

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«МЕЖОТРАСЛЕВОЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС
«МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА» ИМЕНИ АКАДЕМИКА С.Н. ФЕДОРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Котова Елена Сергеевна

**ОПТИМИЗИРОВАННАЯ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩАЯ ТЕХНОЛОГИЯ
БРАХИТЕРАПИИ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ РЕТИНОБЛАСТОМЫ**

3.1.5 – Офтальмология

3.1.6 – Онкология, лучевая терапия

диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Яровой Андрей Александрович

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Голанов Андрей Владимирович

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Ликвидационные методы лечения интраокулярной ретинобластомы	13
1.2. Органосохраняющее лечение интраокулярной ретинобластомы.....	14
1.2.1. Дистанционная лучевая терапия	15
1.2.2. Системная и локальная химиотерапия	16
1.3. Локальное офтальмологическое лечение интраокулярной ретинобластомы	20
1.3.1. Фотокоагуляция	20
1.3.2. Транспупиллярная термотерапия.....	21
1.3.3. Криодеструкция	23
1.3.4. Брахитерапия.....	24
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	32
2.1. Общая характеристика материала клинических исследований	32
2.2. Методы обследования пациентов	40
2.3. Оборудование и инструментарий для проведения брахитерапии	41
2.4. Стандартная технология брахитерапии интраокулярной ретинобластомы	41

2.5. Методы статистического анализа результатов исследования.....	42
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ БРАХИТЕРАПИИ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ РЕТИНОБЛАСТОМЫ ПО СТАНДАРТНОЙ ТЕХНОЛОГИИ.....	44
3.1. Результаты брахитерапии по стандартной технологии	44
ГЛАВА 4. ОПТИМИЗАЦИЯ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЙ ТЕХНОЛОГИИ БРАХИТЕРАПИИ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ РЕТИНОБЛАСТОМЫ.....	52
4.1. Разработка хирургического этапа.....	52
4.1.1. Оптимизация хирургической техники и инструментария	52
4.1.2. Ведение пациентов после брахитерапии ретинобластомы, особенности послеоперационного периода	61
4.2. Разработка вариантов проведения брахитерапии ретинобластомы	64
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ БРАХИТЕРАПИИ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ РЕТИНОБЛАСТОМЫ ПО ОПТИМИЗИРОВАННОЙ ТЕХНОЛОГИИ.....	69
5.1. Результаты брахитерапии ретинобластомы	69
5.1.1. Локальный контроль над опухолью	69
5.1.2. Осложнения брахитерапии ретинобластомы.....	74
5.1.2.1. Многофакторный анализ рисков развития постлучевых осложнений	75
5.1.2.2. Влияние типа офтальмоапликатора на риск развития постлучевых осложнений	80
5.1.2.3. Влияние селективной интраартериальной химиотерапии на риск развития постлучевых осложнений.....	81
5.1.2.4. Исходы постлучевых осложнений.....	84
5.1.3. Функциональные результаты	87
5.1.4. Расчет оптимальных параметров облучения	89

5.2. Сравнительный анализ результатов брахитерапии интраокулярной ретинобластомы с изотопами Ru-106 и Sr-90.....	91
5.2.1. Стандартизация групп пациентов.....	92
5.2.2. Локальный контроль над опухолью.....	93
5.2.3. Радиоиндуцированные осложнения и исходы.....	95
5.3. Сравнительный анализ результатов многопольной брахитерапии у пациентов с мультифокальной формой ретинобластомы.....	97
5.3.1. Стандартизация групп пациентов.....	97
5.3.2. Локальный контроль над опухолью.....	98
5.3.3. Радиоиндуцированные осложнения и исходы.....	99
ГЛАВА 6. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ БРАХИТЕРАПИИ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ РЕТИНОБЛАСТОМЫ ПО СТАНДАРТНОЙ И ОПТИМИЗИРОВАННОЙ ТЕХНОЛОГИИ.....	104
6.1. Сравнительный анализ результатов брахитерапии ретинобластомы	104
6.1.1. Стандартизация групп пациентов.....	104
6.1.2. Локальный контроль над опухолью.....	106
6.1.3. Радиоиндуцированные осложнения и исходы.....	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	112
ВЫВОДЫ.....	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124

ВВЕДЕНИЕ

Ретинобластома (РБ) – это злокачественная внутриглазная опухоль нейроэктодермального происхождения, являющаяся одним из наиболее тяжелых заболеваний глаз у детей младшего возраста. Удельный вес РБ среди всех педиатрических злокачественных новообразований у детей составляет около 3% и 90–95% от всех злокачественных опухолей глаза (Мень Т.Х., 2014; Rao R., 2017; Катаргина Л.А., 2018).

