желаемого эффекта — отмечалось уплотнение гемофтальма с формированием шварт. Учитывая неэффективность рассасывающей терапии, угрозу осложнений, связанных с гемофтальмом, процессы фиброза, отсутствие достоверных данных о наличии активной опухоли с высокой вероятностью ее роста, а также отказ родителей от энуклеации, в качестве единственной попытки сохранить глаз было предложено проведение витреоретинальной хирургии с ирригацией раствором мелфалана. Родители о рисках данной тактики и возможных исходах были информированы, на немедленную энуклеацию с последующим проведением ПХТ и ДЛТ на область правой орбиты в случае интраоперационного выявления опухолевой ткани дали согласие.

В возрасте 4 лет и 4 месяцев проведена лентэктомия с витрэктомией по технологии 25G при постоянной ирригации витреальной полости раствором мелфалана (5 мг/мл). Интраоперационно признаки опухоли не выявлены. Выполнено удаление эпиретинальных мембран и эндолазеркоагуляция с последующей тампонадой витреальной полости силиконовым маслом. Операцию завершали субтеноновой инъекцией мелфалана (5 мг/мл) и криовоздействием на места установки витреоретинальных портов. Материал витрэктомии был исследован гистологически: фибрин, лейкоциты и пласт клеток реснитчатого эпителия, опухолевые клетки не обнаружены. Формирование вторичной катаракты спустя 6 мес после проведенного вмешательства потребовало рассечения задней капсулы с одномоментным удалением силиконового масла. Острота зрения единственного глаза составила 0,2 при отсутствии признаков интра- и экстрабульбарного рецидивирования РБ в течение 21 мес (рис. 2).



**Рис. 1.** Очаги РБ и дозы облучения при БТ (1 год 7 месяцев). OD: очаг № 1 ( $h = 3,7$  мм; 71/354 Гр); очаг № 2 ( $h = 2,4$  мм; 71/282 Гр); очаг № 3 ( $h = 2$  мм). OS: очаг № 1 ( $h = 4,8$  мм; 85/850 Гр); очаг № 2 ( $h = 2,3$  мм; 70/282 Гр); очаг № 3 ( $h = 2$  мм)

**Fig. 1.** Rb foci and radiation doses with BT (1 year 7 months). Right eye: lesion No 1 ( $h = 3.7$  mm; 71/354 Gy); lesion No 2 ( $h = 2.4$  mm; 71/282 Gy); lesion No 3 ( $h = 2$  mm). Left eye: lesion No 1 ( $h = 4.8$  mm; 85/850 Gy); lesion No 2 ( $h = 2.3$  mm; 70/282 Gy); lesion No 3 ( $h = 2$  mm)

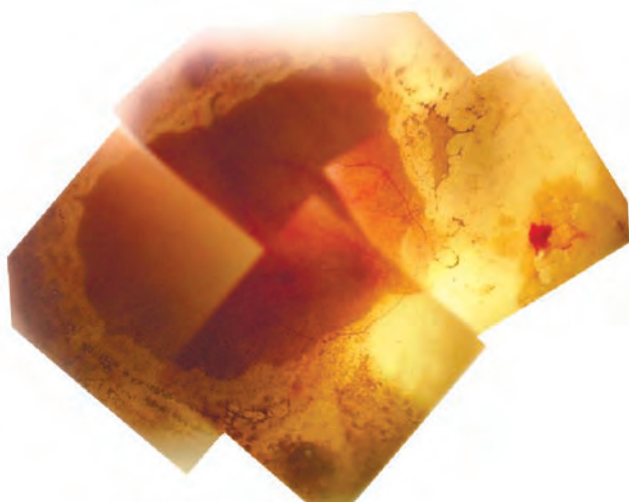


Рис. 2. Фото глазного дна OD после витрэктомии с удалением гемофтальма через 6 мес после удаления силиконового масла

Fig. 2. Fundus photo of the right eye after vitrectomy at 6 months follow-up visit after silicone oil removal

В возрасте 6 лет у мальчика отмечена заложенность носа. По месту жительства диагностирован ринит, лечение без эффекта. Проведенные для исключения гайморита магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная (КТ) томографии черепа выявили солидное образование полости носа с интракраниальным распространением (рис. 3). По результатам биопсии (рис. 4), диагностирована эстезионеуробластома (ЭНБ). Проведенные ПХТ и ДЛТ позволили достичь редукции опухоли с последующим хирургическим удалением очага (см. рис. 3).

