

Брахитерапия ретинобластомы (обзор литературы)

Е.С. Котова, А.А. Яровой, Д.П. Володин, А.В. Котельникова

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

Контактные данные: Елена Сергеевна Котова elenkotenko@gmail.com

Данный обзор литературы посвящен проблеме брахитерапии у больных ретинобластомой и включает обобщенные данные об истории развития метода и его эффективности, технике операции, видах офтальмоаппликаторов и радиоизотопов, рекомендуемых дозах облучения и возможных осложнениях. Особое внимание в данной статье уделено изотопам рутения (^{106}Ru) и стронция (^{90}Sr) ввиду их использования на территории Российской Федерации. Для формирования обзора были использованы отечественные и зарубежные источники литературы, опубликованные в период с 1931 г. по настоящее время.

Ключевые слова: ретинобластома, брахитерапия, офтальмоаппликатор, рутений-106, стронций-90, йод-125

Для цитирования: Котова Е.С., Яровой А.А., Володин Д.П., Котельникова А.В. Брахитерапия ретинобластомы (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(1):50–6.

Retinoblastoma brachytherapy (literature review)

E.S. Kotova, A.A. Yarovoy, D.P. Volodin, A.V. Kotelnikova

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

This literature review is devoted to the problem of brachytherapy for retinoblastoma and includes generalized data of the method's history and efficacy, surgical technique, types of eye plaques and radioisotopes, recommended radiation doses and possible complications. Special attention in this review is placed to the ^{106}Ru and ^{90}Sr plaques as they are in the use on Russian Federation territory. Were used domestic and foreign sources of literature published in the period from 1931 to the present to form the review.

Key words: retinoblastoma, brachytherapy, eye applicator, ^{106}Ru , ^{90}Sr , ^{125}I

For citation: Kotova E.S., Yarovoy A.A., Volodin D.P., Kotelnikova A.V. Retinoblastoma brachytherapy (literature review). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(1):50–6.

Информация об авторах

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

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; <https://orcid.org/0000-0003-2219-7054>, SPIN-код: 9401-4489

Д.П. Володин: врач-ординатор НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: volodin.den2016@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3660-7803>, SPIN-код: 7404-9620

А.В. Котельникова: врач-аспирант НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: nastzue@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7816-5559>, SPIN-код: 1077-4405

Information about the authors

E.S. Kotova: Ophthalmologist, Postgraduate Student Department of Ocular Oncology and Radiology 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; <https://orcid.org/0000-0002-3396-5461>, SPIN-code: 9605-2491

A.A. Yarovoy: Dr. of Sci. (Med.), Head of Ocular Oncology and Radiology 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; <https://orcid.org/0000-0003-2219-7054>, SPIN-code: 9401-4489

D.P. Volodin: Fellow Department Ocular Oncology and Radiology of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex “Eye microsurgery”, Ministry of Health of Russia, e-mail: volodin.den2016@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3660-7803>, SPIN-code: 7404-9620

A.V. Kotelnikova: Ophthalmologist, Postgraduate Student Department of Ocular Oncology and Radiology of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex “Eye microsurgery”, Ministry of Health of Russia, e-mail: nastzue@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7816-5559>, SPIN-code: 1077-4405

Вклад авторов

Е.С. Котова: разработка концепции и дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме

А.А. Яровой: разработка концепции и дизайна статьи, научное редактирование статьи

Д.П. Володин: обзор публикаций по теме статьи

А.В. Котельникова: написание текста рукописи, подготовка списка литературы

Authors' contributions

E.S. Kotova: development of the concept and article design, review of publications on the topic of the article, data collection and analysis, writing the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume

A.A. Yarovoy: development of the concept and article design, scientific edition of the article

D.P. Volodin: review of publications on the topic of the article

A.V. Kotelnikova: writing the text of the article, preparation of a list of references

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.

Ретинобластома (РБ) — злокачественная опухоль органа зрения, поражающая сетчатую оболочку, является наиболее распространенной внутриглазной злокачественной опухолью у детей и составляет около 3 % всех педиатрических злокачественных новообразований [1]. РБ, как правило, встречается у детей до 5 лет, чаще в возрасте от 0 до 1 года [2].

Первое описание РБ датируется 1809 г. и принадлежит J. Wardrop, который впервые применил энуклеацию в качестве метода лечения [3]. Важнейший этап в органосохраняющем лечении наступил в 1950-х годах и был связан с внедрением в клиническую практику дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) [4]. Данный метод лечения впервые позволил добиться сохранения глаза при достижении полной регрессии опухоли. ДЛТ являлась основным методом органосохраняющего лечения РБ на протяжении практически полувека, тогда как энуклеация применялась только в далеко зашедших случаях и при развитии вторичных изменений глазного яблока (субатрофия, тотальная отслойка сетчатки) [5].

Однако после многолетнего опыта применения ДЛТ было признано, что лучевое воздействие значительно увеличивает риск развития вторичных радиоиндуцированных опухолей в зоне облучения, а также постлучевой деформации орбиты [6, 7]. С появлением в 1990-х годах полихимиотерапии (ПХТ) и ее внедрением в клиническую практику ДЛТ перестала применяться как основной метод лечения РБ [8]. Несмотря на большие успехи ПХТ, в ряде случаев она сопровождается развитием нежелательных системных побочных эффектов, таких как панцитопения, ото- и нефротоксичность и др., и не позволяет добиться полной регрессии опухоли на более поздних стадиях заболевания [9].