Первое описание РБ датируется 1809 годом и принадлежит J. Wardrop, который впервые применил энуклеацию в качестве метода лечения (Fabian I.D., 2018). Важнейший этап в органосохраняющем лечении наступил в 1950-х годах и был связан с внедрением в клиническую практику дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). 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) (Горовцова О.В., 2018; Ancona-Lezama D., 2020).

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 (Kim J-Y., 2015). С появлением системной химиотерапии (СХТ) в 1990-х годах и ее внедрением в клиническую практику ДЛТ перестала применяться как основной метод лечения РБ. Несмотря на большие успехи СХТ, 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 (Shields S.L., 2012; Kaliki S., 2015).

Новой вехой в истории лечения РБ стало появление локальной химиотерапии (ХТ) - селективной интраартериальной химиотерапии (СИАХТ), позволяющей доставить химиопрепарат непосредственно в глазную артерию, минуя другие

органы и системы, а также интравитреальной химиотерапии (ИВХТ), позволяющей воздействовать на витреальные опухолевые отсеки (Shields C.L., 2014; Suzuki S., 2015). Данные методики в сочетании с локальными офтальмологическими методами — брахитерапией (БТ), криодеструкцией (КД) и лазерной термотерапией (ТТТ) позволили увеличить выживаемость пациентов с РБ в развитых странах за последние 50 лет почти до 100% (Fabian I.D., 2020).

В настоящее время одно из ключевых мест в схеме комбинированного органосохраняющего лечения РБ занимает БТ – метод контактного облучения опухоли радиоактивными пластинками (Simpson E.R., 2014; Яровой А.А., 2015; Саакян С.В., Вальский В.В., 2018).

Идея контактного облучения опухоли была впервые предложена Moore P. и Stallard H. в 1929 году. Lommatzsch P. впервые применил офтальмоаппликатор (ОА) с рутением-106 (Ru-106) для проведения БТ у детей с РБ, в свою очередь Зарубей Г.Д. впервые использовал изотоп стронция-90 (Sr-90) для контактного облучения РБ, а применение изотопа йода-125 (I-125) для лечения интраокулярных опухолей впервые было предложено Sealy R. (Яровой А.А., 2016; Echegaray J.J., 2020). ОА с данными изотопами получили наиболее широкое распространение ввиду их эффективности и радиационной безопасности (Chawla V., Singh R., 2017).

По данным литературы, в настоящее время изотопы I-125 и Pd-103 используются в офтальмоонкологических центрах США и Канады, I-125 и Ru-106 – в странах Европы, исключительно Ru-106 – в Японии, Ru-106 и Sr-90 – на территории России (Simpson E.R., 2014). При этом, по результатам публикуемых исследований и практической деятельности этих центров, существует значительный разброс данных, касающихся эффективности метода, оптимальных параметров доз облучения. Так, рекомендуемые апикулярные дозы для рутениевых ОА находятся в диапазоне от 40-100 Гр, при этом эффективность лечения по данным литературы составляет от 33,7% до 100% (Murakami N., 2012; Яровой А.А., 2016; Саакян С.В., Вальский В.В., 2018). Рекомендуемые апикулярные дозы для стронциевых ОА варьируют в диапазоне от 115-130 Гр до 180-200 Гр, при этом отдельно эффективность данного изотопа в представленных исследованиях не

оценивалась (Яровой А.А., 2015; Саакян С.В., 2019). Столь разрозненные сведения о дозах, малочисленность публикаций, посвященных БТ с изотопами Ru-106 и Sr-90, не позволяют адекватно оценить эффективность данного метода, в результате чего возникает необходимость определения оптимальных параметров облучения для рутениевых и стронциевых ОА.

