

Роль трехкомпонентной селективной интраартериальной химиотерапии при неудачах стандартного органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой

Т.Л. Ушакова^{1,2}, А.С. Волкова¹, О.В. Горовцова¹, А.А. Яровой³, В.А. Яровая³, Е.С. Котова³, Н.В. Матинян^{1,4},
А.А. Цинцадзе¹, И.А. Трофимов¹, И.В. Погребняков¹, Б.И. Долгушин¹, В.Г. Поляков^{1,2,4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24; ²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России; Россия, 127486, Москва, Бескудниковский бул., 59а;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Татьяна Леонидовна Ушакова ushtat07@mail.ru

Введение. Ретинобластома (РБ) — злокачественная опухоль сетчатки, выживаемость при интраокулярной форме достигает 99 %. По мнению исследователей, факторами риска возникновения рефрактерной или рецидивной формы РБ являются размеры опухоли при первичной диагностике (более 15 мм), возраст ребенка во время дебюта заболевания (до 1 года), билатеральная РБ, наличие субретинальных и витреальных отсевов. Если для успешного лечения интраокулярной рефрактерной или рецидивной РБ не применимы методы локального разрушения опухоли, тогда прибегают ко 2-й линии полихимиотерапии в качестве альтернативы энуклеации.

Разрабатываются и применяются новые варианты локальной химио- (ХТ) и лучевой (ЛТ) терапии (гамма-нож). К традиционной ЛТ как методу органосохраняющего лечения в настоящее время отношение исследователей отрицательное в связи с серьезными последствиями (асимметрия лицевого скелета и вторичные радиоиндуцированные опухоли).

Цель исследования — повышение эффективности органосохраняющего лечения у пациентов с рефрактерной или рецидивирующей интраокулярной РБ.

Материалы и методы. В период с 10.2018 по 12.2019 в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина трехкомпонентная селективная интраартериальная ХТ (СИАХТ) проведена 15 пациентам (15 глаз) в возрасте от 11 до 52 месяцев. Первично пораженные РБ глаза ($n = 15$) соответственно классификации IIRC (Murphree) имели следующие группы: группа В — 1 случай, группа С — 3, группа D — 7 и группа E — 4 глаза. Все больные первично получили интенсивную комбинированную консервативную терапию: в 11 (73 %) из 15 случаев — системную полихимиотерапию VEC (винкристин, этопозид, карбоплатин); в 13 (86 %) из 15 — СИАХТ мелфаланом, всем пациентам дополнительно применялась двухкомпонентная СИАХТ в сочетании мелфалана с топотеканом. В отдельных наблюдениях к лечению была добавлена локальная терапия в виде интравитреальной ХТ (ИВХТ): 6 (40 %) из 15 пациентов в виде монотерапии мелфаланом и в 1 (6 %) случае применялось одновременное введение мелфалана с топотеканом. Также у некоторых больных использовалась дополнительная локальная офтальмологическая терапия: транспупиллярная термотерапия (ТТТ) — у 6 из 15, в том числе в сочетании с криодеструкцией (КД) — у 1 и в сочетании с брахитерапией — у 1 пациента. При этом неполная регрессия опухоли (рефрактерная форма заболевания) отмечена у 7 из 15 больных, а рецидивирующее течение болезни — у 8 из 15. Неполная регрессия опухоли и рецидивирующее течение РБ стали причинами назначения трехкомпонентной СИАХТ с использованием карбоплатина, мелфалана и топотекана в комбинации с ИВХТ при выраженном эндофитном росте РБ в качестве альтернативы облучению и энуклеации глаза.

Результаты. Среднее количество курсов трехкомпонентной СИАХТ составило $1,46 \pm 0,63$ (диапазон — 1–3). Комбинация СИАХТ с ИВХТ проведена 3 из 15 пациентов. Все дети ($n = 15$) живы со средним сроком наблюдения от начала первичного лечения $23,92 \pm 15,68$ (10–64) мес. Один из 15 пациентов потерял из-под наблюдения в связи с желанием родителей лечиться за рубежом. Известно, что ребенок жив, но нет данных о состоянии его здоровья. Дополнительное лечение после интенсификации СИАХТ потребовалось 9 из 14 больных. Для консолидации полученного эффекта в виде полной регрессии в 2 случаях проведены заключительные курсы ИВХТ. В связи с наличием остаточной опухоли и/или интраокулярного прогрессирования и/или появления новых очагов 1 из 9 пациентов проведены ИВХТ и ТТТ, 2 из 9 — ИВХТ, СИАХТ, КД, ТТТ. В 4 из 9 случаев выполнена энуклеация, причем в 2 из 4 наблюдений операция проведена после продолжения попытки органосохраняющего лечения: КД и ТТТ ($n = 1$) и ИВХТ, КД, ТТТ и БТ ($n = 1$). Ни одному ребенку дистанционная ЛТ не проводилась. Не отмечено ни одного случая инсульта после СИАХТ. Удалось сохранить 10 (71,4 %) из 14 глаз с острой зрением: предметное зрение — в 4 (40 %) из 10 наблюдений, фиксация взгляда — в 3 (30 %) из 10 и светоощущение — в 3 (30 %) из 10. Средний срок наблюдения от окончания трехкомпонентной СИАХТ у 14 пациентов составил $13,57 \pm 5,27$ (6–22) мес.

Заключение. Таким образом, трехкомпонентная СИАХТ эффективна и безопасна для пациентов с рефрактерной и рецидивной РБ, о чем свидетельствуют высокий процент сохраненных глаз и наличие зрительных функций от светоощущения до предметного зрения.

Ключевые слова: дети, ретинобластома, рефрактерная и рецидивная формы ретинобластомы, селективная интраартериальная химиотерапия, местные методы лечения

Для цитирования: Ушакова Т.Л., Волкова А.С., Горовцова О.В., Яровый А.А., Яровая В.А., Котова Е.С., Матинян Н.В., Цинцадзе А.А., Трофимов И.А., Погребняков И.В., Долгушин Б.И., Поляков В.Г. Роль трехкомпонентной селективной интраартериальной химиотерапии при неудачах стандартного органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(4):15–34.

The role of three-component selective intra-arterial chemotherapy in the failure of standard organ-preserving treatment in children with intraocular retinoblastoma

T.L. Ushakova^{1,2}, A.S. Volkova¹, O.V. Gorovtsova¹, A.A. Yarovsky³, V.A. Yarovaya³, E.S. Kotova³, N.V. Matinyan^{1,4}, A.A. Tsintsadze¹, I.A. Trofimov¹, I.V. Pogrebnyakov¹, B.I. Dolgushin¹, V.G. Polyakov^{1,2,4}

¹Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ³National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia; 59a Beskudnikovskiy Blvd., Moscow, 127486, Russia; ⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Introduction. Retinoblastoma (RB) is a malignant tumor of the retina, the survival rate for the intraocular form reaches 99 %. According to the researchers, the risk factors for the occurrence of refractory or recurrent forms of RB are the size of the tumor at primary diagnosis (more than 15 mm), the child's age at the onset of the disease (up to one year), bilateral RB, and the presence of subretinal and vitreal screenings. If methods of local destruction of the tumor are not applicable for the successful treatment of intraocular refractory or recurrent RB, then they resort to the second line of polychemotherapy as an alternative to enucleation. New versions of local chemotherapy and radiation therapy (gamma knife) are being developed and applied. Nowadays, researchers have a negative attitude towards traditional radiation therapy (EBRT) as a method of organ-preserving treatment due to serious consequences (asymmetry of the facial skeleton and second radio-induced tumors).

Aim of the study – to increase the effectiveness of organ-preserving treatment in patients with refractory or recurrent intraocular RB.

Materials and methods. In the period from 10.2018 to 12.2019 at the N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology it was received three-component selective intra-arterial chemotherapy (SIAC) in 15 patients (15 eyes) aged 11 to 52 months. Eyes initially affected by RB ($n = 15$), according to the IIRC (Murphree) classification, had the following groups: group B in 1 case, group C in 3, group D in 7, and group E in 4 eyes. It should be noted that all patients initially received intensive combined conservative therapy: in 11 (73 %) of 15 cases – systemic chemotherapy VEC; in 13 (86 %) of 15 – SIAC with melphalan, in all cases, additionally, two-component SIAC was used in combination with melphalan with topotecan. In some cases, local therapy in the form of intravitreal chemotherapy (IVIC) was added to the treatment of 6 (40 %) of 15 patients in the form of melphalan monotherapy and in one case (6 %) a doublet was used in combination with melphalan and topotecan. Also, in some patients, additional local ophthalmic therapy was used: transpupillary thermotherapy (TTT) in 6 out of 15 patients, including in combination with cryotherapy (CT) in 1 patient and in combination with brachytherapy (BT) in one case. At the same time, incomplete tumor regression (refractory form of the disease) was noted in 7 out of 15, and a recurrent course of the disease – in 8 out of 15 patients. Incomplete tumor regression and recurrent RB were the reasons for the appointment of a three-component SIAC using carboplatin, melphalan and topotecan, in combination with IVIC with pronounced endophytic growth of RB, as an alternative to irradiation and enucleation of the eye.

Results. The average number of three-component SIAC courses was 1.46 ± 0.63 (rang 1–3). The combination of SIAHT with IVHT was performed in 3 out of 15 patients. All children ($n = 15$) are alive with a median period of follow-up of 23.92 ± 15.68 (10–64) months. One in 15 patients was lost from observation due to their parents' desire to be treated abroad. It is known that the child is alive, but there is no data on the condition of his eyes. 9 out of 14 patients needed additional treatment after SIAC intensification. To consolidate the resulting effect as a full regression in 2 cases, the final IVIC courses were conducted ($n = 2$). In connection with the presence of residual tumor and/or intraocular progression and/or appearance of new lesions in 1 of 9 patients were IVIC and TTT, 2 of 9 – IVIC, SIAC, CT, TTT. In 4 out of 9 cases, enucleation was performed, and in 2 out of 4 – the operation was performed after continuing the attempt of organ-preserving treatment: after CT and TTT ($n = 1$) and IVIC, CT, TTT and BT ($n = 1$). No child was given EBRT. There were no cases of stroke after SIAC. We managed to save 10 (71.4 %) of 14 eyes with visual acuity: object vision in 4 (40 %) out of 10, eye fixation in 3 (30 %) out of 10, and light perception in 3 (30 %) out of 10 cases. The average follow-up period from the end of three-component SIAC in 14 patients was 13.57 ± 5.27 (6–22) months.

Conclusion. Thus, the three-component SIAC is effective and safe for patients with refractory and recurrent retinoblastoma, as evidenced by a high percentage of retained eyes and the presence of visual functions from light perception to object vision.