Новой вехой в истории лечения РБ стало появление локальной химиотерапии (ХТ) — селективной интраартериальной ХТ (СИАХТ), позволяющей доставить химиопрепарат непосредственно в глазную артерию, минуя другие органы и системы, и интравитреальной ХТ (ИВХТ), позволяющей воздействовать на витреальные опухолевые отсеки [10, 11]. Данные методики в сочетании с локальными офтальмологическими методами — брахитерапией (БТ), криодеструкцией (КД), лазерной транспупиллярной термотерапией (ТТТ) — позволили увеличить выживаемость пациентов до 100 %, при этом в 99 % случаев у детей, получающих лечение, удалось сохранить хотя бы один глаз [12].

В настоящее время одну из ключевых ролей в схеме комбинированного органосохраняющего лечения РБ

играет БТ [13–16]. БТ — метод контактного облучения опухоли радиоактивными пластинками.

Идея контактного облучения опухоли была впервые предложена Р. Moore и Н. Stallard в 1929 г. В то время лечение осуществлялось путем имплантации радоновых стержней непосредственно в опухоль [17]. Позднее Н. Stallard усовершенствовал методику, спроектировав аппликаторы для склеральной фиксации и предложив заменить радон (Rn-222) на радий (Ra-226) и кобальт (Co-60) [18, 19]. За всю историю применения БТ в лечении РБ использовались офтальмоаппликаторы (ОА) с изотопами ⁶⁰кобальта (Co-60), ¹⁹²иридия (Ir-192), ¹⁰³палладия (Pd-103), ¹²⁵йода (I-125), ¹⁰⁶рутения (Ru-106) и ⁹⁰стронция (Sr-90) [16]. Не все из них получили широкое распространение ввиду ряда причин, которые будут рассмотрены далее.

Co-60 использовался только на начальном этапе развития БТ [20, 21]. Отказ от использования данного изотопа был обусловлен его высокими энергетическими характеристиками, что приводило к увеличению дозы облучения тканей и медицинского персонала [22, 23].

P. Lommatzsch впервые применил ОА с рутением (Ru-106 + Rh-106 (родий)) для проведения БТ у детей с РБ, в свою очередь R. Sealy впервые использовал I-125 для лечения интраокулярных опухолей [24, 25]. ОА с данными изотопами получили наиболее широкое распространение ввиду их эффективности и относительно высокой радиационной безопасности [26].

В настоящее время БТ зачастую используется в качестве вторичного метода лечения — после предшествующей ХТ в целях консолидации опухоли [27, 28] либо при рецидиве или неполной регрессии опухоли после неэффективного локального лечения (например, КД или ТТТ) [29]. Однако в случае монофокального поражения БТ может применяться в качестве первичного метода лечения, при этом полной клинической регрессии опухоли, по данным С. Shields, удается достичь в 84 % случаев [30]. По данным Н. Abouzeid, в случае резистентности к ХТ [15] или ДЛТ [29, 31] БТ является методом выбора, при этом эффективность лечения достигает 61 % [32].

По данным Американского общества БТ, ведущие офтальмоонкологические центры Северной Америки в настоящее время используют ОА с I-125 и Pd-103 [16]. Указанные изотопы являются источниками низкоэнергетического гамма-излучения и оказывают меньшее повреждающее воздействие на окружающие ткани по сравнению с изотопами, которые использо-

вались в первой половине XX века, такими как Co-60 [33]. Рекомендуемая толщина опухоли при БТ с I-125 и Pd-103 должна составлять не более 8 мм, протяженность — не более 18 мм, рекомендуемая апикальная доза — 40–50 Гр, склеральная доза варьирует от 100 до 188 Гр. В результате лечения контроль над опухолью удается достичь в 83–96 % случаев, сохранить глаз — в 60–82 %, рецидив заболевания наблюдается в 13–20 %, доля энуклеаций составляет 6–18 % [16, 30, 34–38].

К факторам риска продолженного роста опухоли после БТ с I-125, по мнению ряда авторов, относятся наличие витреальных опухолевых отсеков, большой размер опухоли, предшествующая ДЛТ, низкие апикальные дозы (менее 35 Гр), а также возраст пациента (более 1 года) и мужской пол [35, 36, 39]. При этом было показано, что предшествующая локальная терапия не снижает эффективности отсроченной БТ и не является фактором риска для развития рецидива заболевания [39].

ОА с изотопом Ru-106 используются на территории Европы, Японии и России [16]. В отличие от изотопов I-125 и Pd-103 Ru-106 является источником β -излучения и характеризуется более быстрым падением поглощенной дозы в тканях, что обуславливает меньшее лучевое воздействие на окружающие структуры глаза и в результате уменьшает частоту возникновения осложнений [23, 33]. Кроме того, в сравнении с I-125 Ru-106 является экономически более выгодным, что объясняется более длительным периодом его полураспада — около 1 года [32].