Операция подшивания ОА является отработанной и общепринятой во всем мире (Simpson E.R., 2014; Саакян С.В., 2019). Тем не менее, существуют технические сложности в точной локализации ОА, особенно при малых размерах опухолевого очага и расположении в заднем полюсе глаза, в маркировке границ опухоли ввиду отсутствия пигментации и, как следствие, ограничении использования трансиллюминации, необходимости склерокомпрессии в случае периферического расположения опухоли. Вышеперечисленные факторы могут приводить к некорректному положению ОА и, как следствие, неполной регрессии опухоли, в результате чего возникает необходимость в повторной БТ либо использовании других методов локального лечения – ТТТ и КД, что, в свою очередь, требует усовершенствования хирургической техники и разработки соответствующего инструментального обеспечения.

Кроме того, важную проблему представляет мультифокальная форма РБ как вариант наиболее тяжелого течения заболевания. Данная форма характеризуется наследственным характером поражения, высоким риском рецидивирования, поражением нескольких квадрантов глазного дна, возможностью метакронного поражения парного глаза, частота встречаемости среди пациентов с бинокулярной РБ составляет 67-70% (Яровой А.А., 2016). При этом совершенно не изучен вопрос безопасности повторного применения БТ, облучения с нескольких полей, не разработаны подходы для лечения данной категории пациентов.

В настоящее время БТ, как правило, используется в качестве вторичного метода лечения – после предшествующей ХТ с целью консолидации опухоли (Яровой А.А., 2015; Горовцова О.В., 2018). Несмотря на многолетнюю историю использования данного метода, особенности проведения БТ на фоне СИАХТ как наиболее современного метода химиотерапевтического лечения РБ не описаны.

Вопросы оптимальных сроков проведения БТ после СИАХТ, влияния БТ, проводимой на фоне локальной ХТ, на развитие радиоиндуцированных осложнений остаются открытыми. В литературе о них имеются единичные сведения (Francis J.H., 2013), в связи с чем они требуют дополнительного изучения.

В ряде случаев БТ сопровождается лучевыми осложнениями, которые значительно снижают эффективность проведенного лечения. По мнению разных авторов, ведущую роль в развитии постлучевых осложнений могут играть те или иные факторы: ДЛТ, повторная БТ (Murakami N., 2012), склеральная доза облучения более 1200 Гр (Murakami N., 2012; Саакян С.В., Вальский В.В., 2018), локализация опухоли в центральных отделах глазного дна, вблизи диска зрительного нерва (ДЗН) (Яровой А.А., 2016), предшествующая локальная ХТ (Francis J.H., 2013). Отсутствие достоверных факторов риска развития постлучевых осложнений и малочисленность данных требуют дополнительного изучения данного вопроса.

Таким образом, представляется актуальным тщательное изучение в различных аспектах и совершенствование метода БТ РБ, в связи с чем была поставлена цель данного исследования:

Цель работы

Повысить эффективность органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы методом брахитерапии.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. На основании ретроспективного исследования определить эффективность брахитерапии у пациентов с ретинобластомой, пролеченных по стандартной технологии.
2. На основании полученных клинических данных ретроспективного исследования оптимизировать хирургический этап органосохраняющей технологии брахитерапии интраокулярной ретинобластомы.
3. Разработать варианты проведения брахитерапии с рутениевыми и стронциевыми ОА по оптимизированной технологии, в том числе для лечения пациентов с мультифокальной формой ретинобластомы.

4. На основании клинко-функциональных исследований провести анализ результатов брахитерапии по оптимизированной технологии в системе современного лечения интраокулярной ретинобластомы и рассчитать оптимальные параметры облучения с рутениевыми и стронциевыми ОА.
5. На основании анализа клинко-статистических данных провести сравнительную оценку эффективности брахитерапии интраокулярной ретинобластомы по стандартной и оптимизированной технологии.