В возрасте 6 лет 6 месяцев ребенок жалуется на отсутствие аппетита, головные боли, появляются тошнота и рвота. По результатам МРТ признаков рецидивирования опухоли не выявлено. Анализ спинномозговой жидкости установил диссеминацию ЭНБ по центральной нервной системе (ЦНС) (см. рис. 4). Проводится паллиативное лечение, состояние ребенка стремительно ухудшается, и он погибает в возрасте 6 лет и 7 месяцев.

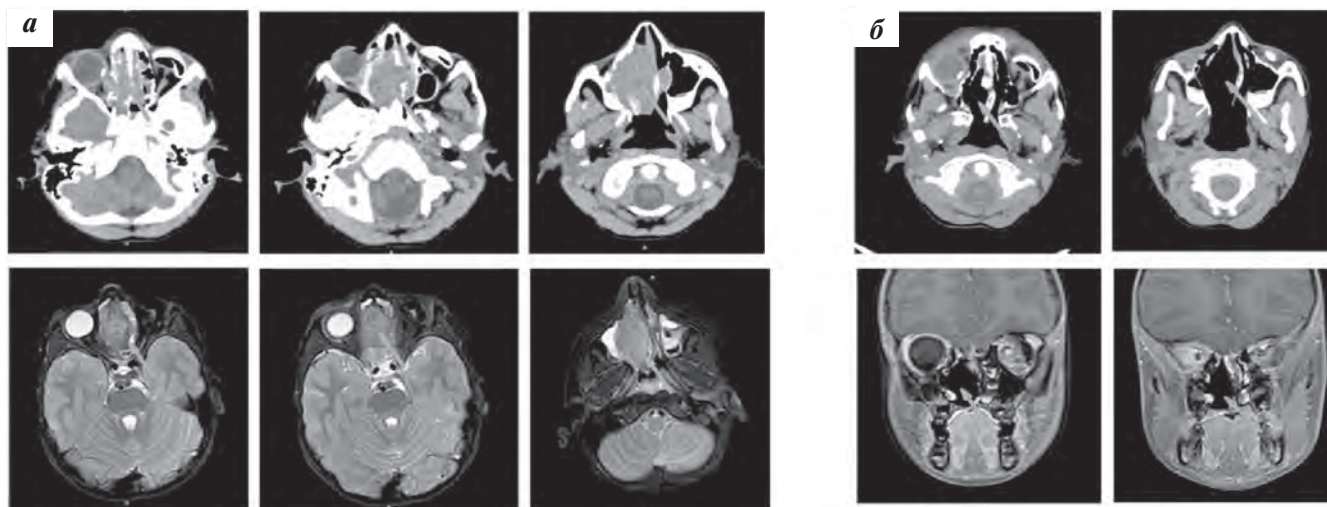


Рис. 3. КТ и МРТ ЭНБ: а — до лечения; б — после лечения

Fig. 3. CT and MRI of esthesioneuroblastoma: a — before treatment; б — after treatment