Рутениевые ОА рекомендуются для лечения очагов РБ проминенцией не более 5 мм, что обусловлено энергетическими характеристиками данного изотопа [23, 32, 40] и диаметром основания не более 8 ДД (12 мм) [32, 41, 42]. Допустимым является наличие витреальных опухолевых отсеков на высоту не более 2 мм от поверхности опухоли [16]. При этом, по данным А. Schueler, полной регрессии удается достичь в 89 % случаев [40].

Существуют различные виды рутениевых ОА, отличающиеся формой (например, с дополнительной вырезкой для зрительного нерва) и диаметром рабочей поверхности, которая варьирует от 8 до 22 мм [32, 43–45]. Толщина рутениевых ОА составляет всего 1 мм в отличие от йодных ОА, толщина которых составляет 3 мм, что является явным преимуществом, например, при лечении новорожденных [43, 46]. В 2004 г. появилась работа о создании бинуклидных ОА с Ru-106 и I-125. Данный вид ОА подходит для лечения опухолей высотой 6,5–9 мм, что стало доступным благодаря присутствию изотопов йода. В то же время по сравнению с йодными ОА удается снизить поглощенную дозу облучения на окружающие ткани. По мнению авторов, бинуклидные ОА могут стать альтернативой применения йодных ОА [47].

Размер ОА определяется индивидуально в каждом конкретном случае. Рекомендуется подбирать ОА

таким образом, чтобы рабочая поверхность полностью покрывала основание опухоли. По мнению Н. Abouzeid, необходим запас в 1 мм с каждой стороны от края очага [32]. В случае наличия витреальных опухолевых отсеков при расчете оптимальной дозы облучения необходимо делать поправку, добавляя к вершине опухоли минимум 1 мм [32, 40, 48]. Следует отметить, что избыточное покрытие опухолевого очага увеличивает зону хориоретинальной атрофии, повышает лучевую нагрузку и не является общепринятой практикой.

Методика подшивания ОА является отработанной и общепринятой во всем мире [16, 32, 40, 48], данная операция у детей проводится под общей анестезией. Локализация опухоли осуществляется методом непрямой офтальмоскопии либо трансллюминации, при необходимости применяется склеральная компрессия. Далее проводится маркировка границ опухоли на склере. ОА фиксируется к склере двумя швами, проведенными через его кольца. При необходимости глазные мышцы пересекаются и сшиваются поверх ОА. Центрирование ОА осуществляется с помощью непрямой офтальмоскопии. Далее накладывается непрерывный конъюнктивальный шов. Удаление ОА осуществляется по истечении рассчитанного заранее времени экспозиции.

Ввиду беспигментного характера РБ существуют определенные сложности в маркировке границ опухоли и, как следствие, возникает необходимость в дополнительных хирургических манипуляциях, например склерокомпрессии, в случае ее периферического расположения [32]. В литературе имеются единичные упоминания успешного повторного применения БТ [30, 32, 40, 41] и лечения очагов, расположенных на крайней периферии вдоль *ora serrata* [41, 49].

Апикальная доза для рутениевых ОА составляла 50 Гр, но после 1997 г. она была увеличена до 70 Гр, в связи с высоким риском рецидивирования, согласно рекомендациям производителя (BEBIG Isotopen und Medizintechnik GmbH, Берлин, Германия) [40].

На основании российских клинических рекомендаций по РБ при использовании Ru-106 апикальная доза должна составлять не менее 80–90 Гр [50]. В проанализированных зарубежных источниках рекомендуемые апикальные дозы находятся в диапазоне от 40 до 88 Гр [32, 40, 43, 46]. Следует отметить, что при средних апикальных дозах 88–138 Гр эффективность БТ составляет 87–100 %, а доля рецидивов РБ — от 1,9 до 6,7 % (таблица). Расхождение с этими данными в виде низкой эффективности (33,7–59 %), высокого процента рецидивов (26,9 %) и проведенных энуклеаций (46,7 %) наблюдалось в работах Н. Abouzeid и N. Murakami, что, скорее всего, было обусловлено снижением средней апикальной и склеральной дозы до 47,4–51,7 Гр и 153–162,3 Гр соответственно [32, 46]. Однако стоит заметить, что столь разрозненные сведения и малое число публикаций не позволяют адекватно оценить эффективность БТ по данным литературы.