Научная новизна

1. Впервые оптимизирована органосохраняющая технология БТ интраокулярной РБ, в том числе разработан хирургический инструментарий для сокращения времени оперативного вмешательства, предложена новая модель ОА для конформного облучения опухолей периферической локализации и коллимирующее устройство для формирования дозного поля заданной формы и размера.
2. Предложены варианты проведения БТ, в том числе для лечения пациентов с мультифокальной формой РБ, впервые показана возможность и безопасность облучения с нескольких полей, одновременного использования нескольких ОА.
3. Впервые обоснованы эффективные и безопасные дозы для БТ с рутениевыми и стронциевыми ОА.
4. Определены факторы риска развития интраокулярных осложнений при БТ РБ с Ru-106, среди которых статистически достоверно значимыми стали высота и протяженность опухолевого очага, его локализация, склеральная доза облучения и размер используемого ОА.
5. Впервые обоснованы оптимальные сроки для проведения БТ после СИАХТ.
6. Впервые проведен сравнительный анализ результатов БТ с рутениевыми и стронциевыми ОА, на основании которого сделан вывод о высокой эффективности обоих изотопов при статистически достоверно меньшем

числе осложнений при проведении БТ со Sr-90.

7. Впервые проведен сравнительный анализ результатов многопольной и однопольной БТ, в результате которого показаны высокие показатели локального контроля и органосохраняющей эффективности многопольной БТ при закономерно большем числе постлучевых осложнений в сравнении с однопольной БТ.

Практическая значимость

1. Оптимизирована органосохраняющая технология БТ интраокулярной РБ и разработан инструментарий, позволяющий с высокой точностью локализовать ОА при отсутствии возможности определить тень на поверхности склеры ввиду наличия беспигментного новообразования, что достоверно позволяет снизить риск некорректного положения ОА и, следовательно, повысить эффективность проводимого лечения.
2. Предложены варианты проведения БТ, в том числе для лечения пациентов с мультифокальной формой РБ, показавшие достоверно высокую эффективность.
3. Определены эффективные и безопасные дозы для БТ с изотопами Ru-106 и Sr-90, установлен оптимальный срок для проведения БТ после СИАХТ.
4. Определены ведущие факторы риска развития радиоиндуцированных осложнений, что позволяет минимизировать их число при последующем применении метода БТ.
5. Доказано преимущество стронциевых ОА перед рутениевыми, заключающееся в развитии меньшего числа интраокулярных осложнений при одинаково высоких показателях эффективности.
6. Показаны высокий уровень локального контроля и органосохраняющей эффективности многопольной БТ в лечении мультифокальной формы РБ в сравнении с однопольной БТ при закономерно большем числе постлучевых осложнений.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Оптимизированная органосохраняющая технология брахитерапии интраокулярной ретинобластомы, включающая способ точного позиционирования офтальмоаппликатора, разработанный хирургический инструментарий для сокращения времени оперативного вмешательства, рассчитанные оптимальные параметры облучения, позволяет повысить локальный контроль над опухолью, сократить сроки регрессии опухоли, снизить число радиоиндуцированных осложнений и повысить количество сохраненных глаз.
2. Разработанные варианты многопольной брахитерапии с рутениевыми и стронциевыми ОА для лечения пациентов с мультифокальной формой ретинобластомы позволяют достичь сопоставимого уровня локального контроля над опухолью и органосохраняющей эффективности проводимого лечения в сравнении с однопольной брахитерапией.

Внедрение в практику

Оптимизированная органосохраняющая технология брахитерапии интраокулярной РБ, в том числе подходы в лечении мультифокальной формы РБ внедрены в клиническую, педагогическую деятельность головной организации, филиалов ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации доложены и обсуждены на XII Съезде Общества офтальмологов России (Москва, 2020), на XV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» в рамках XII Съезда Общества офтальмологов России (Москва, 2020, 1-е место в постерной секции), на VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Брахитерапия в лечении злокачественных образований

различных локализаций» (Москва, 2020), на I объединенном Конгрессе НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации - 2020» (Москва, 2020, лучший постерный доклад), на «Школе онкологов и радиологов» (Тула, 2021), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения» (Москва, 2021), на 18-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии витреоретинальной хирургии» (Ростов-на-Дону, 2021), на Euretina Congress-2021, на конференции III Дурновские чтения «Ретинобластома. Особенности диагностики и лечения» (Москва, 2021).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 13 статей – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационного исследования, получено 3 патента РФ на изобретение и 1 патент РФ на полезную модель.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике материала и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы. Работа иллюстрирована 55 рисунками и 22 таблицами. Список использованной литературы содержит 164 источника, из них 44 – отечественных и 120 – зарубежных.