Key words: children, retinoblastoma, refractory and recurrent forms of intraocular retinoblastoma, selective intra-arterial chemotherapy, local treatment methods

For citation: Ushakova T.L., Volkova A.S., Gorovtsova O.V., Yarovsky A.A., Yarovaya V.A., Kotova E.S., Matinyan N.V., Tsintsadze A.A., Trofimov I.A., Pogrebnyakov I.V., Dolgushin B.I., Polyakov V.G. The role of three-component selective intra-arterial chemotherapy in the failure of standard organ-preserving treatment in children with intraocular retinoblastoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(4):15–34.

Информация об авторах

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

А.С. Волкова: врач-ординатор НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: 15ofoctober@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1709-0498>

О.В. Горюцова: врач-офтальмолог отделения хирургического № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: o25091977@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5402-062X>, SPIN-код: 1606-1039

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

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

Е.С. Котова: аспирант отделения офтальмоонкологии и радиологии НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: elenkotenko@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-3396-5461>, SPIN-код: 9605-2491

Н.В. Матинян: д.м.н., заведующая отделением анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-код: 9829-6657

А.А. Цинцадзе: к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: anestesia228@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1897-0331>

И.А. Трофимов: врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения отдела интервенционной радиологии НИИ экспериментальной и клинической радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: igor.trofimov@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-5800-8684>, SPIN-код: 6796-0328

И.В. Погребняков: к.м.н., и.о. заведующего отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения отдела интервенционной радиологии, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению НИИ экспериментальной и клинической радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: i.pogr@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4587-4153>, SPIN-код: 2533-4861

Б.И. Долгушин: академик РАН, д.м.н., профессор, директор НИИ экспериментальной и клинической радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: dolgushinb@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7185-7165>, SPIN-код: 2623-8259

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, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: vgp-04@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

Information about the authors

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, Professor at the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: ushtat07@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3263-6655>, SPIN-code: 2065-8779

A.S. Volkova: Resident 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: 15ofoctober@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1709-0498>

O.V. Gorovtsova: Ophthalmologist 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: o25091977@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5402-062X>, SPIN-code: 1606-1039

A.A. Yarovoy: Dr. of Sci. (Med.), 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.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2219-7054>, SPIN-code: 9401-4489

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

E.S. Kotova: 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: elenkotenko@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-3396-5461>, SPIN-code: 9605-2491

N.V. Matinyan: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-code: 9829-6657

A.A. Tsintsadze: Cand. of Sci. (Med.), Anaesthesiologist Department of Anesthesiology and Resuscitation Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: anestesia228@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1897-0331>

I.A. Trofimov: Interventional Radiologist of Interventional Radiology Department of Clinical and Experimental Radiology Research Institute of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: igor.trofimov@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-5800-8684>, SPIN-code: 6796-0328

I.V. Pogrebnyakov: Cand. of Sci. (Med.), Acting Head of the Interventional Radiology Department, Interventional Radiologist of Clinical and Experimental Radiology Research Institute of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: i.pogr@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4587-4153>, SPIN-code: 2533-4861

B.I. Dolgushin: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of Clinical and Experimental Radiology Research Institute of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dolgushinb@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7185-7165>, SPIN-code: 2623-8259

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, Head of the Pediatric Oncology Department named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Otorhinolaryngology Faculty of Pediatrics at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: vgp-04@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-code: 8606-3120

Вклад авторов

Т.Л. Ушакова: участие в разработке концепции лечения, сбор информации, разработка дизайна статьи, формирование статьи и ее написание, литературное редактирование
А.С. Волкова: сбор данных, обзор публикаций по теме статьи, участие в формировании статьи, составление и перевод резюме
О.В. Горюцова: ведение пациентов, сбор данных, подготовка иллюстративного материала
А.А. Яровой: участие в разработке концепции лечения, проведение локальной офтальмологической терапии, сбор данных, научное редактирование статьи
В.А. Яровая: участие в разработке концепции лечения, сбор данных
Е.С. Котова: сбор данных
Н.В. Матинян: сбор данных, написание и редактирование текста статьи
А.А. Цинцадзе: анестезиологическое обеспечение СИАХТ, сбор данных
И.А. Трофимов, И.В. Погребняков: проведение СИАХТ, сбор данных
Б.И. Долгушин: участие в разработке концепции лечения, научное редактирование статьи
В.Г. Поляков: участие в разработке концепции лечения, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

T.L. Ushakova: participation in the development of the treatment concept, the collection of information, article design development, the formation of the article and its writing, literary editing
A.S. Volkova: data collection, review of publications on the topic of the article, participating in the formation of the article, composing and translating a resume
O.V. Gorovtsova: patient management, data collection, preparation of illustrative material
A.A. Yarovoy: participation in the development of the treatment concept, local ophthalmic therapy, data collection, scientific edition of the article
V.A. Yarovaya: participation in the development of the treatment concept, data collection
E.S. Kotova: data collection
N.V. Matinyan: data collection, writing and correction of the article
A.A. Tsintsadze: anesthesiological support of SIAC, data collection
I.A. Trofimov, I.V. Pogrebnyakov: conducting SIAC, data collection
B.I. Dolgushin: participation in the development of the treatment concept, scientific editing of the article
V.G. Polyakov: participation in the development of the treatment concept, article design development, scientific editing of the article

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

Ретинобластома (РБ) — злокачественная опухоль сетчатки глаза нейроэктодермального происхождения. Выживаемость пациентов с интраокулярной РБ, по данным М. Nazeripour, составляет 99 % с 90 % вероятностью сохранения зрительных функций хотя бы в одном глазу, что связано с отказом от органосохраняющих ликвидационных способов лечения в пользу консервативного ведения пациента [1–3].

Залогом успешного органосохраняющего лечения является раннее выявление продолженного роста опухоли или возникновения новых интраокулярных опухолевых фокусов РБ.

Факторами риска для рецидива интраокулярной РБ, по мнению некоторых авторов, являются:

1. Большие размеры опухоли при первичной диагностике: в частности, в исследовании J. Berry et al. (2019) указывается отсутствие рецидивов у пациентов с изначальным размером опухоли менее 6 мм [4]; Shields et al. (2020) в качестве фактора риска появления ретинальных и витреальных отсеков указывают диаметр опухоли более 15 мм.
2. Билатеральность РБ [4].
3. Дебют заболевания в раннем возрасте (до 12 месяцев) [5].
4. Наличие субретинальных и витреальных отсеков [6].

Появление субретинальных и интравитреальных отсеков после проведенного органосохраняющего лечения, по мнению исследователей, связано с ограниченной проницаемостью субретинального пространства и стекловидного тела для химиопрепаратов вследствие их аваскулярности; субретинальные отсеки находятся в анатомически труднодоступном для

лечения пространстве, что приводит к неэффективности локальной терапии [7, 8].

В терапии внутриглазных рецидивов РБ, а также рефрактерной РБ могут быть использованы различные методы. Эффективно применяются офтальмологические локальные методы разрушения опухоли: криодеструкция (КД), транспупиллярная термотерапия (ТТТ), брахитерапия (БТ). Ограничения в применении локальной офтальмологической терапии (ЛокТ) связаны с локализацией и размерами внутриглазной опухоли.

КД позволяет разрушать очаги РБ преэкваториальной и экваториальной локализации путем воздействия низких температур на опухолевый очаг. В качестве хладагента используются жидкий азот или углекислота. При воздействии низких температур происходит денатурация белка, что ведет к изменению рН, и, как следствие, к набуханию и разрушению опухолевой клетки. КД применяется при опухолях диаметром не более 3,5 мм и толщиной не более 4 мм. Противопоказания к КД — обсеменение стекловидного тела, локализация опухоли в области переднего отрезка глаза [9–11].

ТТТ — неинвазивная и малотравматичная методика воздействия на опухоль с помощью инфракрасного лазера. Прогревание опухолевых клеток до 42–45 градусов по Цельсию приводит к запуску процессов апоптоза. ТТТ можно использовать для воздействия на ретинальные очаги РБ диаметром не более 3 мм, толщиной не более 3 мм и расположенных более чем в 3 мм от центральной ямки и минимум в 1,5 мм от диска зрительного нерва (ДЗН), что необходимо для максимального сохранения зрительных функций.

В зарубежной и отечественной литературе описан особый аспект применения ТТТ — воздействие на очаги резистентной и рецидивной РБ с использованием термосенсибилизаторов [10, 12].

БТ — метод, позволяющий разрушать опухоль при помощи локального облучения радиоактивными офтальмоаппликаторами. В России в качестве офтальмоаппликаторов наиболее часто используют изотопы стронция и рутения [12]. БТ может применяться в качестве первичного метода лечения для опухолей, расположенных спереди от экватора, диаметром не более 16 мм, толщиной не более 5 мм. Допустимо ограниченное количество интравитреальных опухолевых отсеков на расстоянии не более 2 мм от вершины опухоли. Эффективно применяется в качестве терапии 2-й линии в целях консолидации очагов, а также при неудачах других видов ЛокТ [9–11]. Перечисленные методы с успехом могут применяться как в монотерапии, так и в сочетании при необходимости, например, при мультифокальной РБ [10, 12].

Протонная лучевая терапия (ПЛТ) — вариация лучевой терапии (ЛТ), особенность которой заключается в минимизации лучевого воздействия на здоровые ткани (в частности, кости лицевого черепа, образующие стенки глазницы) и фокусировании лучевого пучка на очаге РБ. Число источников литературы, посвященных эффективности ПЛТ в лечении интраокулярной РБ, а также определению показаний для использования этого метода, ограничено. ПЛТ предлагается как консолидирующая терапия после системной полихимиотерапии (ПХТ), когда применение других органосохраняющих методов лечения неэффективно [13].

Еще в 1976 г. в Онкологическом центре (ныне — НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) комбинированная химиолучевая терапия была освоена и внедрена Б.М. Белкиной в практику органосохраняющего лечения пациентов с местно-распространенной РБ с показаниями к энуклеации глаза [14]. Тогда это была прорывная методика, однако применение дистанционной ЛТ (ДЛТ) с органосохраняющей целью в настоящее время в мире стало ограниченным в связи с развитием вторых злокачественных опухолей и торможением роста костей, образующих орбиту [15], а также с появлением новых, менее агрессивных методов лечения.