БТ с Ru-106

Brachytherapy with 106Ru

Автор, год <i>Author, year</i>	Число пациентов <i>Number of patients</i>	Количество глаз (опухолевых очагов) <i>Number of eyes (tumors)</i>	Средняя толщина опухоли, мм <i>Median tumor height, mm</i>	Средняя протяженность опухоли, мм <i>Median tumor diameter, mm</i>	Средняя апикулярная доза, Гр <i>Median dose at apex, Gy</i>	Средняя склеральная доза, Гр <i>Median dose at sclera, Gy</i>	Период наблюдения, мес <i>The follow-up period, month</i>	Результаты лечения <i>Treatment results</i>	Осложнения после БТ <i>Brachytherapy-related complications</i>
Schueler et al., 2006	134	140 (175)	3,7 ± 1,4 (1,0–7,6)	5,0 ± 2,8 (1,0–15,0) ДД/DD	138 ± 67 (46–516)	419 ± 207 (62–1272)	58 ± 40 (0,1–186)	П/р (C/r) – 94 % Сохранение глаза (eye retention) – 89 % Рецидив (relapse) – 6,3 %	Гемофтальм (VH) – 45 %; постлучевая РП (radiation retinopathy) – 20,7 % З/к (cataract) – 19,3 % Экссудативная ОС (exudative RD) – 11,4 % ОН (ON) – 10,7 %
Schueler et al., 2006	13	13 очагов <i>13 foci</i>	1,5 (0,5–2,3)	2,3 (1,0–4,0)	88	213 (148–458)	1,7 (0,6–2,6) лет/years	П/р (C/r) – 100 %	Не наблюдались <i>Was not observed</i>
Abouzeid et al., 2007	39	41 (63)	3,6 (1,5–6,0)	8,0 (0,2–13,0)	51,7 (45,2–82)	153 (71,6–370)	12	Л/к (T/c) – 59–73 % Сохранение глаза (eye retention) – 76 % Рецидив (relapse) – 26,9 %	ОС (RD) – 17,1 % З/к (cataract) – 9,7 % ПРП (proliferative retinopathy) – 2,4 %
Murakami et al., 2012	85	90 (101)		5 (0,5–22) ДД/DD	47,4 (24,3–86,1)	162,3 (61,3–950,0)	72,8 (12,2–130)	Л/к (T/c) – 33,7 % Сохранение глаза (eye retention) – 58,7 %	Гемофтальм (VH) – 37,8 % З/к (cataract) – 25,6 % ОС (RD) – 13,3 % ПРП (proliferative retinopathy) – 6,7 % Рубеоз радужки (rubeosis iris) – 2,2 %
А.А. Яровой и соавт., 2016 А.А. Yarovoy et al., 2016	139	72 очага <i>72 foci</i>	2,9 (0,8–7)	6,8 (2,8–12,3)	89 (44–166)	348 (114–850)	27 (2–72)	* П/р (C/r) – 87 % Ч/р (P/r) – 20 % Рецидив (relapse) – 1,9 %	НПРП (non-proliferative retinopathy) – 19 % Частичный гемофтальм (partial VH) – 15 % Тотальный гемофтальм (total VH) – 3 % Папиллопатия (papillopathy) – 11 % ПРП (proliferative retinopathy) – 4 % Экссудативная ОС (exudative RD) – 2 % З/к (cataract) – 3 %
С.В. Саакян, В.В. Вальский, 2018 S.V. Saakyan, V.V. Valskiy, 2018	93		2,74 ± 1,81 (1–6,4)	6,27 ± 3,7	107,4 (69–168)	504,4 (максимум/ max – 841)	51 (22–84)	* П/р (C/r) – 93,3 % Рецидив (relapse) – 6,7 %	Гемофтальм (VH) – 1 случай ОС (RD) – 1 Гемофтальм в сочетании с ОС (VH with RD) – 1

Примечание. ДД – диаметр диска; П/р – полная регрессия; Ч/р – частичная регрессия; Л/к – локальный контроль; РП – ретинопатия; З/к – заднекапсулярная катаракта; ОС – отслойка сетчатки; ОН – оптическая нейропатия; ПРП – пролиферативная ретинопатия; НПРП – непролиферативная ретинопатия; * – результаты лечения представлены совместно с ОА со Sr-90.

Note. DD – disc diameter; C/r – complete regression; P/r – partial regression; T/c – tumor control; RD – retinal detachment; VH – vitreous hemorrhage; ON – optic neuropathy; * – treatment results are presented together with ophthalmic applicators with ⁹⁰Sr.

По данным А. Schueler, к факторам риска рецидива РБ после БТ с изотопом рутения относятся предшествующая ДЛТ и наличие витреальных опухолевых отсеков. Похожие выводы были сделаны в исследованиях с изотопом йода [35, 36, 39]; в свою очередь, повторное облучение глаза, диаметр основания опухоли более 8 ДД, а также использование ОА диаметром 20 мм являются факторами риска энуклеации после БТ [43].

Эффект после БТ оценивается по следующим паттернам регрессии, описанным Е. Dunphy: I тип — полная регрессия опухоли с формированием кальцината; II тип — частичная регрессия без кальцината; III — частичная регрессия с формированием кальцината в толще опухоли; IV тип — полная регрессия опухоли с формированием плоского хориоретинального рубца [15, 51]. Успешными исходами считаются I и IV типы регрессии, II и III являются факторами риска рецидива РБ ввиду возможного наличия в структуре рубцовой ткани высокодифференцированных опухолевых клеток с низкой митотической активностью, обладающих радиорезистентностью [40, 41, 52]. После БТ с Ru-106 I тип регрессии наблюдался в 33,6–38 % случаев, II — в 0,6–9 %, III — в 11,8–18 %, IV — в 31–54,0 % [15, 40]. В сравнении с рутением после БТ с изотопом йода I тип регрессии наблюдался в 11–29 % случаев, II — в 6 %, III — в 33–43 %, IV — в 11–56 % [35, 36].