Работа выполнена в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России под руководством д.м.н. Ярового А.А., а также под руководством д.м.н., профессора, член-корреспондента РАН Голанова А.В. Клиническая часть исследования выполнена на базе отделения офтальмоонкологии и радиологии, заведующий отделом – д.м.н. Яровой А.А.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ретинобластома (РБ) – злокачественная опухоль органа зрения, поражающая сетчатую оболочку, является наиболее распространённой внутриглазной злокачественной опухолью у детей и встречается чаще в возрасте до 2 лет [7; 13; 21; 36]. Заболеваемость РБ в мире является постоянной и насчитывает на данный момент 1 на 15–20 тыс. новорожденных, что соответствует примерно 9 тыс. новых случаев ежегодно [40; 68; 74].

Прежде всего, РБ является генетическим заболеванием, этиологическим фактором развития которого служит мутация в гене RB1. Данный ген относится к классу генов супрессоров опухолевого роста и расположен в проксимальном отделе длинного плеча 13 хромосомы [1; 12]. Выделяют две формы заболевания – наследственную и спорадическую. Наследственная форма выявляется в 40% случаев, при этом мутация в гене RB1 происходит во всех клетках организма, включая половые, поэтому заболевание носит двухсторонний характер с мультифокальным поражением и дебютирует в возрасте до 1 года или даже при рождении ребенка [14; 59]. Спорадическая форма диагностируется в 60% случаев и обусловлена мутацией *de novo* в гене RB1 исключительно в клетках сетчатки, которая проявляется в основном как одностороннее монофокальное поражение и диагностируется в возрасте до 3 лет [22]. Следует отметить, что с каждым годом доля пациентов с наследственными формами РБ, а следовательно, и более тяжелым поражением глаз увеличивается [18; 23; 39; 67].

Тем не менее, за последние 50 лет в связи с развитием новых методов лечения и совершенствованием существующих безрецидивная выживаемость детей с РБ в развитых странах достигла почти 100% [73].

1.1. Ликвидационные методы лечения интраокулярной ретинобластомы

Традиционно к ликвидационным методам относят: энуклеацию глазного яблока и экзентерацию орбиты. Являясь основными и единственными методами лечения РБ в начале 19-го века, они не утратили своей актуальности и на

сегодняшний день [74]. Энуклеация может быть как первичной в случае лечения односторонней РБ, так и вторичной при неэффективности локальных методов лечения и вторичных изменениях глазного яблока – развитие субатрофии, регматогенной либо тракционной отслойки сетчатки [99; 158]. Основными показаниями для проведения энуклеации, согласно российским клиническим рекомендациям, являются: далекозашедшая РБ группы Е, субатрофия глазного яблока, массивное опухолевое распространение на цилиарное тело, хрусталик, радужку или переднюю камеру, повышение внутриглазного давления с развитием неоваскуляризации, буфтальма и геморрагических осложнений (гифема и гемофтальм). Инструментально подтвержденные признаки экстраокулярного распространения опухоли являются показанием к экзентерации орбиты [19].

Однако развитие и внедрение новых методов лечения резко сократило процент энуклеаций у пациентов с РБ. По данным Shields С.Л. (1989), за 15-летний период доля сохраненных глаз с моно- и билатеральной формами РБ выросла с 4% до 25% [149]. В настоящее время лечение РБ имеет органосохраняющую направленность: по данным Abramson D.H. (2014), у 99% пациентов, получавших терапию, сохранен хотя бы один глаз [46].

1.2. Органосохраняющее лечение интраокулярной ретинобластомы

Современной парадигмой лечения пациентов с РБ в развитых странах является проведение комбинированного органосохраняющего лечения, которое заключается в хеморедукции опухоли на первом этапе лечения за счет применения системной и/или локальной ХТ с последующим проведением консолидации опухоли при помощи локальных методов лечения – транспупиллярной термотерапии (ТТТ), криодеструкции (КД), брахитерапии (БТ) [61; 82; 125; 152]. В случае распространенных и резистентных форм интраокулярной РБ прибегают к более агрессивному методу — ДЛТ [33].

1.2.1. Дистанционная лучевая терапия

Традиционная ДЛТ была внедрена в клиническую практику в середине XX века и на протяжении практически полувека являлась основным методом органосохраняющего лечения РБ [56; 122].