Если ЛокТ не может быть применена в связи с большими размерами опухоли и неблагоприятной локализацией (ДЗН, макула), то при отсутствии абсолютных противопоказаний к органосохраняющему лечению (экстраокулярное распространение РБ, вторичные осложнения опухолевого процесса: атрофия или субатрофия глаза; массивное опухолевое распространение на цилиарное тело, хрусталик, радужку или переднюю камеру; повышение внутриглазного давления; гифема или гемофтальм) обсуждаются альтернативные органосохраняющие методы лечения, такие как 2-я линия системной химиотерапии (ХТ) [16], различные варианты локальной ХТ [1, 17–19]. Также появляются сообщения об экспериментальных видах

лечения, таких как стереотаксическое облучение на установке «Гамма-нож» [20].

В связи с выявлением пациентов с рефрактерными и рецидивными интраокулярными опухолями после интенсивного комбинированного лечения по стандартным протоколам, на наш взгляд, применение многофакторного химиотерапевтического локального воздействия в виде трехкомпонентной селективной интраартериальной ХТ (СИАХТ) могло бы стать перспективным и альтернативным методом для энуклеации и ДЛТ.

Цель исследования — повышение эффективности органосохраняющего лечения у пациентов с рефрактерной или рецидивирующей интраокулярной РБ.

Материалы и методы

В исследовании с 10.2018 по 12.2019 принимали участие пациенты с клиническими признаками неполной регрессии или рецидивирующего течения интраокулярной РБ после органосохраняющего лечения. Таких больных было 15, что составляет 12 % общего числа пациентов ($n = 123$), проходивших лечение в НИИ ДООГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в указанный период времени.

Во всех 15 случаях трехкомпонентная СИАХТ проведена в НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. На момент выполнения данного вида лечения пациенты были в возрасте от 12 до 52 месяцев, со средним значением $23,6 \pm 11,5$ месяца. Ни один ребенок не получал трехкомпонентную СИАХТ на оба глаза. У 1 пациента трехкомпонентная СИАХТ проводилась в целях сохранения единственного глаза (в таблицах это пациент № 2). Характеристика больных с показаниями к трехкомпонентной СИАХТ подробно представлена в табл. 1.

До начала первичного лечения, согласно международной классификации интраокулярной РБ IIRC (Murphree), группа В была зарегистрирована в 1 случае, группа С — в 3, группа D — в 7, а группа E — в 4 глазах. У 5 из 15 пациентов диагностирована билатеральная РБ, причем у 2 из 5 — семейная форма. Все 15 больных предварительно получали комбинированное органосохраняющее лечение: системная ХТ по протоколу VEC проведена 11 из 15 пациентов в количестве от 2 до 7 курсов (медиана — 2 курса), монокомпонентная СИАХТ мелфаланом в дозе от 2,5 до 7,5 мг выполнена 13 из 15 больных в количестве от 1 до 3 курсов (медиана — 1 курс), двухкомпонентная СИАХТ проведена всем 15 пациентам препаратами мелфалан в дозе от 3 до 7,5 мг и топотекан в дозе от 0,5 до 1 мг (от 1 до 2 курсов) и медианой 1 курс; ИВХТ добавлена к лечению 7 из 15 детей в количестве от 1 до 12 курсов (медиана — 2 курса). Мелфалан использовался в дозировке от 16 до 20 мкг, 1 пациенту ИВХТ проводилась мелфаланом (20 мкг) в 1-й день и топотеканом (20 мкг) во 2-й день (одновременная двухкомпонентная ИВХТ). Дополнительная ЛокТ сопровождалась ТТТ у 6 из 15 больных, в том числе в сочетании с КД и БТ — по 1 случаю.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов ($n = 15$), показания к трехкомпонентной СИАХТ и непосредственные результаты лечения (начало)
Table 1. General characteristics of patients ($n = 15$), indications for three-component selective intra-arterial chemotherapy (SIAC) and immediate results of treatment (beginning)

Пациент <i>Patient</i>	Од-носторонняя РБ – 1/двусторонняя РБ – 2 <i>Single sided RB – 1/double sided RB – 2</i>	Стадиро-вание по группам <i>Staging by group</i>	Предшествующее лечение <i>Prior treatment</i>	Локализация опухоли перед проведением трехкомпонентной СИАХТ <i>Tumor localization before three-component SIAC</i>	Показания <i>Indications</i>			Схема трех-компонентной СИАХТ*/количество курсов <i>Three-component SIAC scheme*/number of courses</i>	Непосредственные результаты лечения через 4 нед после трехкомпонентной СИАХТ <i>Immediate results of treatment 4 weeks after three-component SIAC</i>
					Рефрактерность <i>Refractoriness</i>	Продолженный рост <i>Continued growth</i>	Новые очаги <i>New lesions</i>		
№ 1	2	OD – B OS – D	3 курса VEC, 2 курса СИАХТ OU: 1-й – мелфалан 3 мг в каждый глаз, 2-й – мелфалан 4 мг + топотекан 0,5 мг Продолженный рост в OS (12.2019) 3 courses of VEC, 2 courses of SIAC OU: 1 st – melphalan 3 mg in each eye, 2 nd – melphalan 4 mg + topotecan 0.5 mg Continued growth in OS (12.2019)	OS – макула закрыта опухолью. ДЗН дифференцируется <i>OS – the macula is closed by a tumor. The optic nerve head differentiates</i>	–	–	+	1/1	Полная регрессия опухоли? Динамический контроль через 1 мес <i>Complete tumor regression? Dynamic control after 1 month</i>
№ 2	2	OD – C OS – D	7 курсов VEC, 11.2017 – продолженный рост опухоли OU: OS – энуклеация (стандартный риск), 2 курса системной ХТ 2-й линии (винкристин, ифосфамид, доксорубицин) 01.2018 – разнонаправленная динамика в OD: 1-й курс СИАХТ мелфалан 4 мг, 2-й и 3-й курсы – мелфалан 5 мг + топотекан 1 мг. Полная регрессия от 04.2018. Новые очаги – 05.2018 (БТ) и 10.2018 (ТТТ) 7 courses of VEC, 11.2017 – continued tumor growth OU: OS – enucleation (standard risk), 2 courses of 2 nd line systemic chemotherapy (vincristine, ifosfamide, doxorubicin) 01.2018 – multidirectional dynamics in OD: 1 st course of SIAC melphalan 4 mg, 2 nd and 3 rd courses – melphalan 5 mg + topotecan 1 mg. Full regression from 04.2018. New outbreaks 05.2018 (BT) and 10.2018 (TTT)	OD – внутренняя часть ДЗН закрыта опухолевой тканью, активные опухолевые очаги и инфильтрация сетчатки в нижне-внутреннем, верхне-внутреннем квадранте <i>OD – the inner part of the optic disc is closed by tumor tissue, active tumor foci and infiltration of the retina in the lower-inner, upper-inner quadrant</i>	–	–	+	1/1	Неполная регрессия опухоли с показаниями к долечиванию локальными методами <i>Incomplete tumor regression with indications for local follow-up treatment</i>
№ 3	1	OD – C	2 курса VEC, 1-й курс СИАХТ: мелфалан 3 мг, 2-й курс СИАХТ: мелфалан 4 мг + топотекан 0,5 мг, ТТТ в связи с прогрессией по сетчатке, 3-й и 4-й курсы СИАХТ: мелфалан 5 мг + топотекан 1 мг 2 courses of VEC, 1 st course SIAC: melphalan 3 mg, 2 nd course SIAC: melphalan 4 mg + topotecan 0.5 mg, TTT due to retinal progression, 3 rd and 4 th courses SIAC: melphalan 5 mg + topotecan 1 mg	На глазном дне кальцинированный очаг, закрывающий почти всю макулу, окружен пояском серой полупрозрачной ткани <i>On the fundus, a calcified lesion covering almost the entire macula is surrounded by a belt of gray translucent tissue</i>	+	–	–	1/1	Полная регрессия опухоли? Динамический контроль через 1 мес <i>Complete tumor regression? Dynamic control after 1 month</i>

Таблица 1. Общая характеристика пациентов ($n = 15$), показания к трехкомпонентной СИАХТ и непосредственные результаты лечения (продолжение)
Table 1. General characteristics of patients ($n = 15$), indications for three-component selective intra-arterial chemotherapy (SIAC) and immediate results of treatment (continuation)

Пациент <i>Patient</i>	Односторонняя РБ – 1/ двусторонняя РБ – 2 <i>Single sided RB – 1/ double sided RB – 2</i>	Стадирование по группам <i>Staging by group</i>	Предшествующее лечение <i>Prior treatment</i>	Локализация опухоли перед проведением трехкомпонентной СИАХТ <i>Tumor localization before three-component SIAC</i>	Показания <i>Indications</i>			Схема трехкомпонентной СИАХТ* / количество курсов <i>Three-component SIAC scheme* / number of courses</i>	Непосредственные результаты лечения через 4 нед после трехкомпонентной СИАХТ <i>Immediate results of treatment 4 weeks after three-component SIAC</i>
					Рефрактерность <i>Refractoriness</i>	Продолженный рост <i>Continued growth</i>	Новые очаги <i>New lesions</i>		
№ 4	1	OD – C	2 курса СИАХТ: мелфалан 4 мг, ИВХТ (мелфалан 20 мкг), 3-й курс СИАХТ по прежней схеме (полная регрессия опухоли). 02.2019 – новый очаг, проведена ТТТ, 4-й курс СИАХТ: мелфалан 5 мг + топотекан 1 мг, 5-й курс СИАХТ по аналогичной схеме (04.2019) <i>2 courses of SIAC: melphalan 4 mg, intravitreal chemotherapy (IVIC) (melphalan 20 mcg), 3rd course of SIAC according to the previous scheme (complete tumor regression). 02.2019 – a new lesion, TTT was performed, 4th course of SIAC: melphalan 5 mg + topotecan 1 mg, 5th course of SIAC according to a similar scheme (04.2019)</i>	В стекловидном теле кальцинированные очаги, основной узел под ДЗН представлен кальцинатом, который окружен серой полупрозрачной опухолью, количество активной опухолевой ткани сократилось по сравнению с исследованием от 15.04.2019 <i>In the vitreous body there are calcified foci, the main node under the optic disc is represented by calcification, which is surrounded by a gray translucent tumor, the amount of active tumor tissue has decreased compared to the study from 15.04.2019</i>	+	–	–	2/1	Полная регрессия опухоли? Динамический контроль через 1 мес <i>Complete tumor regression? Dynamic control after 1 month</i>
№ 5	1	OD – D	2 курса СИАХТ: мелфалан 4 мг (стабилизация заболевания), 3-й курс: мелфалан 4 мг + топотекан 1 мг. 12.2018 – интраокулярная прогрессия по сетчатке, под сетчаткой и в стекловидном теле, 1-й курс ИВХТ: мелфалан 20 мкг, КД и ТТТ, 2-й курс ИВХТ: мелфалан 20 мкг. 04.2019 – неполная регрессия опухоли <i>2 courses of SIAC: melphalan 4 mg (stabilization of the disease), 3rd course: melphalan 4 mg + topotecan 1 mg. 12.2018 – intraocular progression in the retina, under the retina and in the vitreous body, 1st course of IVIC: melphalan 20 mcg, cryotherapy (CT) and transpupillary thermotherapy (TTT), 2nd course of IVIC: melphalan 20 mcg. 04.2019 – incomplete tumor regression</i>	ДЗН и макула визуализируются, основной опухолевый очаг кальцинирован. Зоны хориоретинальной атрофии после ЛокТ. По периферии, практически во всех отделах частично сохраняется мелкоточечная опухолевая инфильтрация по сетчатке и в верхних отделах под сетчаткой <i>The optic disc and macula are visualized, the main tumor focus is calcified. Areas of chorioretinal atrophy after local ophthalmic therapy. Along the periphery, in almost all sections, small-point tumor infiltration is partially preserved along the retina and in the upper sections under the retina</i>	+	–	–	1/1	Полная регрессия опухоли? Динамический контроль через 1 мес <i>Complete tumor regression? Dynamic control after 1 month</i>