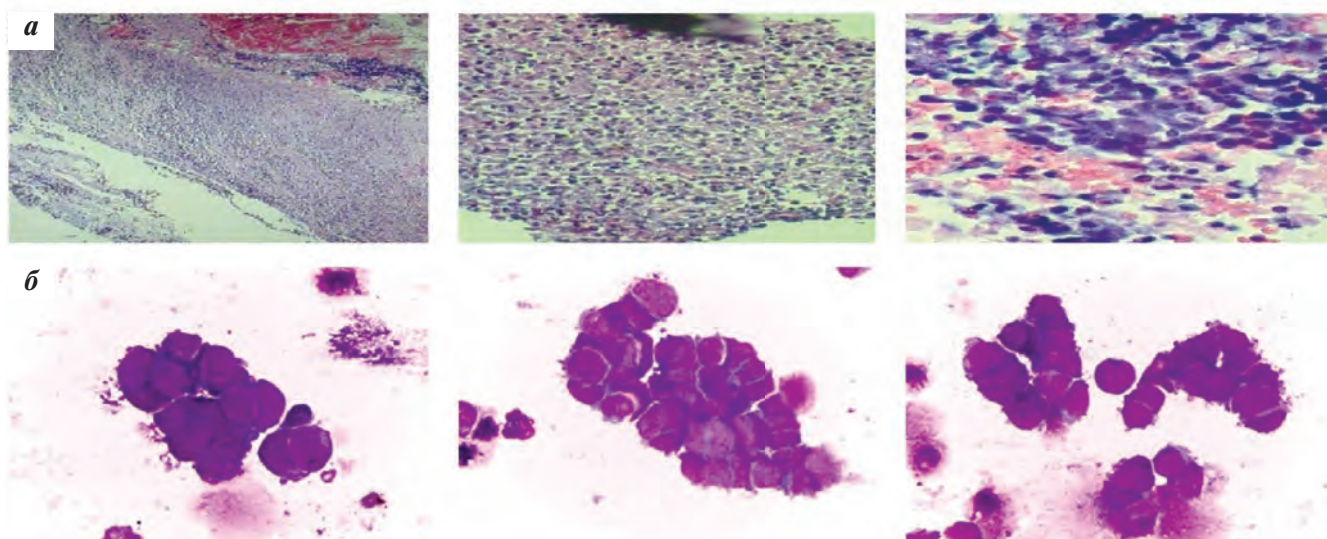


Рис. 4. Гистологическая картина опухоли: а — гистологическая картина ЭНБ; б — цитологическое исследование ликвора с клетками ЭНБ

Fig. 4. Histological picture of the tumor: a — histopathology image of esthesioneuroblastoma; б — cerebrospinal fluid cytology with malignant cells of esthesioneuroblastoma

### Результаты и обсуждение

В течение многих лет парадигмой лечения РБ является системная химиотерапия, которая, однако, не всегда позволяет достичь полной регрессии опухоли. Н. Demirci et al. [6] показали, что в большинстве случаев при использовании в органосохраняющем лечении системной химиотерапии при морфологическом исследовании в толще очага обнаруживали живые опухолевые клетки, что может быть объяснено недостаточной биодоступностью химиопрепаратов. В настоящее время данная проблема в значительной степени решается благодаря возможности доставки препаратов непосредственно к опухолевому очагу путем селективной интраартериальной химиотерапии. На момент лечения нашего пациента опыта ее применения в России не было, в связи с чем более активно использовали офтальмологические методы лечения как для консолидации основных, так и для лечения рецидивных очагов РБ. В связи с мультифокальным поражением обоих глаз нами была предпринята ранее не описанная методика БТ по одновременной фиксации 2 офтальмоаппликаторов, а также с перемещением офтальмоаппликатора в смежную зону. Такой подход показал свою эффективность и безопасность.

Витреальные опухолевые отсевы, отмеченные у ребенка в возрасте 2 лет, были пролечены ДЛТ. Формирование 2-го рецидива опухолевых отсеков в полости СТ единственного глаза исключало применение повторной ДЛТ и требовало альтернативных методов лечения. Использование ПХТ с низкой доступностью для витреальной РБ при ранее проведенной химиотерапии препаратами 2-й линии также было нецелесообразным. Учитывая наличие единичных работ по ИВХТ РБ [7], нами был выбран данный вид лечения, что позволило сохранить единственный глаз пациента и стало началом внедрения нового направления в органосохраняющем лечении РБ в нашей стране.