Однако, в период с конца XX до начала XXI века использование традиционной ДЛТ резко снизилось с 30% до 2% [89]. Столь резкое ограничение использования данного метода объясняется не только локальными лучевыми осложнениями (дерматит, сухой кератоконъюнктивит, лучевая катаракта, неоваскуляризация, глаукома), но и высоким риском поздних лучевых осложнений: развитии значительного количества (до 25-30%) вторичных радиоиндуцированных опухолей в зоне облучения (особенно при наследственных формах РБ – у детей в возрасте до одного года с мутацией гена Rb1), а также постлучевой деформации костей орбиты [49; 92; 95; 164].

В настоящее время показания к применению традиционной ДЛТ строго ограничены. Данная методика является методом выбора в лечении РБ с массивным опухолевым обсеменением стекловидного тела, применяется в схемах лечения РБ при экстраокулярном распространении опухоли для профилактики локального рецидива в орбите и возможного системного метастазирования [33; 92]. Рекомендуемые суммарные дозы облучения при органосохраняющем лечении находятся в диапазоне 30-50 Гр [35; 119; 124].

К современным технологиям дистанционного облучения относятся модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT), стереотаксическая радиохирургия и протонная терапия [33].

IMRT – одна из передовых технологий конформной лучевой терапии, когда форма облучения максимально приближена к конфигурации опухоли. Применение данной технологии позволяет не только создавать радиационные поля сложной конфигурации, соответствующие форме опухоли, но и изменять эти поля при смене направлений облучения, а также модулировать интенсивность пучка [2]. Благодаря прецизионности и селективности технологии IMRT достигается уменьшение лучевой нагрузки на кости орбиты и окружающие здоровые ткани более чем на

одну треть в сравнении с фотонным и электронным облучением [96; 123].

Стереотаксическая радиохирургия – технология высокоточного облучения опухоли при помощи трехмерного детализированного изображения, полученного при проведении компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Данная технология, по данным Eldebawy E. (2010), может стать альтернативой БТ, например, в случае расположения опухоли вблизи ДЗН, за счет равномерного распределения дозы облучения в пределах опухолевой ткани [71].

Протонная терапия – корпускулярное облучение, которое воздействует на опухоль при помощи протонного пучка, благодаря физическим свойствам которого достигается равномерное распределение дозы облучения в ткани опухоли и резкий спад дозы облучения за ее пределами, что позволяет минимизировать лучевую нагрузку на окружающие здоровые ткани [10; 97]. Данная технология позволяет, по данным литературы, сохранить глаза в 60-82% случаев [58; 109].

Несмотря на явные преимущества высокоточного облучения, современные технологии ДЛТ не получили широкого распространения в виду высокой стоимости, необходимости проведения нескольких сеансов облучения в течение 4-5 недель под общей анестезией, а также сохранения минимального риска развития вторичных радиоиндуцированных опухолей в зоне облучения [71; 109].

1.2.2. Системная и локальная химиотерапия

Революция в подходах к лечению пациентов с РБ произошла в 90-х годах XX века, когда в клиническую практику была внедрена СХТ, которая стала неотъемлемой и первостепенной составляющей органосохраняющего лечения РБ [53; 93]. Новизной данного подхода являлось применение различных химиотерапевтических комбинаций, что способствовало не только профилактике метастазирования опухоли, но и редукции интраокулярной РБ, т.е. подготовке к воздействию локальных методов разрушения опухоли [33; 143].

Лечение РБ с использованием СХТ распространено повсеместно, существует множество схем химиотерапевтического лечения РБ, однако в нашей стране наиболее используемыми на настоящий момент являются протоколы

органосохраняющего лечения РБ с использованием винкристина и карбоплатина (VC) у пациентов группы В и винкристина, этопозиды и карбоплатина (VEC) у пациентов групп С и D. При более продвинутых стадиях заболевания, рецидивировании опухоли и наличии системных метастазов в схему лечения включают химиопрепараты второй и третьей линий [21; 28; 29; 37].

Применение СХТ является незаменимым в качестве адъювантной терапии для предотвращения метастазирования после энуклеации у пациентов с инвазией зрительного нерва интра- и ретроламинарно, а также массивной инвазией сосудистой оболочки и переднего отрезка глаза [32].