Таблица 1. Общая характеристика пациентов (n = 15), показания к трехкомпонентной СИАХТ и непосредственные результаты лечения (продолжение)
Table 1. General characteristics of patients (n = 15), indications for three-component selective intra-arterial chemotherapy (SIAC) and immediate results of treatment (continuation)

Пациент Patient	Односторонняя РБ – 1/ двусторонняя РБ – 2 Single sided RB – 1/ double sided RB – 2	Стадирование по группам Staging by group	Предшествующее лечение Prior treatment	Локализация опухоли перед проведением трехкомпонентной СИАХТ Tumor localization before three-component SIAC	Показания Indications			Схема трехкомпонентной СИАХТ* / количество курсов Three-component SIAC scheme* / number of courses	Непосредственные результаты лечения через 4 нед после трехкомпонентной СИАХТ Immediate results of treatment 4 weeks after three-component SIAC
					Рефрактерность Refractoriness	Продолженный рост Continued growth	Новые очаги New lesions		
№ 6	1	OD – D	2 курса VEC, 1-й курс СИАХТ: мелфалан 3 мг, 2-й курс СИАХТ: мелфалан 3 мг + топотекан 0,5 мг, 3-й курс СИАХТ: мелфалан 5 мг + топотекан 1 мг. 10.2019 – продолженный рост опухоли 2 courses of VEC, 1 st course of SIAC: melphalan 3 mg, 2 nd course of SIAC: melphalan 3 mg + topotecan 0.5 mg, 3 rd course of SIAC: melphalan 5 mg + topotecan 1 mg. 10.2019 – continued tumor growth	Основной опухолевый очаг увеличился в размерах, в его толще появились новообразованные сосуды. В области ДЗН увеличение активной опухолевой ткани, появление опухолевой инфильтрации над наружной и верхней границами опухоли. В нижних отделах субретинальные кровоизлияния. Отслойка сетчатки The main tumor focus increased in size, newly formed vessels appeared in its thickness. In the optic disc area, an increase in active tumor tissue, the appearance of tumor infiltration over the outer and upper borders of the tumor. In the lower parts of the subretinal hemorrhage. Retinal disinsertion	–	+	–	1/1	Полная регрессия опухоли. Дополнительное лечение не требуется Complete tumor regression. No additional treatment required
№ 7	1	OD – D	1-й и 2-й курсы СИАХТ: мелфалан 4 мг, 3-й и 4-й курсы: мелфалан 5 мг, 5-й курс: мелфалан 5 мг + топотекан 1 мг; ТТТ, КД в связи с неполной регрессией опухоли. 11.2018 – локальный рецидив 1 st and 2 nd courses of SIAC: melphalan 4 mg, 3 rd and 4 th courses: melphalan 5 mg, 5 th course: melphalan 5 mg + topotecan 1 mg; TTT, CT due to incomplete tumor regression. 11.2018 – local relapse	Опухолевый узел (с продолженным ростом) закрывает макулу, множественные свежие опухолевые очаги в нижне-внутреннем и наружном отделах Tumor node (with continued growth) closes the macula, multiple fresh tumor foci in the lower-inner and outer parts	–	+	+	1/1	Полная регрессия опухоли? Динамический контроль через 1 мес Complete tumor regression? Dynamic control after 1 month

Таблица 1. Общая характеристика пациентов ($n = 15$), показания к трехкомпонентной СИАХТ и непосредственные результаты лечения (продолжение)
Table 1. General characteristics of patients ($n = 15$), indications for three-component selective intra-arterial chemotherapy (SIAC) and immediate results of treatment (continuation)

Пациент Patient	Односторонняя РБ – 1/ двусторонняя РБ – 2 Single sided RB – 1/ double sided RB – 2	Стадирование по группам Staging by group	Предшествующее лечение Prior treatment	Локализация опухоли перед проведением трехкомпонентной СИАХТ Tumor localization before three-component SIAC	Показания Indications			Схема трехкомпонентной СИАХТ* / количество курсов Three-component SIAC scheme* / number of courses	Непосредственные результаты лечения через 4 нед после трехкомпонентной СИАХТ Immediate results of treatment 4 weeks after three-component SIAC
					Рефрактерность Refractoriness	Продолженный рост Continued growth	Новые очаги New lesions		
№ 8	1	OD – E	5 курсов ПХТ по схеме Rb2003, 2 курса ИВХТ: мелфалан 20 мг; СИАХТ: мелфалан 5 мг + топотекан 1 мг <i>5 courses of polychemotherapy according to the Rb2003 scheme, 2 courses of IVIC: melphalan 20 mcg; SIAC: melphalan 5 mg + topotecan 1 mg</i>	ДЗН и макула закрыты отслоенной сетчаткой, сетчатка инфильтрирована опухолью. Четыре очага: у внутренней границы ДЗН, в нижне-внутреннем отделе, с проминенцией в стекловидное тело, в верхне-внутреннем и нижне-внутреннем отделах увеличены в размерах, появление новых очагов <i>The optic disc and macula are closed with detached retina, the retina is infiltrated with a tumor. Four foci: at the inner border of the optic disc, in the lower-inner part, with a prominence into the vitreous, in the upper-inner and lower-inner parts, enlarged, the appearance of new foci</i>	–	–	+	1/3	Интраокулярная прогрессия по сетчатке с показаниями к энуклеации глаза <i>Intraocular retinal progression with indications for enucleation of the eye</i>
№ 9	2	OU – E	Первый курс VEC + 1-й курс СИАХТ OU: мелфалан 5 мг/м ² (2,5 мг), 2-й курс VEC + 2-й курс СИАХТ OU по прежней схеме. Третий курс СИАХТ: OD – мелфалан 3 мг, OS – мелфалан 3 мг + топотекан 0,5 мг. 10.2019 – рефрактерная РБ OS <i>1st course VEC + 1st course SIAC OU: melphalan 5 mg/m² (2.5 mg), 2nd course VEC + 2nd course SIAC OU according to the previous scheme. 3rd SIAC course: OD – melphalan 3 mg, OS – melphalan 3 mg + topotecan 0.5 mg. 10.2019 – refractory RB OS</i>	Опухолевый очаг, закрывающий макулу и ДЗН <i>A tumor focus covering the macula and optic disc</i>	+	–	–	1/2	Неполная регрессия опухоли с показаниями к долечиванию локальными методами <i>Incomplete tumor regression with indications for local follow-up treatment</i>

Таблица 1. Общая характеристика пациентов (n = 15), показания к трехкомпонентной СИАХТ и непосредственные результаты лечения (продолжение)
Table 1. General characteristics of patients (n = 15), indications for three-component selective intra-arterial chemotherapy (SIAC) and immediate results of treatment (continuation)

Пациент Patient	Односторонняя РБ – 1/ двусторонняя РБ – 2 Single sided RB – 1/ double sided RB – 2	Стадирование по группам Staging by group	Предшествующее лечение Prior treatment	Локализация опухоли перед проведением трехкомпонентной СИАХТ Tumor localization before three-component SIAC	Показания Indications			Схема трехкомпонентной СИАХТ* / количество курсов Three-component SIAC scheme* / number of courses	Непосредственные результаты лечения через 4 нед после трехкомпонентной СИАХТ Immediate results of treatment 4 weeks after three-component SIAC
					Рефрактерность Refractoriness	Продолженный рост Continued growth	Новые очаги New lesions		
№ 10	1	OS – D	2 курса VEC, 1-й курс СИАХТ: мелфалан 7,5 мг/м ² + ИВХТ 16 мкг, 3-й курс VEC, 2-й курс СИАХТ и ИВХТ по прежней схеме, 3-й и 4-й курсы СИАХТ: мелфалан 7,5 мг/м ² , топотекан 1 мг + ИВХТ – мелфалан 20 мкг в связи со стабилизацией процесса. 08.2016 – полная регрессия опухоли? Динамическое наблюдение в МНТК, где выполнены 9 сеансов ТТТ с 04.2017 по 08.2018 в связи с прогрессией, 10.2018 – продолжающаяся прогрессия с противопоказанием к ЛокТ 2 courses of VEC, 1 st course of SIAC: melphalan 7.5 mg/m ² + IVIC 16 mcg, 3 rd course of VEC, 2 nd course of SIAC and IVIC according to the same scheme, 3 rd and 4 th courses of SIAC: melphalan 7.5 mg/m ² , topotecan 1 mg + IVIC – melphalan 20 mcg due to stabilization of the process. 08.2016 – complete tumor regression? Dynamic observation in the MNTK, where 9 sessions of TTT were performed from 04.2017 to 08.2018 due to progression, 10.2018 – ongoing progression with contraindication to local ophthalmic therapy	В наружных отделах глазного дна в области старого рубца опухоль, проминирующая в стекловидное тело, множественная опухолевая инфильтрация в нижней половине глазного дна <i>In the outer parts of the fundus in the area of the old scar, a tumor extending into the vitreous humor, multiple tumor infiltration in the lower half of the fundus</i>	–	+	+	1/2 совмещены с ИВХТ: топотекан 20 мкг 1/2 combined with IVIC: topotecan 20 mcg	Полная регрессия опухоли? Динамический контроль через 1 мес <i>Complete tumor regression? Dynamic control after 1 month</i>

Таблица 1. Общая характеристика пациентов ($n = 15$), показания к трехкомпонентной СИАХТ и непосредственные результаты лечения (продолжение)
Table 1. General characteristics of patients ($n = 15$), indications for three-component selective intra-arterial chemotherapy (SIAC) and immediate results of treatment (continuation)