Значительный объем проведенной терапии, включающий как ПХТ и ДЛТ, так и многократное локальное лечение, привело к развитию гемофтальма, который при РБ может быть расценен либо как прогрессия опухоли, либо как проявление ангиопатии в результате лечения. В том или ином случае, учитывая отсутствие возможности визуализации глазного дна и контроля опухолевого процесса, такой глаз подлежит энуклеации. По данным J.L. Berry et al. [3], отсутствие визуализации глазного дна является причиной вторичной энуклеации в 37,5 % случаев. Из них в 92 % наблюдений выявляются живые опухолевые клетки, что наряду с данными [8] о высокой частоте неудач при удалении гемофтальма из полости СТ ставило под сомнение возможность сохранения глаза.

Однако, учитывая формирование гемофтальма на фоне ремиссии в течение 9 мес, а также объем ранее проведенного лечения и отказ родителей от удаления единственного глаза, было предложено проведение витрэктомии. Выполненная по схеме Suzuki и Kaneko [9, 10] витрэктомия с ирригацией мелфаланом позволила сохранить единственный глаз и обеспечить зрительные функции на уровне 0,2, что стало первым клиническим подтверждением эффективности данной методики [11].

Несмотря на сохраненный после длительного многокомпонентного лечения глаз пациента, проведенная на определенном этапе ДЛТ, вероятнее всего, явилась фатальным осложнением в виде второй опухоли в зоне облучения, кроме того, нельзя исключать и негативное влияние алкилирующих агентов, используемых в лечении первого заболевания [12].

После длительного периода успешного использования ДЛТ в лечении РБ у данного метода был выявлен ряд серьезных осложнений. Во-первых, облучение влияет на рост тканей орбиты [1], что сопровождается их деформацией. Во-вторых, ДЛТ повышает риск развития вторых опухолей у детей с мутацией гена *Rb1* [1, 4, 5]. В отсутствие результатов генетического исследования клиническая картина мультифокальной двусторонней РБ может косвенно свидетельствовать о наличии у ребенка мутации соответствующего гена [13]. Комбинация 2 факторов у нашего пациента, вероятно, стала причиной развития редкой опухоли — ЭНБ. По данным разных авторов [14, 15], уровень 5-летней выживаемости при ЭНБ составляет 45–79 %. При этом лечение ЭНБ является комбинированным, включающим проведение ПХТ, ДЛТ и хирургического удаления опухоли [15]. Описанная диссеминация ЭНБ по ЦНС является неизлечимым состоянием [16].