Однако эффективность СХТ в качестве монотерапии составляет, по данным литературы, от 51-65%, при этом вероятность интраокулярного рецидивирования при первоначальной локализации опухоли только в сетчатке составляет до 51% за 5-летний срок наблюдения, при наличии отсевов в стекловидном теле эта доля равна 50% и возрастает до 62% при наличии субретинальных отсевов, соответственно [63; 135; 140]. Кроме того, в результате гистопатологических исследований удаленных после проведения исключительно СХТ глаз в большинстве случаев были обнаружены жизнеспособные опухолевые клетки в толще основного очага, что исключает возможность применения СХТ в качестве монотерапии [66].

Следует отметить, что СХТ оказывается не эффективна в случаях метакронного поражения парного глаза при бинокулярной РБ, которое встречается в 11% случаев и возникает с разницей в среднем около 1,5 лет с момента дебюта заболевания, а также при наличии очагов РБ малого размера без выраженной собственной сосудистой сети, классифицируемых как группа А [34]. Наиболее эффективным в данных клинических ситуациях является применение СХТ в комбинации с локальными методами разрушения опухоли. Так, по данным Shields С.L. (2006), эффективность комбинированного лечения РБ составляет 100% для группы А, 93% для группы В, 90% для группы С и 47% для группы D [139].

Несмотря на свою передовую значимость, СХТ сопровождается в ряде случаев побочными эффектами: транзиторная панцитопения, ото- и

нефротоксичность, периферическая нейропатия, аллергические реакции, что стало поводом для разработки новых подходов ХТ лечения [90; 137; 163]. Так, СХТ ушла на второй план, уступая место локальной ХТ [54].

Наиболее эффективным и все более широко занимающим лидирующие позиции среди методов лечения РБ является селективная интраартериальная химиотерапия (СИАХТ). Методика интраартериальной ХТ (ИАХТ) была разработана японскими учеными в 1987 году и позволяла доставить химиопрепарат во внутреннюю сонную артерию [87]. Недостатком предложенной методики было отсутствие селективности ввиду распространения химиопрепарата во внутричерепные сосудистые области через кавернозные ветви внутренней сонной артерии [162]. Позднее Abramson D.H. (2008) усовершенствовал методику, предложив использовать микрокатетер для доставки химиопрепарата непосредственно в глазную артерию [47].

На сегодняшний день методика СИАХТ показала свою безопасность и высокую эффективность как в качестве первичного метода лечения РБ, так и после предшествующей СХТ, особенно у пациентов с далекозашедшими и резистентными формами РБ [9; 138; 160]. По данным Abramson D.H. (2016), при проведении одновременной двусторонней СИАХТ сохранить глаза удалось в 100% для групп А, В, С, D и в 90% для группы Е, при этом выживаемость без энуклеации для пациентов по методу Каплана-Мейера составила 94,9% в течении 4-7 лет [51]. В сравнении с СХТ, при использовании которой доля сохраненных глаз у пациентов с РБ группы D составляет 48-60%, а рецидивов – 52%, применение СИАХТ позволяет увеличить долю сохраненных глаз до 91-100% и снизить число рецидивов опухоли до 24% [112; 136].

Как любая инвазивная методика СИАХТ не лишена осложнений. К системным осложнениям относят гематологическую токсичность (панцитопению, нейтропению), явления бронхоспазма, тригеминопульмонарный рефлекс, который возникает преимущественно при повторных процедурах, в редких случаях острое нарушение мозгового кровообращения; к локальным – отек периорбитальных тканей, спазм глазной артерии [7; 16; 26; 105]. По данным Francis J.H. (2015), риск

системной токсичности не возрастает в случае повторного применения методики СИАХТ [78].