Пациент <i>Patient</i>	Односторонняя РБ – 1/ двусторонняя РБ – 2 <i>Single sided RB – 1/ double sided RB – 2</i>	Стадирование по группам <i>Staging by group</i>	Предшествующее лечение <i>Prior treatment</i>	Локализация опухоли перед проведением трехкомпонентной СИАХТ <i>Tumor localization before three-component SIAC</i>	Показания <i>Indications</i>			Схема трехкомпонентной СИАХТ* / количество курсов <i>Three-component SIAC scheme* / number of courses</i>	Непосредственные результаты лечения через 4 нед после трехкомпонентной СИАХТ <i>Immediate results of treatment 4 weeks after three-component SIAC</i>
					Рефрактерность <i>Refractoriness</i>	Продолженный рост <i>Continued growth</i>	Новые очаги <i>New lesions</i>		
№ 11	1	OS – E	2 курса VEC, 1 курс двухкомпонентной СИАХТ: мелфалан 5 мг + топотекан 0,5 мг, частичная регрессия опухоли и особенности ее локализации <i>2 courses of VEC, 1 course of two-component SIAC: melphalan 5 mg + topotecan 0.5 mg, partial tumor regression and features of its localization</i>	В центральной зоне массивный очаг с кальцинатами, ДЗН не визуализируется <i>In the central zone, there is a massive focus with calcifications, the optic disc is not visualized</i>	+	–	–	2/1 и 1/1	Активная опухоль с признаками частичной регрессии с показаниями к энуклеации глаза в связи с ее локализацией (перекрыта область ДЗН) <i>Active tumor with signs of partial regression with indications for enucleation of the eye due to its localization (the optic nerve disc area is covered)</i>

Таблица 1. Общая характеристика пациентов ($n = 15$), показания к трехкомпонентной СИАХТ и непосредственные результаты лечения (продолжение)
Table 1. General characteristics of patients ($n = 15$), indications for three-component selective intra-arterial chemotherapy (SIAC) and immediate results of treatment (continuation)

Пациент Patient	Односторонняя РБ – 1/ двусторонняя РБ – 2 Single sided RB – 1/ double sided RB – 2	Стадирование по группам Staging by group	Предшествующее лечение Prior treatment	Локализация опухоли перед проведением трехкомпонентной СИАХТ Tumor localization before three-component SIAC	Показания Indications			Схема трехкомпонентной СИАХТ* / количество курсов Three-component SIAC scheme* / number of courses	Непосредственные результаты лечения через 4 нед после трехкомпонентной СИАХТ Immediate results of treatment 4 weeks after three-component SIAC
					Рефрактерность Refractoriness	Продолженный рост Continued growth	Новые очаги New lesions		
№ 12	2	OU – E	3 курса VEC, 1-й курс СИАХТ: OU – мелфалан 4 мг, 2-й курс СИАХТ: OD – 5 мг, OS – 4 мг (в связи с появлением опухолевой инфильтрации на периферии глазного дна, 3-й и 4-й курсы в связи со стабилизацией заболевания: OU – мелфалан 5 мг + топотекан 1 мг, 07.2018 – неполная регрессия опухоли с показанием к ЛокТ (ТТТ OU), 10.2018 – интраокулярная прогрессия в OD. ТТТ, дальнейшая прогрессия <i>3 courses of VEC, 1st course of SIACHT: OU – melphalan 4 mg, 2nd course of SIAC: OD – 5 mg, OS – 4 mg (due to the appearance of tumor infiltration on the periphery of the fundus, 3rd and 4th courses in connection with the stabilization of the disease: OU – melphalan 5 mg + topotecan 1 mg, 07.2018 – incomplete tumor regression with indication for local ophthalmic therapy (TTT OU), 10.2018 – intraocular progression in OD. TTT, further progression</i>	OD – очаг № 1, расположенный в центральных и нижне-наружном отделах, очаг № 2 закрывает ДЗН, в верхнем отделе находится очаг № 3, по всей поверхности сетчатки множественные мелкие свежие опухолевые очаги <i>OD – focus number 1, located in the central and lower-external sections, focus number 2 closes the optic disc, in the upper section there is a focus number 3, multiple small fresh tumor foci over the entire surface of the retina</i>	–	+	+	2/2	Неполная регрессия опухоли с показаниями к долечиванию локальными методами <i>Incomplete tumor regression with indications for local follow-up treatment</i>
№ 13	1	OS – D–E	2 курса VEC, связи с массивным эндофитным ростом опухоли проведены 5 курсов ИВХТ по схеме дуплет: 1-й день – топотекан 20 мкг, 2-й день – мелфалан 20 мкг 1 раз в 2 нед; 1-й курс СИАХТ: мелфалан 5 мг, 2-й курс СИАХТ: мелфалан 5 мг + топотекан 1 мг <i>2 courses of VEC, connections with massive endophytic tumor growth were carried out 5 courses of IVIC according to the doublet scheme: 1st day – topotecan 20 mcg, 2nd day – melphalan 20 mcg once every 2 weeks; 1st course SIAC: melphalan 5 mg, 2nd course SIAC: melphalan 5 mg + topotecan 1 mg</i>	Остаточная опухоль в верхне-медиальных отделах глазного яблока, отсева в стекловидном теле <i>Residual tumor in the upper medial parts of the eyeball, screenings in the vitreous</i>	+	–	–	3/2 совмещены с курсами 6 и 7 ИВХТ 3/2 combined with courses 6 and 7 of the IVIC	Полная регрессия опухоли? Рекомендация выполнения заключительного курса ИВХТ <i>Complete tumor regression? Recommended implementation of the final course of IVIC</i>

Таблица 1. Общая характеристика пациентов ($n = 15$), показания к трехкомпонентной СИАХТ и непосредственные результаты лечения (окончание)
Table 1. General characteristics of patients ($n = 15$), indications for three-component selective intra-arterial chemotherapy (SIAC) and immediate results of treatment (end)

Пациент Patient	Односторонняя РБ – 1/ двусторонняя РБ – 2 Single sided RB – 1/ double sided RB – 2	Стадирование по группам Staging by group	Предшествующее лечение Prior treatment	Локализация опухоли перед проведением трехкомпонентной СИАХТ Tumor localization before three-component SIAC	Показания Indications			Схема трехкомпонентной СИАХТ* / количество курсов Three-component SIAC scheme* / number of courses	Непосредственные результаты лечения через 4 нед после трехкомпонентной СИАХТ Immediate results of treatment 4 weeks after three-component SIAC
					Рефрактерность Refractoriness	Продолженный рост Continued growth	Новые очаги New lesions		
№ 14	2	OD – A OS – B	OS – 1-й курс СИАХТ: мелфалан 4 мг, частичная регрессия опухоли со стабилизацией, 2-й курс СИАХТ: мелфалан 4 мг + топотекан 1 мг, стабилизация OS – 1 st course of SIAC: melphalan 4 mg, partial tumor regression with stabilization, 2 nd course of SIAC: melphalan 4 mg + topotecan 1 mg, stabilization	ДЗН свободен. Опухоль располагается снаружи от него The optic nerve disc is free. The tumor is located outside of it	+	–	–	1/1	Полная регрессия опухоли? Динамический контроль через 1 мес Complete tumor regression? Dynamic control after 1 month
№ 15	1	OS – D	2 курса VEC, 1-й курс СИАХТ: мелфалан 4 мг + 1-й курс ИВХТ: мелфалан 20 мкг (в связи с эндифитным ростом опухоли и наличием кист), в связи с отсутствием динамики проведен 2-й курс СИАХТ: мелфалан 5 мг + топотекан 1 мг, прогрессирование 2 courses of VEC, 1 st course of SIAC: melphalan 4 mg + 1 st course of IVIC: melphalan 20 mcg (due to endophytic tumor growth and the presence of cysts), due to the lack of dynamics, the 2 nd course of SIAC was carried out: melphalan 5 mg + topotecan 1 mg, progression	Основной опухолевый очаг с кистами увеличился в размерах, располагается в нижних отделах глазного дна, имеются кальцинированные отсевы на сетчатке The main tumor focus with cysts has increased in size, is located in the lower parts of the fundus, there are calcified screenings on the retina	–	+	–	1/1 с дуплетом ИВХТ (в день СИАХТ – топотекан, на следующий день – мелфалан по 20 мкг) 1/1 with doublet IVIC (on the day of SIAC – topotecan, the next day – melphalan, 20 mcg)	Полная регрессия опухоли? Рекомендация выполнения заключительного курса ИВХТ Complete tumor regression? Recommended implementation of the final course of IVIC

Примечание. *1 – мелфалан 5 мг, топотекан 0,6 мг, карбоплатин 30 мг; *2 – мелфалан 4 мг, топотекан 0,5 мг, карбоплатин 30 мг; *3 – мелфалан 5 мг, топотекан 1 мг, карбоплатин 30 мг.

Note. *1 – melphalan 5 mg, topotecan 0.6 mg, carboplatin 30 mg; *2 – melphalan 4 mg, topotecan 0.5 mg, carboplatin 30 mg; *3 – melphalan 5 mg, topotecan 1 mg, carboplatin 30 mg.

В результате проведенного первичного лечения неполная регрессия опухоли наблюдалась у 7 из 15 детей, а новые очаги или продолженный рост опухоли отмечены у 8 из 15 пациентов.

Кроме размеров опухоли, не позволяющих использование ЛокТ у больных с рефрактерной и рецидивирующей интраокулярной РБ, противопоказанием для нее была юстапапиллярная в 2 из 15 и центральная в 4 из 15 случаев локализация опухоли, а также интравитреальные опухолевые отсева в 3 наблюдениях и их сочетания с юстапапиллярной и центральной локализациями РБ в 3 глазах. В 1 из 15 случаев зарегистрировано сочетание опухолевого поражения юстапапиллярной и центральной локализации с отсевами в стекловидное тело.

С учетом высокой предпочтительности пациентов применение трехкомпонентной СИАХТ представлялось нам альтернативой для ДЛТ и энуклеации.

Процедура СИАХТ проводилась в условиях лаборатории интервенционной радиологии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с использованием современного анестезиологического пособия. Количество курсов терапии составило от 1 до 3 (медиана — 1 курс). Восемью из 15 пациентов проводилась СИАХТ с использованием микрокатетера, а 7 — микробаллона.