### Заключение

На примере одного ребенка продемонстрированы индивидуальный и мультидисциплинарный подходы в лечении пациентов с РБ. Применение в данном клиническом случае ИВХТ мелфаланом показало безопасность и эффективность этого метода и стало началом нового направления в органосохраняющем лечении РБ в нашей стране. Использование витреоретинальной хирургии с ирригацией раствором мелфалана для лечения гемофтальма при локальной ремиссии РБ оказалось оправданным решением в качестве альтернативы энуклеации и стало первым клиническим подтверждением эффективности данного вида лечения. Тенденция по изменению отношения к ДЛТ нашла отражение и в данном клиническом случае. Отказ от применения ДЛТ при наличии альтернативных методов лечения является обоснованным решением.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dimaras H., Corson T.W., Cobrinik D., White A., Zhao J., Munier F.L., Abramson D.H., Shields C.L., Chantada G.L., Njuguna F., Gallie B.L. Retinoblastoma. *Nat Rev Dis Prim* 2015;1(1):15021. doi: 10.1038/nrdp.2015.21.
2. Ushakova T.L., Trofimov I.A., Gorovtsova O.V., Yarovoy A.A., Saakyan S.V., Letyagin I.A., Matinyan N.V., Kukushkin A.V., Martynov L.A., Pogrebnyakov I.V., Ivanova O.A., Serov Y.A., Yarovaya V.A., Glekov I.V., Virshke E.R., Dolgushin B.I., Polyakov V.G. A New era of organ-preserving treatment in pediatric intraocular retinoblastoma in Russia: a multicenter cohort study. *Oncopediatrics* 2018;5(1):51–69. doi: 10.15690/onco.v5i1.1866.
3. Berry J.L., Kogachi K., Jubran R., Kim J.W. Loss of fundus view as an indication for secondary enucleation in retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(4):e26908. doi: 10.1002/pbc.26908.
4. Yu C.L., Tucker M.A., Abramson D.H., Furukawa K., Seddon J. M., Stovall M., Fraumeni J. F., Kleinerman R.A. Cause-specific mortality in long-term survivors of retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(8):581–91. doi: 10.1093/jnci/djp046.
5. Kim J.-Y., Park Y. Treatment of retinoblastoma: the role of external beam radiotherapy. *Yonsei Med J* 2015;56(6):1478. doi: 10.3349/ymj.2015.56.6.1478.
6. Demirci H. Histopathologic findings in eyes with retinoblastoma treated only with chemoreduction. *Arch Ophthalmol* 2003;121(8):1125. doi: 10.1001/archophth.121.8.1125.
7. Kaneko A. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33(12):601–7. doi: 10.1093/jjco/hyg113.
8. Honavar S.G. Intraocular surgery after treatment of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2001;119(11):1613. doi: 10.1001/archophth.119.11.1613.
9. Ohshima K.-I., Kaneko T., Takagi S., Kaneko A., Yokouchi Y., Takeuchi S. Clinicopathological investigation of a retinoblastoma eye enucleated after vitreous surgery with melphalan perfusion. *Jpn J Ophthalmol* 2009;53(2):186–8. doi: 10.1007/s10384-008-0636-5.
10. Shimoda Y., Hamano R., Ishihara K., Shimoda N., Hagimura N., Akiyama H., Kishi S., Kaneko A. Effects of intraocular irrigation with melphalan on rabbit retinas during vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(4):501–8. doi: 10.1007/s00417-007-0685-3.
11. Yarovoy A.A., Ushakova T.L., Gorshkov I.M., Polyakov V.G., Golubeva O.V., Gorovtsova O.V., Krivoviyaz O.S. Intraocular surgery with melphalan irrigation for vitreous hemorrhage in an only eye with retinoblastoma. *Eur J Ophthalmol* 2016;26(1):17–9. doi: 10.5301/ejo.5000683.
12. Solenova L.G. Second primary malignancies in cancer survivors: epidemiology, role of anticancer therapy. *Adv Mol Oncol* 2016;3(3):30–43. doi: 10.17650/2313-805X-2016-3-3-30-43.
13. Rubinfeld M., Abramson D.H., Ellsworth R.M., Kitchin F.D. Unilateral vs. bilateral retinoblastoma: correlations between age at diagnosis and stage of ocular disease. *Ophthalmology* 1986;93(8):1016–9. doi: 10.1016/s0161-6420(86)33629-7.
14. Dulguerov P., Allal A.S., Calcaterra T.C. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol* 2001;2(11):683–90. doi: 10.1016/S1470-2045(01)00558-7.
15. Carey R.M., Godovchik J., Workman A.D., Kuan E.C., Parasher A.K., Chen J., Palmer J.N., Adappa N.D., Newman, J.G., Brant J.A. Patient, disease, and treatment factors associated with overall survival in esthesioneuroblastoma. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7(12):1186–94. doi: 10.1002/alr.22027.
16. Morita A., Ebersold M.J., Olsen K.D., Foote R.L., Lewis J.E., Quast L.M. Esthesioneuroblastoma: prognosis and management. *Neurosurgery* 1993;32(5):706–15. doi: 10.1227/00006123-199305000-00002.

Статья поступила в редакцию: 04.03.2020. Принята в печать: 12.05.2020.

Article was received by the editorial staff: 04.03.2020. Accepted for publication: 12.05.2020.