По данным литературы, ОА со Sr-90 применяются только на территории России [16, 41]. Данный изотоп, как и Ru-106, является источником β -излучения, однако обладает меньшей проникающей способностью электронов и может облучать опухоли высотой не более 4 мм, что обусловлено различными физическими свойствами данных изотопов [53]. Максимальная энергия β -излучения, которая выделяется при распаде рутения до родия, составляет 3,53 МэВ, при распаде стронция до иттрия данный показатель составляет 2,27 МэВ [16].

Рекомендуемые апикальные дозы для БТ со Sr-90 варьируют в диапазоне от 115–130 до 180–200 Гр [14, 48]. По данным двух независимых исследований, проведенных на базе ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, средняя апикальная доза для ОА со Sr-90 составила 190 и 142,1 Гр, средняя склеральная доза — 757 и 751,3 Гр соответственно. При этом средние параметры облученных очагов были сопоставимы по толщине (2,74–2,9 мм) и протяженности (6,27–6,8 мм) [13, 41]. При этом отдельно эффективность Sr-90 в данных исследованиях не учитывалась и была представлена в обобщенных результатах совместно с Ru-106.

После БТ с Ru-106 наблюдались следующие осложнения: гемофтальм различной степени выраженности (15–45 %), непролиферативная ретинопатия (19–20,7 %), пролиферативная ретинопатия (2,4–6,7 %), экссудативная отслойка сетчатки (2–17,1 %), оптическая нейропатия (10,7–11 %), заднекапсулярная катаракта (3–25,6 %), неоваскуляризация (рубхоз) радужки (2,2 %). В случае использования рутениевых ОА с диаметром рабочей поверхности 8 мм осложнения не наблюдались, что, по мнению авторов, обусловлено снижением суммарной дозы облучения [43]. После повторной БТ с изотопом стронция осложнение в виде частичного гемофтальма наблюдалось только в 1 случае [41].

Предшествующая ДЛТ либо повторная БТ в результате увеличения суммарной дозы облучения, а также проведение БТ менее чем через 2,5 мес после СИАХТ являются важными факторами риска развития радиоиндуцированных осложнений [40, 41, 46, 54]. Помимо предшествующей локальной терапии важную роль в развитии осложнений играют увеличение склеральной дозы облучения более 1200 Гр [13, 46] и локализация опухоли в центральных отделах глазного дна, вблизи диска зрительного нерва [41].

В сравнении с рутением и стронцием гамма-излучение изотопа йода обладает большей энергией и проникающей способностью, что обуславливает более высокий процент осложнений: 18,2–40 % — непролиферативная ретинопатия, 11–27,3 % — пролиферативная ретинопатия, 54 % — гемофтальм, 16–23 % — оптическая нейропатия (папиллопатия), 16–33 % — макулопатия, 9,1–43 % — заднекапсулярная катаракта, 8 % — неоваскуляризация (рубхоз) радужки, 7 % — вторичная глаукома [35–37].

По данным отечественной литературы, высокой эффективностью в лечении радиоиндуцированных осложнений (гемофтальма, нейроретинопатии) обладает ретробульбарная инфузионная терапия. Данная методика представляет собой катетеризацию ретробульбарного пространства с установкой катетера на 7–12 дней и последующим введением лекарственных препаратов через установленный катетер [55]. В зарубежной литературе консервативное лечение постлучевых осложнений не описано, методом выбора при условии стойкой и полной регрессии опухоли является хирургическое лечение: микроинвазивная витрэктомия для лечения радиоиндуцированного гемофтальма, пролиферативной ретинопатии, отслойки сетчатки, а также факоаспирация при развитии лучевой катаракты. Однако данный подход может использоваться только в исключительных случаях, так как сопровождается высоким риском экстраокулярной диссеминации опухоли, а также риском метастазирования во время проведения хирургического вмешательства [56, 57].

Заключение

БТ занимает важное место в современной системе органосохраняющего лечения РБ. Данная методика показывает высокую эффективность в лечении очагов различных размеров и локализации и может применяться не только в случае рецидивных и резистентных форм РБ, но и в качестве первичного метода лечения.