Микрокатетерная методика — это суперселективная катетеризация глазной артерии (рис. 1) или коллатеральных ветвей наружной сонной артерии при гемодинамическом перераспределении кровотока с последующей инфузией химиопрепарата. Микробаллонная методика выполняется с помощью специального баллона-окклюдера, когда производится временная остановка кровотока в бассейне ипсилатеральной внутренней сонной артерии дистальнее места отхождения глазной артерии с введением химиопрепарата проксимальнее баллона, что создает условия для селективного попадания лекарства в сосуды глаза без риска его выброса в сосуды мозга (рис. 2).

Комбинация химиопрепаратов включала мелфалан 5 мг, топотекан 0,6 мг и карбоплатин 30 мг у 11 из 15 пациентов; мелфалан 4 мг, топотекан 0,5 мг и карбоплатин 30 мг у 3 из 15 больных в целях уменьшения токсичности на интактную от опухоли сетчатку после предшествующего лечения и расчетом комбинированного цитотоксического воздействия при стандартной дозе карбоплатина и небольшого уменьшения доз мелфалана и топотекана. Одному из 15 детей применена комбинация стандартных доз мелфалана и карбоплатина и повышение дозы топотекана до 1 мг в связи с наличием массивного эндофитного роста мультифокальной РБ. Доза мелфалана не увеличивалась ни у одного пациента в связи с риском хориоретинальной атрофии. Для усиления противоопухолевого эффекта СИАХТ сочеталась с ИВХТ при выраженном эндофитном компоненте РБ. Для ИВХТ использовали мелфалан или топотекан в дозе 20 мкг в зависимости от предшествующего лечения.

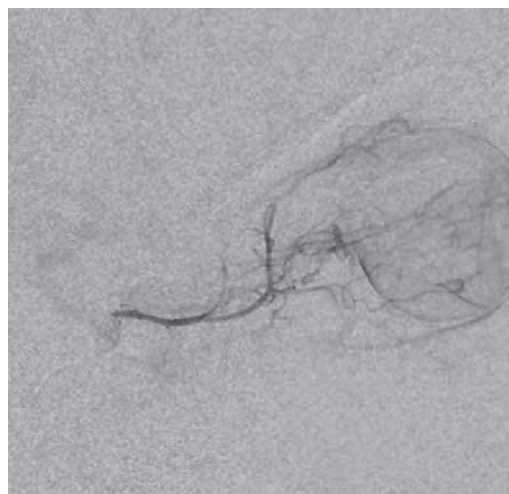


Рис. 1. Селективная ангиография правой глазной артерии после ее катетеризации

Fig. 1. Selective angiography of the right ocular artery after catheterization



Рис. 2. С помощью микробаллона кровоток перераспределен в глазную артерию

Fig. 2. With the help of a microballoon, the blood flow is redistributed to the ocular artery

После процедуры СИАХТ наблюдение за пациентом осуществлялось в отделении анестезиологии и реанимации с последующим его переводом в отделение опухолей головы и шеи. Госпитализация в среднем занимала 2 койко-дня.

После оценки эффективности СИАХТ с помощью ретинальной камеры и ультразвукового аппарата экспертного класса при необходимости дополнительной ЛокТ пациенты направлялись в НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова.

Результаты

Среднее количество курсов трехкомпонентной СИАХТ составило $1,46 \pm 0,63$ (диапазон — 1–3). У 9 из 15 пациентов было зафиксировано развитие окулопальмонарного рефлекса во время проведения процедуры. Из локальных осложнений трехкомпонентной СИАХТ наблюдался транзиторный отек века, конъюнктивы, периорбитальных тканей ($n = 3$). Ни у одно-

го пациента после проведения процедуры не было отмечено нарушение мозгового кровообращения.

Комбинация СИАХТ с ИВХТ проведена 3 из 15 больных. Все дети ($n = 15$) живы со средним сроком наблюдения от начала первичного лечения $23,92 \pm 15,68$ (диапазон — 10–64) мес. Один из 15 пациентов потерян из-под наблюдения в связи с желанием родителей лечиться за рубежом. Известно, что ребенок жив, но нет данных о состоянии здоровья его глаз. Средний срок наблюдения от окончания трехкомпонентной СИАХТ у 14 больных составил $13,57 \pm 5,27$ (6–22) мес. Дополнительное лечение после интенсификации СИАХТ потребовалось 9 из 14 пациентов, подробная информация представлена в табл. 2. Для консолидации полученного эффекта в виде сомнительной полной регрессии в 2 случаях проведены заключительные курсы ИВХТ. В связи с наличием остаточной опухоли и/или интраокулярного прогрессирования и/или появлением новых очагов 1 из 9 пациентов проведены ИВХТ и ТТТ, 2 — ИВХТ, СИАХТ, КД, ТТТ. В 4 из 9 случаев выполнена энуклеация, причем в 2 из них операция была проведена после продолжения органосохраняющего лечения: КД и ТТТ ($n = 1$) и ИВХТ, КД, ТТТ и БТ ($n = 1$). По данным гистологического исследования 4 удаленных глаз в 3 случаях выявлены признаки стандартного риска. Только в 1 наблюдении была выполнена адьювантная ПХТ в связи с наличием гистологических факторов среднего риска.

Ни одному ребенку ДЛТ не проводилась. Не отмечено ни одного случая инсульта после СИАХТ. Удалось сохранить 10 (71,4 %) из 14 глаз. Зрительные функции сохраненных глаз ($n = 10$) распределились следующим образом: светоощущение — 3 глаза, фиксируют взгляд и следят за предметами — 5 глаз (4 из 5 эксцентрично), 0,4 в 1 случае и предметное зрение в 1 наблюдении. Такие показатели зрительных функций можно объяснить агрессивным воздействием не только на опухоль, но и на оболочки глаза, так как трехкомпонентная СИАХТ применялась после многофакторного предшествующего лечения (моно- или двухкомпонентной СИАХТ, ИВХТ, ЛокТ), а также наличием рубцов и участков хориоретинальной атрофии на месте бывшей опухоли в центральной зоне сетчатки.

Обсуждение

СИАХТ широко и эффективно применяется при лечении интраокулярной РБ. Этот метод лечения может использоваться как в качестве терапии 1-й линии, так и после первично проведенного системного лечения. Препаратом выбора в качестве монотерапии является мелфалан.

Известно, что 2-й и последующий сеансы СИАХТ значительно повышают возможность развития такого жизнеугрожающего состояния, как окулопульмонарный рефлекс. Клинически он проявляется эпизодом бронхоспазма со снижением объема вдоха до 10 % от исходного в течение 5–15 с, а также нарушением гемодинамики в виде гипотонии и тахикардии, что

при отсутствии интенсивного лечения приводит к развитию шока. Этиопатогенез окулопульмонарного рефлекса остается дискуссионной темой для исследователей. Предполагается, что при первых процедурах катетеризации *a.ophthalmica* происходит сенсibilизация афферентных ветвей рефлекторных дуг, при дальнейших процедурах СИАХТ сенсibilизация усиливается, что приводит к развитию вышеописанных реакций со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем [21]. Поскольку у всех пациентов трехкомпонентная СИАХТ проводилась после нескольких сеансов моно- или двухкомпонентной СИАХТ, был высокий риск развития этого осложнения. В некоторых публикациях есть упоминание, что использование мелфалана в качестве монотерапии не всегда эффективно, в то же время увеличение дозировки этого химиопрепарата ограничено риском нейтропении [22]. Авторы подчеркивают, что применение комбинации мелфалана с топотеканом или карбоплатином может позитивно повлиять на эффективность лечения. Терапевтические возможности трехкомпонентной СИАХТ у пациентов с плохим ответом на системную ПХТ или СИАХТ с мелфаланом стали актуальной темой для проведения нескольких исследований [5, 22, 23].

В исследовании В.Р. Marr et al. пациенты получали трехкомпонентную терапию в качестве первичного лечения в 8 из 25 случаев, при неэффективном предшествующем лечении в 17 из 25 наблюдений: после системной ПХТ в 14 из 17 случаев; в сочетании с БТ — в 1 из 17 и с ДЛТ — в 2 из 17. Каждый из 17 пациентов предварительно получал моно- или двухкомпонентную СИАХТ [22]. Стоит отметить, что в этом исследовании участвовали пациенты с меньшим объемом предшествующей терапии. Выбор трехкомпонентной СИАХТ в качестве первичного лечения в 8 случаях был обоснован наличием массивных опухолевых отсеков в стекловидном теле и предполагаемым плохим ответом на моно- или двухкомпонентную СИАХТ. В нашем исследовании, как указывалось выше, все пациенты предварительно получали поликомпонентное лечение, трехкомпонентная СИАХТ являлась последним возможным вариантом органосохраняющей терапии и проводилась в качестве альтернативы энуклеации или ДЛТ. Перечисленные условия, вероятно, повлияли на достигнутый нами несколько меньший результат (сохранено 71,4 % глаз), чем в исследовании В.Р. Marr et al. (сохранено 88 % глаз).

S. Tuncer et al. в своем исследовании описывают опыт применения трехкомпонентной СИАХТ у пациентов с РБ групп D ($n = 1$) и E ($n = 1$) после неэффективной первичной СИАХТ. В обоих глазах была достигнута полная регрессия опухоли, но в дальнейшем по причине развития рецидивирующих диффузных витреальных и субретинальных отсеков к глазу группы E была применена энуклеация. Размеры опухоли составляли 24 мм в диаметре и 12 мм в толщину, что, согласно литературным источникам,

Таблица 2. Дополнительное лечение и его виды после проведения трехкомпонентной СИАХТ ± ИВХТ (начало)

Table 2. Additional treatment and its types after the three-component SIAC ± IVIC (beginning)

Пациент Patient	Заключение и рекомендации через месяц после завершения трехкомпонентной СИАХТ Conclusion and recommendations one month after completion of the three- component SIAC	Количество курсов трех- компонентной СИАХТ Number of courses of the three- component SIAC	Показания для дополнительной терапии Indications for adjunctive therapy	ИВХТ IVIC	СИАХТ SIAC	КД CT	ТТТ	БТ BT	Энуклеация Enucleation
№ 1	Полная регрессия опухоли? Ди- намический контроль через 1 мес Complete tumor regression? Dynamic control after 1 month	1	Отсутствовали Were absent	—	—	—	—	—	—
№ 2	Неполная регрессия опухоли с показаниями к долечиванию локальными методами Incomplete tumor regression with indications for local follow-up treatment	2	Остаточная опухоль, в дальнейшем появление новых очагов на сетчатке и в стекловидном теле Residual tumor, later the appearance of new foci on the retina and in the vitreous body	+	+ (2 курса топотекан + карбопла- тин) + (2 courses of topotecan + carboplatin)	+	+	—	—
№ 3	Полная регрессия опухоли? Ди- намический контроль через 1 мес Complete tumor regression? Dynamic control after 1 month	1	Отсутствовали Were absent	—	—	—	—	—	—
№ 4	Полная регрессия опухоли? Ди- намический контроль через 1 мес Complete tumor regression? Dynamic control after 1 month	1	Отсутствовали Were absent	—	—	—	—	—	—
№ 5	Полная регрессия опухоли? Ди- намический контроль через 1 мес Complete tumor regression? Dynamic control after 1 month	1	Продолженный рост опухоли и появление новых очагов на и под сетчаткой, а также в стекловидном теле через 3 мес от оконча- ния лечения Continued tumor growth and the appearance of new foci on and under the retina, as well as in the vitreous body, 3 months after the end of treatment	+	+ (2 курса мелфалан + топо- текан + карбопла- тин) + (2 courses melphalan + topotecan + carboplatin)	+	+	—	—
№ 6	Полная регрессия опухоли. Дополнительное лечение не требуется Complete tumor regression. No additional treatment required	1	Отсутствовали Were absent	—	—	—	—	—	—
№ 7	Полная регрессия опухоли? Ди- намический контроль через 1 мес Complete tumor regression? Dynamic control after 1 month	1	Продолженный рост опухо- ли, появление новых очагов Continued tumor growth, the appearance of new foci	—	—	+	+	—	+
№ 8	Интраокулярная прогрессия по сетчатке с показаниями к энукле- ации глаза Intraocular retinal progression with indications for enucleation of the eye	3	Выраженная прогрессия опухоли после 3-го курса СИАХТ Severe tumor progression after the 3 rd course of SIAC	—	—	—	—	—	+
№ 9	Неполная регрессия опухоли с показаниями к долечиванию локальными методами Incomplete tumor regression with indications for local follow-up treatment	2	Остаточная опухоль Residual tumor	Нет данных No data					
№ 10	Полная регрессия опухоли? Ди- намический контроль через 1 мес Complete tumor regression? Dynamic control after 1 month	2	Последовательное появ- ление новых очагов на сетчатке, а затем и в стекло- видном теле через 1 год от окончания лечения The sequential appearance of new foci on the retina, and then in the vitreous body 1 year after the end of treatment	+	—	—	+	—	—

Таблица 2. Дополнительное лечение и его виды после проведения трехкомпонентной СИАХТ ± ИВХТ (окончание)

Table 2. Additional treatment and its types after the three-component SIAC ± IVIC (end)

Пациент Patient	Заключение и рекомендации через месяц после завершения трехкомпонентной СИАХТ Conclusion and recommendations one month after completion of the three- component SIAC	Количество курсов трех- компонентной СИАХТ Number of courses of the three- component SIAC	Показания для дополнительной терапии Indications for adjunctive therapy	ИВХТ IVIC	СИАХТ SIAC	КД CT	ТТТ	БТ BT	Энуклеация Enucleation
№ 11	Активная опухоль с признаками частичной регрессии с показани- ями к энуклеации глаза в связи с ее локализацией (перекрыта область ДЗН) Active tumor with signs of partial regression with indications for enucleation of the eye due to its localization (the optic nerve disc area is covered)	2	Неполная регрессия опухо- ли с локализацией на ДЗН Incomplete tumor regression with localization on the optic disc	—	—	—	—	—	+
№ 12	Неполная регрессия опухоли с показаниями к долечиванию локальными методами Incomplete tumor regression with indications for local follow-up treatment	2	Остаточная опухоль с частым интраокулярным прогрессированием и появ- лением новых опухолевых очагов Residual tumor with frequent intraocular progression and the appearance of new tumor foci	+	—	+	+	+	+
№ 13	Полная регрессия опухоли? Рекомендация выполнения за- ключительного курса ИВХТ Complete tumor regression? Recommended implementation of the final course of IVIC	Два курса совмещены дуплетами ИВХТ (в день СИАХТ — топотекан, на следую- щий день — мелфалан 20 мкг) Two courses are combined with IVIC doublets (on the day of SIAC — topotecan, the next day — melphalan 20 mcg)	Для консолидации достиг- нутого результата To consolidate the achieved result	+	—	—	—	—	—
№ 14	Полная регрессия опухоли? Ди- намический контроль через 1 мес Complete tumor regression? Dynamic control after 1 month	1	Отсутствовали Were absent	—	—	—	—	—	—
№ 15	Полная регрессия опухоли? Рекомендация выполнения за- ключительного курса ИВХТ Complete tumor regression? Recommended implementation of the final course of IVIC	Один курс совмещен с дуплетом ИВХТ (в день СИАХТ — топотекан, на следую- щий день — мелфалан 20 мкг) One course is combined with a doublet IVIC (on the day of SIAC — topotecan, the next day — melphalan 20 mcg)	Для консолидации достиг- нутого результата To consolidate the achieved result	+	—	—	—	—	—

можно отнести к факторам неблагоприятного прогноза. К глазу, который удалось сохранить после трехкомпонентной СИАХТ, были применены локальные офтальмологические методы лечения — КД и БТ [5]. Сходные терапевтические подходы применялись и в нашем исследовании, когда после активной фазы трехкомпонентной СИАХТ в большинстве случаев использовались локальные методы разрушения опухоли в целях «долечивания» старых очагов и локальных рецидивов по сетчатке. ЛокТ подробно представлена в литературных источниках, тем не менее ее терапевтические возможности при ведении пациентов с рефрактерной/рецидивной РБ остаются дискуссионными ввиду небольшого числа упоминаний в литературе. Поскольку возможности ЛокТ ограничены линейными параметрами и распространением опухоли, не всем пациентам возможно ее применить. В нашем исследовании в ряде случаев ЛокТ использовалась как до, так и после проведения трехкомпонентной СИАХТ, с положительным эффектом: у 3 из 5 детей, получавших ЛокТ после проведения трехкомпонентной СИАХТ, удалось избежать энуклеации.

C.L. Shields et al. в своем исследовании описывают применение двухкомпонентной СИАХТ у пациентов с рецидивом РБ. Были пролечены 12 глаз, 7 из 12 получали СИАХТ после неудачи от проведенной системной ПХТ, для 5 глаз СИАХТ проводилась в качестве первичной терапии с постепенной эскалацией дозы мелфалана (с максимальной дозой 7,5 мг) и топотекана (до 1 мг). Показания к проведению двухкомпонентной СИАХТ включали в себя появление участков активной опухолевой ткани в основном очаге и субретинальных и витреальных отсеков. Девять из 12 пациентов получили от 2 до 4 курсов двухкомпонентной СИАХТ, а 3 из 12 — монокомпонентную СИАХТ мелфаланом с увеличением дозировки до 7,5 мг. После завершения СИАХТ лечение было дополнено ИВХТ топотеканом в связи с персистирующими витреальными отсеками в 3 глазах, КД в 2 и БТ в 1 случае. В 67 % наблюдений (8 из 12 глаз) удалось избежать энуклеации. Два из 4 энуклеированных глаз предварительно подвергались воздействию монотерапии мелфаланом в связи с рецидивом заболевания, при этом ни в одном из 4 наблюдений не проводилась ЛокТ после СИАХТ. Авторы предполагают, что повторные курсы СИАХТ с повышением дозировок химиопрепаратов и применение локальных офтальмологических способов лечения могут быть альтернативой энуклеации у детей с неудачей после первично проведенной терапии [24]. Результаты нашего исследования подтверждают выводы коллег о том, что наилучшие показатели органной выживаемости зависят от индивидуальных комбинаций как ЛокТ, так и локальной ХТ. Демонстрация эффективности трехкомпонентной СИАХТ, совмещенной с ИВХТ, и после завершения дополнительного лечения у пациента № 2 из табл. 1 и 2 представлена на рис. 3—6.

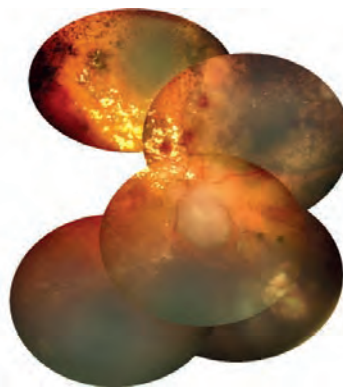


Рис. 3. Единственный глаз: OD — внутренняя часть ДЗН закрыта опухолевой тканью, активные опухолевые очаги и инфильтрация сетчатки в нижне-внутреннем и верхне-внутреннем квадрантах перед трехкомпонентной СИАХТ (пациент № 2 из табл. 1 и 2)

Fig. 3. Single eye: OD — the inner part of the optic disc is closed by tumor tissue, active tumor foci and infiltration of the retina in the lower-inner and upper-inner quadrants before the three-component SIAC (patient No. 2 from tables 1 and 2)

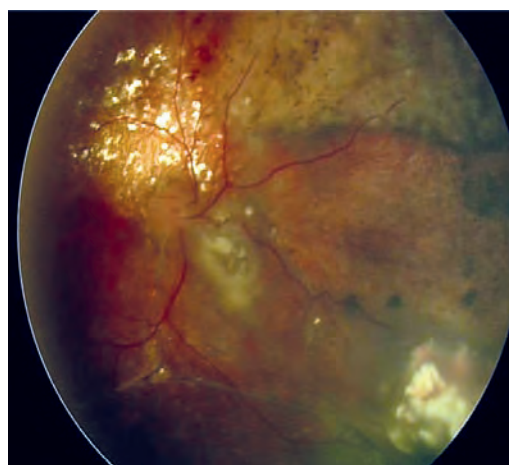


Рис. 4. Уменьшение опухолевых узлов и инфильтрации сетчатки при контрольном обследовании через 1 мес после трехкомпонентной СИАХТ (пациент № 2 из табл. 1 и 2)

Fig. 4. Reduction of tumor nodes and retinal infiltration during follow-up examination 1 month after three-component SIAC (patient No. 2 from tables 1 and 2)

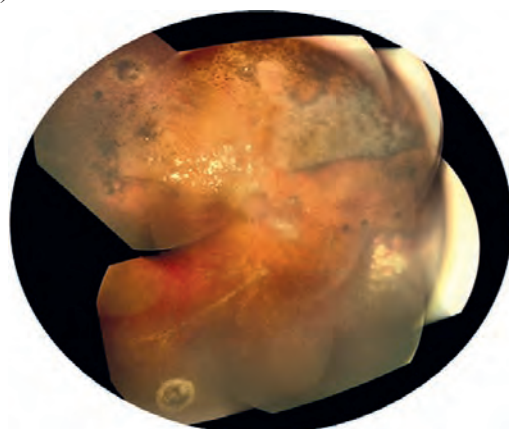


Рис. 5. Через 1 мес после окончания дополнительного лечения, без признаков активной опухоли (пациент № 2 из табл. 1 и 2)