По мнению ряда авторов, БТ с Ru-106 и Sr-90, является высокоэффективным методом лечения РБ и имеет ряд преимуществ перед другими изотопами, в частности I-125.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rao R., Honavar S.G. Retinoblastoma. *Indian J Pediatr* 2017;84(12):937–44. doi: 10.1007/s12098-017-2395-0.
- Ушакова Т.Л. Современные подходы к лечению ретинобластомы. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011;22(2):41–7. [Ushakova T.L. Modern approaches to the treatment of retinoblastoma. *Bulletin of the Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin Russian Cancer Scientific Center" = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center* 2011;22(2):41–7. (In Russ.)].
- Fabian I.D., Onadim Z., Karaa E., Duncan C., Chowdhury T., Scheimberg I., Ohnuma S.I., Reddy M.A., Sagoo M.S. The management of retinoblastoma. *Oncogene* 2018;37(12):1551–60. doi: 10.1038/s41388-017-0050-x.
- Bagshaw M.A., Kaplan H.S. Supervoltage Linear Accelerator Radiation Therapy. *Radiology* 1966;86(2):242–6. doi: 10.1148/86.2.242.
- Reese A.B., Ellsworth R.M. The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1963;67:164–72. PMID: 13973597.
- Kleinerman R.A., Tucker M.A., Tarone R.E., Abramson D.H., Seddon J.M., Stovall M., Li F.P., Fraumeni J.F. Jr. Risk of New Cancers After Radiotherapy in Long-Term Survivors of Retinoblastoma: An Extended Follow-Up. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2272–9. doi: 10.1200/JCO.2005.05.054.
- 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.
- Kingston J.E., Hungerford J.L., Madreperla S.A., Plowman P.N. Results of Combined Chemotherapy and Radiotherapy for Advanced Intraocular Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996;114(11):1339. doi: 10.1001/archophth.1996.01100140539004.
- Shields C.L., Kaliki S., Rojanaporn D., Al-Dahmash S., Bianciotto C.G., Shields J.A. Intravenous and intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23(3):202–9. doi: 10.1097/ICU.0b013e3283524130.
- Yamane T., Kaneko A., Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol* 2004;9(2):69–73. doi: 10.1007/s10147-004-0392-6.
- Seregard S., Kock E., Trampe E. Intravitreal chemotherapy for recurrent retinoblastoma in an only eye. *Br J Ophthalmol* 1995;79(2):194–5. doi: 10.1136/bjo.79.2.194.
- Abramson D.H., Shields C.L., Munier F.L., Chantada G.L. Treatment of Retinoblastoma in 2015. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(11):1341. doi: 10.1001/jamaophthol.2015.3108.
- Саакян С.В., Вальский В.В. Эффективность брахитерапии в комплексном лечении ретинобластомы. Альманах клинической медицины 2018;46(2):132–6. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-132-136. [Saakyan S.V., Valskiy V.V. Effectiveness of brachytherapy in the combination treatment of retinoblastoma. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine* 2018;46(2):132–6. (In Russ.)].
- Яровой А.А., Кривовяз О.С., Горюцова 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., Krivoviyaz O.S., Gorovtsova O.V., Ushakova T.L., Polyakov V.G. The role of local methods in the 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.)].
- Яровой А.А., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г., Булгакова Е.С., Кривовяз О.С., Горюцова 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., Krivoviyaz O.S., Gorovtsova O.V. Results of local treatment of retinoblastoma after polychemotherapy. *Oftal'mokhirurgiya = Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery* 2014;(1):79–84. (In Russ.)].
- Simpson E.R., Gallie B., Laperriere N., Beiki-Ardakani A., Kivelä T., Raivio V., Heikkonen J., Desjardins L., Dendale R., Mazal A., Bornfeld N., Sauerwein W., Flüehs D., Brualla L., Honavar S.G., Reddy V.A.P., Suzuki S., Murakami N., Saakyan S., Valskiy V., Amiryani A., Seregard S., All-Eriksson C., Hjelmqvist L., Lundell G., Sinclair G., Lundell M., Damato B., Errington R.D., Mayles P., Mayles H., Bergstrom C., Grossniklaus H., Crocker I., Butker E., Wilson M., Haik B., Geischen H., Patra P., Duker J., Mignano J., Rivard M., Finger P.T., Semenova E., Choi W., Kalach N.I. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy* 2014;13(1):1–14. doi: 10.1016/j.brachy.2013.11.008.
- Moore R.F., Stallard H.B., Milner J.G. Retinal gliomata treated by radon seeds. *Br J Ophthalmol* 1931;15(12):673–96. doi: 10.1136/bjo.15.12.673.
- Stallard H.B. Radiotherapy of malignant intra-ocular neoplasms. *Br J Ophthalmol* 1948;32(9):618–39. doi: 10.1136/bjo.32.9.618.
- Stallard H.B. Comparative Value of Radium and Deep X Rays in the Treatment of Retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 1952;36(6):313–24. doi: 10.1136/bjo.36.6.313.
- Fass D., McCormick B., Abramson D., Ellsworth R. Cobalt⁶⁰ plaques in recurrent retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol* 1991;21(3):625–7. doi: 10.1016/0360-3016(91)90679-x.
- Buys R.J., Abramson D.H., Ellsworth R.M., Haik B. Radiation Regression Patterns After Cobalt Plaque Insertion for Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1983;101(8):1206–8. doi: 10.1001/archophth.1983.01040020208007.
- Finger P.T., Packer S. Plaque Radiotherapy of Retinoblastoma. *Ophthalmology* 1993;100(9):1277. doi: 10.1016/s0161-6420(13)31814-4.
- Nag S., Quivey J.M., Earle J.D., Followill D., Fontanesi J., Finger P.T.; American Brachytherapy Society. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of uveal melanomas. *Int J Radiat Oncol* 2003;56(2):544–55. doi: 10.1016/s0360-3016(03)00006-3.
- Lommatzsch P., Vollmar R. [A new way in the conservative therapy of intraocular tumors by means of beta-irradiation (Ruthenium-106) with preservation of vision]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1966;148(5):682–99. PMID: 5996539.
- Sealy R., le Roux P.L., Rapley F., Hering E., Shackleton D., Sevel D. The treatment of ophthalmic tumours with low-energy sources. *Br J Radiol* 1976;49(582):551–4. doi: 10.1259/0007-1285-49-582-551.
- Chawla B., Singh R. Recent advances and challenges in the management of retinoblastoma. *Indian J Ophthalmol* 2017;65(2):133. doi: 10.4103/ijo.IJO_883_16.
- Chantada G.L., Fandiño A.C., Raslawski E.C., Manzitti J., de Dávila M.T., Casak S.J., Scopinaro M.J., Schwartzman E. Experience with chemoreduction and focal therapy for intraocular retinoblastoma in a developing country. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44(5):455–60. doi: 10.1002/pbc.20259.