Fig. 5. One month after the end of additional treatment, without signs of active tumor (patient No. 2 from tables 1 and 2)

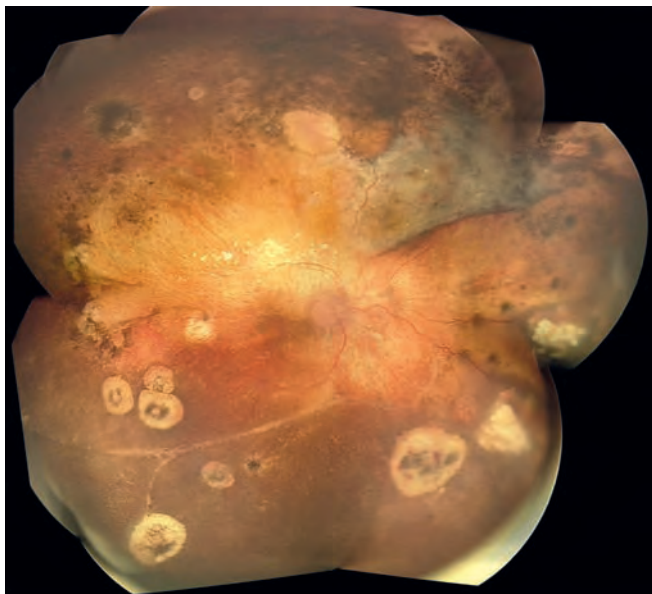


Рис. 6. Без признаков активной опухоли на момент последнего осмотра в феврале 2020 г. (пациент № 2 из табл. 1 и 2)

Fig. 6. No signs of active tumor at the time of the last examination in february 2020 (patient No. 2 from tables 1 and 2)

Таким образом, в настоящее время в научной литературе описан довольно широкий диапазон подходов к лечению пациентов с рефрактерной и рецидивирующей интраокулярной РБ, и трехкомпонентная СИАХТ должна рассматриваться как альтернатива ДЛТ и энуклеации глаза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Горовцова О.В., Яровой А.А., Саакян С.В., Летагин 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. [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 Yu.A., Yarovaya V.A., Glekov I.V., Virshke E.R., Dolgushin B.I., Polyakov V.G. A new era of organ-preserving treatment of children with intraocular retinoblastoma in Russia: a multicenter cohort study. *Onkopediatriya = Oncopediatria* 2018;5(1):51–69. (In Russ.).]
2. Ali M.J., Parsam V.L., Honavar S.G., Kannabiran C., Vemuganti G.K., Reddy V.A. *RBI* gene mutations in retinoblastoma and its clinical correlation. *Saudi J Ophthalmol* 2010;24(4):119–23. doi: 10.1016/j.sjopt.2010.05.003.
3. Nasiripour M. “Retinoblastoma survival disparity”: The expanding horizon in developing countries. *Saudi J Ophthalmol* 2012;26(2):157–61. doi: 10.1016/j.sjopt.2012.02.003.
4. Berry J.L., Kogachi K., Murphree A.L., Jubran R., Kim J.W. A Review of Recurrent Retinoblastoma: Children’s Hospital Los Angeles Classification and Treatment Guidelines. *Int Ophthalmol Clin* 2019;59(2):65–75. doi: 10.1097/IIO.0000000000000269.
5. Tuncer S., Sencer S., Kebudi R., Tanyildiz B., Cebeci Z., Aydın K. Superselective intra-arterial chemotherapy in the primary management of advanced intra-ocular retinoblastoma: first 4-year experience from a single institution in Turkey. *Acta Ophthalmol* 2016;94(7):e644–51. doi: 10.1111/aos.13077.
6. Gelaw Y., Shoukry S.M., Othman I.S. Unusually very late-onset new growth of intraocular retinoblastoma: A case report and review of literature. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2016;5:130–3. doi: 10.1016/j.ajoc.2016.12.013.
7. Интраокулярная ретинобластома у пациентов детского возраста. Клинические рекомендации. KP71, 2020. [Intraocular retinoblastoma in pediatric patients. Clinical guidelines. KR, 2020. (In Russ.).]
8. Meel R., Radhakrishnan V., Bakhshi S. Current therapy and recent advances in the management of retinoblastoma. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2012;33(2):80–8. doi: 10.4103/0971-5851.99731.
9. Chan M.P., Hungerford J.L., Kingston J.E., Plowman P.N. Salvage external beam radiotherapy after failed primary chemotherapy for bilateral retinoblastoma: rate of eye and vision preservation. *Br J Ophthalmol* 2009;93(7):891–4. doi: 10.1136/bjo.2007.129981.
10. Chawla B., Jain A., Azad R. Conservative treatment modalities in retinoblastoma. *Indian J Ophthalmol* 2013;61(9):479–85. doi: 10.4103/0301-4738.119424.
11. Shields C.L., Honavar S.G., Shields J.A., Demirci H., Meadows A.T., Naduvilath T.J. Factors predictive of recurrence of retinal tumors, vitreous seeds, and subretinal seeds following chemoreduction for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120(4):460–4. PMID: 11934319.
12. Яровой А.А., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г., Булгакова Е.С., Кривовяз О.С., Горовцова О.В. Результаты локального лечения ретинобластомы при недостаточной эффективности полихимиотерапии. *Офтальмохирургия* 2014;(1):79–84. [Yarovoy A.A., Ushakova T.L., Polyakov V.G., Bulgakova E.S., Krivovyz O.S., Gorovtsova O.V. Results of local treatment of retinoblastoma with insufficient effectiveness of polychemotherapy. *Oftalmokhirurgiya = Ophthalmosurgery* 2016;3(4):277–87. (In Russ.).]
13. Mouw K.W., Sethi R.V., Yeap B.Y., MacDonald S.M., Chen Y.-L.E., Tarbell N.J., Yock T.I., Munzenrider J.E., Adams J., Grabowski E., Mukai S., Shih H.A. Proton radiation therapy for the treatment of retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(4):863–9. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.07.031.
14. Белкина Б.М., Дурнов Л.А., Поляков В.Г., Голдобенко Г.В., Глеков И.В., Ушакова Т.Л. Лечебная тактика и результаты комплексного лечения ретинобластомы у детей в распространенных стадиях заболевания. *Вопросы онкологии* 1997;4:435–9. [Belkina B.M., Durnov L.A., Polyakov V.G., Goldobenko G.V., Glekov I.V., Ushakova T.L. Therapeutic tactics and results of complex treatment of retinoblastoma in children with common stages of the disease. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 1997;4:435–9. (In Russ.).]
15. Ушакова Т.Л., Глеков И.В., Поляков В.Г. Дистанционная лучевая терапия в комплексном лечении распространенной ретинобластомы у детей. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2013;2(2):38–42. [Ushakova T.L., Glekov I.V., Polyakov V.G. External beam therapy in the complex treatment of advanced retinoblastoma in children. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. Journal named after P.A. Herzen* 2013;2(2):38–42. (In Russ.).]
16. Shahsavari M., Mashayekhi A. Pharmacotherapy for retinoblastoma. *J Ophthalmic Vis Res* 2009;4(3):169–73. PMID: 23198068.
17. Яровой А.А., Кривовяз О.С., Горовцова О.В., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Роль локальных методов в системе органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2015;26(2):15–22. [Yarovoy A.A., Krivovyz O.S., Gorovtsova O.V., Ushakova T.L., Polyakov V.G. The role of local methods in the system of organ-preserving treatment of intraocular retinoblastoma. *Bulletin of the Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Scientific Center” = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center* 2015;26(2):15–22. (In Russ.).]
18. Sultan I., Hajja Y., Nawaiseh I., Mehryar M., Deebajah R., Jaradat I., Yousef Y.A. Chemoreduction of Progressive Intraocular Retinoblastoma by Systemic Topotecan. *Ophthalmic Genet* 2016;37(2):209–13. doi: 10.3109/13816810.2015.1039138.
19. Manjandavida F.P., Stathopoulos C., Zhang J., Honavar S.G., Shields C.L. Intra-arterial chemotherapy in retinoblastoma – A paradigm change. *Indian J Ophthalmol* 2019;67(6):740–54. doi: 10.4103/ijo.IJO_866_19.
20. Яровой А.А., Яровая В.А., Голанов А.В., Ушакова Т.Л., Костюченко В.В., Шишкова К.Г., Поляков В.Г. Радиохирургия «Гамма-нож» ретинобластомы как альтернатива энуклеации. Первый в мире опыт. Современные технологии в офтальмологии 2014;(1):442–5. [Yarovoy A.A., Yarovaya V.A., Golanov A.V., Ushakova T.L., Kostyuchenko V.V., Shishkova K.G., Polyakov V.G. Radiosurgery “Gamma Knife” of retinoblastoma as an alternative to enucleation. The world’s first experience. *Sovremennyye tekhnologii v oftal’mologii = Modern Technologies in Ophthalmology* 2014;(1):442–5. (In Russ.).]
21. Мартынов Л.А., Матинян Н.В., Белоусова Е.И., Летагин И.А., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Жизнеугрожающие осложнения при селективной интраартериальной химиотерапии у детей с ретинобластомой (ретроспективное когортное исследование). *Онкопедиатрия* 2019;6(1):25–33. doi: 10.15690/onco.v6i1/1995. [Martynov L.A., Matinyan N.V., Belousova E.I., Letyagin I.A., Ushakova T.L., Polyakov V.G. Life-threatening complications during superselective ophthalmic arterial chemotherapy for retinoblastoma: retrospective cohort study. *Onkopediatriya = Oncopediatria* 2019;6(1):25–33. (In Russ.).]
22. Marr B.P., Brodie S.E., Dunkel I.J., Gobin Y.P., Abramson D.H. Three-drug intra-arterial chemotherapy using simultaneous carboplatin, topotecan and melphalan for intraocular retinoblastoma: preliminary results. *Br J Ophthalmol* 2012;96(10):1300–3. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-301925.
23. Gobin Y.P., Dunkel I.J., Marr B.P., Brodie S.E., Abramson D.H. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience. *Arch Ophthalmol* 2011;129(6):732–7. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.5.
24. Shields C.L., Say E.A., Pointdujour-Lim R., Cao C., Jabbour P.M., Shields J.A. Rescue intra-arterial chemotherapy following retinoblastoma recurrence after initial intra-arterial chemotherapy. *J Fr Ophtalmol* 2015;38(6):542–9. doi: 10.1016/j.jfo.2015.03.004.