28. Sohajda Z., Damjanovich J., Bárdi E., Szegedi I., Berta A., Kiss C. Combined Local Treatment and Chemotherapy in the Management of Bilateral Retinoblastomas in Hungary. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28(6):399–401. doi: 10.1097/00043426-200606000-00016.
29. Shields J.A., Shields C.L., De Potter P., Hernandez J.C., Brady L.W. Plaque Radiotherapy for Residual or Recurrent Retinoblastoma in 91 Cases. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1994;31(4):242–5. PMID: 7807301.
30. Shields C.L., Shields J.A., De Potter P., Minelli S., Hernandez C., Brady L.W., Cater J.R. Plaque Radiotherapy in the Management of Retinoblastoma. Use as a primary and secondary treatment. *Ophthalmology* 1993;100(2):216–24. doi: 10.1016/s0161-6420(93)31667-2.
31. Desjardins L., Levy C., Labib A., Schlienger P., Putterman M., Zucker J.M., Rosenwald J.C., Haye C., Validire P. An Experience of the Use of Radioactive Plaques after Failure of External Beam Radiation in the Treatment of Retinoblastoma. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1993;14(1):39–42. doi: 10.3109/13816819309087622.
32. Abouzeid H., Moeckli R., Gaillard M.C., Beck-Popovic M., Pica A., Zografos L., Balmer A., Pampallona S., Munier F.L. ¹⁰⁶Ruthenium Brachytherapy for Retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol* 2008;71(3):821–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.004.
33. Scheffler A.C., Kim R.S. Recent advancements in the management of retinoblastoma and uveal melanoma. *F1000Res* 2018;7:F1000 Faculty Rev-476. doi: 10.12688/f1000research.11941.1.
34. Merchant T.E., Gould C.J., Wilson M.W., Hilton N.E., Rodriguez-Galindo C., Haik B.G. Episcleral plaque brachytherapy for retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43(2):134–9. doi: 10.1002/pbc.20094.
35. Shields C.L., Shields J.A., Cater J., Othmane I., Singh A.D., Micaily B. Plaque radiotherapy for retinoblastoma. Long-term tumor control and treatment complications in 208 tumors. *Ophthalmology* 2001;108(11):2116–21. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00797-7.
36. Echegaray J.J., Al-Zahrani Y.A., Singh A. Episcleral brachytherapy for retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2020;104(2):208–13. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-313985.
37. Shields C.L., Mashayekhi A., Sun H., Uysal Y., Friere J., Komarnicky L., Shields J.A. Iodine 125 Plaque Radiotherapy as Salvage Treatment for Retinoblastoma Recurrence after Chemoreduction in 84 Tumors. *Ophthalmology* 2006;113(11):2087–92. doi: 10.1016/j.optha.2006.04.032.
38. Stannard C., Sauerwein W., Maree G., Lecuona K. Radiotherapy for ocular tumours. *Eye* 2013;27(2):119–27. doi: 10.1038/eye.2012.241.
39. Lucas J.T., McGee R., Billups C.A., Qaddoumi I., Merchant T.E., Brennan R.C., Wu J., Wilson M.W. Prior non-irradiative focal therapies do not compromise the efficacy of delayed episcleral plaque brachytherapy in retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2019;103(5):699–703. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-311923.
40. Schueler A.O., Flühs D., Anastassiou G., Jurklics C., Neuhäuser M., Schilling H., Bornfeld N., Sauerwein W. β -Ray brachytherapy with ¹⁰⁶Ru plaques for retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol* 2006;65(4):1212–21. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.02.002.
41. Яровой А.А., Булгакова Е.С., Кривовяз О.С., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Эффективность брахитерапии при ретинобластоме. *Офтальмохирургия* 2016;(1):52–8. doi: 10.25276/0235-4160-2016-1-52-58. [Yarovoy A.A., Bulgakova E.S., Krivoviyaz O.S., Ushakova T.L., Polyakov V.G. The efficiency of plaque radiotherapy in the management of retinoblastoma. *Oftal'mokhirurgiya = Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery* 2016;(1):52–8. (In Russ.).]
42. Горовцова О.В., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Современные возможности органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой. *Онкопедиатрия* 2018;5(3):175–87. doi: 10.15690/onco.v5i3.1935. [Gorovtsova O.V., Ushakova T.L., Polyakov V.G. Modern Possibilities of Organ-Preserving Treatment in Children with Intraocular Retinoblastoma. *Onkopediatriya = Onkopediatriya* 2018;5(3):175–87. (In Russ.).]
43. Schueler A.O., Flühs D., Anastassiou G., Jurklics C., Sauerwein W., Bornfeld N. Beta-Ray Brachytherapy of Retinoblastoma: Feasibility of a New Small-Sized Ruthenium-106 Plaque. *Ophthalmic Res* 2006;38(1):8–12. doi: 10.1159/000088259.
44. Shields C.L., Shields J.A., Minelli S., De Potter P., Hernandez C., Cater J., Brady L. Regression of Retinoblastoma After Plaque Radiotherapy. *Am J Ophthalmol* 1993;115(2):181–7. doi: 10.1016/s0002-9394(14)73922-4.
45. BEBIG. Ru-106 Eye Applicators. [Electronic resource]: https://www.bebig.com/home/products/ophthalmic_brachytherapy/ru_106_eye_applicators/ (appeal date 04.09.2020).
46. Murakami N., Suzuki S., Ito Y., Yoshimura R., Inaba K., Kuroda Y., Morota M., Mayahara H., Sakudo M., Wakita A., Okamoto H., Sumi M., Kagami Y., Nakagawa K., Ohtomo K., Itami J. ¹⁰⁶Ruthenium Plaque Therapy (RPT) for Retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol* 2012;84(1):59–65. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.002.
47. Flühs D., Anastassiou G., Wening J., Sauerwein W., Bornfeld N. The design and the dosimetry of bi-nuclide radioactive ophthalmic applicators. *Med Phys* 2004;31(6):1481–8. doi: 10.1118/1.1755471.
48. Саакян С.В., Вальский В.В., Бородин Ю.И., Амирян А.Г. Брахитерапия внутриглазных опухолей. Эффективная фармакотерапия 2019;15(17):8–10. [Saakyan S.V., Valskiy V.V., Borodin Yu.I., Amiryani A.G. Brachytherapy of intraocular tumors. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2019;15(17): 8–10. (In Russ.).]
49. Chhablani J., Romanzo A., Balmer A., Pica A., Gaillard M.C., Cozza R., Moeckli R., Munier F.L. (106)Ruthenium brachytherapy for ciliary recurrence with supraciliary effusion in retinoblastoma. *Ophthalmic Genet* 2010;31(4):190–2. doi: 10.3109/13816810.2010.499888.
50. Клинические рекомендации: Интраокулярная ретинобластома. М., 2020. С. 37. [Электронный ресурс]: <https://specialist.nnood.ru/wp-content/uploads/sites/3/2020/11/Intraokulyarnaya-retinoblastoma-KR71.pdf> (дата обращения 18.01.2021). [Clinical guidelines: Intraocular retinoblastoma. M., 2020. P. 37. [Electronic resource]: <https://specialist.nnood.ru/wp-content/uploads/sites/3/2020/11/Intraokulyarnaya-retinoblastoma-KR71.pdf> (appeal date 18.01.2021). (In Russ.).]
51. Dunphy E.B. The story of retinoblastoma. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1964;68:249–64. PMID: 14130932.
52. Spraul C.W., Lim J.I., Lambert S.R., Grossniklaus H.E. Retinoblastoma Recurrence after Iodine 125 Plaque Application. *Retina* 1996;16(2):135–8. doi: 10.1097/00006982-199616020-00009.
53. Бровкина А.Ф. Лучевая терапия в лечении опухолей органа зрения. *РМЖ «Клиническая Офтальмология»* 2003;1:15. [Brovkina A.F. Radiotherapy in treatment of tumours of organ of vision. *RMZh "Klinicheskaya Oftal'mologiya" = RMJ Clinical Ophthalmology* 2003;1:15. (In Russ.).]
54. Francis J.H., Barker C.A., Wolden S.L., McCormick B., Segal K., Cohen G., Gobin Y.P., Marr B.P., Brodie S.E., Dunkel I.J., Abramson D.H. Salvage/Adjuvant Brachytherapy After Ophthalmic Artery Chemosurgery for Intraocular Retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol* 2013;87(3):517–23. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.06.2045.
55. Яровой А.А., Клеянкина С.С., Зубарева С.А., Ушакова Т.Л., Яровая В.А., Котельникова А.В., Котова Е.С. Ретробульбарная инфузионная терапия интраокулярных осложнений локального лечения ретинобластомы. *Российская детская офтальмология* 2020;2:26–30. doi: 10.25276/2307-6658-2020-2-26-30. [Yarovoy A.A., Kleyankina S.S., Zubareva S.A., Ushakova T.L., Yarovaya V.A., Kotelnikova A.V., Kotova E.S. Retrobulbar infusion therapy of intraocular complications of local treatment of retinoblastoma. *Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya = Russian Pediatric Ophthalmology* 2020;2:26–30. (In Russ.).]
56. Яровой А.А., Горшков И.М., Ушакова Т.Л., Яровая В.А., Котова Е.С., Котельникова А.В. Хирургическое лечение гемофтальма с одновременной ирригацией мелфалана у пациентов с ретинобластомой. *Российская детская офтальмология* 2020;2:20–5. doi: 10.25276/2307-6658-2020-2-20-25. [Yarovoy A.A., Gorshkov I.M., Ushakova T.L., Yarovaya V.A., Kotova E.S., Kotelnikova A.V. Surgical treatment with simultaneous melphalan irrigation for vitreous haemorrhage in patients with retinoblastoma. *Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya = Russian Pediatric Ophthalmology* 2020;2:20–5. (In Russ.).]
57. 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.