Не менее важное место в случае наличия витреальных опухолевых отсеков занимает методика ИВХТ, внедрение которой началось в 1960-х годах и было приостановлено из-за высокого риска экстраокулярного распространения опухоли [72]. Позднее Inomata M. (1987) и Kaneko A. (2003) обнаружили, что Мелфалан в дозировке 4 мкг/мл не оказывает токсического воздействия на сетчатку, при этом обеспечивает полное подавление опухоли, что легло в основу предложенной в 2003 году методики ИВХТ [87; 91]. В последующем методика была оптимизирована Munier F.L. (2012, 2014), который предложил трехкратное промораживание места вкола после проведения интравитреальной инъекции иглой 32G [110; 111]. В настоящее время риск экстраокулярного распространения опухоли и метастазирования после выполнения ИВХТ минимален, в литературе описаны единичные случаи [151; 159]. При наличии рецидивных и резистентных отсеков в стекловидное тело используют комбинацию Мелфалана с Топотеканом, что позволяет повысить локальный контроль над опухолью до 100% и, по данным Kiratli H. (2020), снизить долю энуклеаций с 62,5% до 10,8% [83; 94; 121].

Последние исследования показали, что комбинация локальных методов ХТ является наиболее оптимальной и позволяет увеличить не только эффективность, но и повысить долю сохраненных глаз, особенно при далекозашедших стадиях заболевания, тем самым снизив число энуклеаций [8; 118; 142]. Так, по данным Shields C.L. (2016), при сравнении двух наиболее современных подходов в лечении РБ, включающих использование только СИАХТ в качестве первичного метода лечения и комбинацию СИАХТ с ИВХТ, доказано, что в результате комбинированного применения локальной ХТ потребность в энуклеации снижается с 44 до 15%, особенно у пациентов с группой Е, сходные показатели при которой составляют 75% против 27% [134]. Похожие выводы были сделаны отечественными учеными, которым удалось сохранить глаза с далекозашедшей РБ в 91% случаев в результате комбинированного применения локальных методов ХТ лечения в качестве альтернативы энуклеации и ДЛТ [38].

К осложнениям ИВХТ относят локальную ретинопатию по типу «соль с перцем», которая может приобретать диффузный характер, изменения конъюнктивы в месте инъекции (временная эритема, субконъюнктивальное кровоизлияние), кровоизлияния в стекловидное тело, в редких случаях гипотонию, тромбоз ЦВС, локальную склеромалицию и травматическую катаракту [3; 31; 62; 81; 147].

По данным Francis J.H. (2018), безрецидивная выживаемость в «доинтравитреальную эру» составила 74% и увеличилась до 78% с внедрением ИВХТ в клиническую практику. Тем не менее, из 407 пролеченных глаз в 111 был диагностирован рецидив опухоли, из которых 54% были пролечены с применением локальных методов разрушения опухоли – ТТТ, КД и БТ, что говорит об их незаменимой роли в органосохраняющем лечении РБ [80].

1.3. Локальное офтальмологическое лечение интраокулярной ретинобластомы

Как было отмечено ранее, локальные офтальмологические методы играют важную роль при лечении малых опухолевых очагов, классифицируемых как группа А, применяются с целью консолидации опухоли после проведения системной и локальной ХТ, а также в случаях рецидивных и резистентных форм РБ [7; 42; 61; 82]. В настоящее время с целью органосохраняющего лечения РБ используются методы ТТТ, КД и БТ. Метод фотокоагуляции рассматривается в историческом аспекте и в настоящее время не используется ввиду ряда причин, которые будут рассмотрены в следующем разделе.

1.3.1. Фотокоагуляция

Фотокоагуляция (ФК) – метод лазерного лечения опухоли при температуре выше 65 °С с короткой экспозицией 1-5 секунд, за счет чего достигается коагуляция белков и разрушение опухолевых клеток [33; 42]. Данный метод был разработан в 50-60-х годах прошлого столетия и предназначался для лечения малых опухолей с

проминенцией не более 1,5 мм и диаметром 6 мм, расположенных в постэкваториальной зоне без вовлечения в процесс макулы и области ДЗН, при этом лазерные аппликации наносятся черепицеобразно на поверхность опухолевой ткани с обязательной коагуляцией собственных сосудов опухоли и подходящих к ней ретинальных сосудов [22].

По мнению Бровкиной А.Ф. (2005), метод ФК не является радикальным и позволяет разрушить опухоль, локализирующуюся в сетчатке. При этом клетки РБ, распространяющиеся в хориоидею и стекловидное тело, остаются интактными, что в последующем может стать причиной рецидива опухоли [5].

Похожие выводы были сделаны Shields С.L. (1995), по данным которой эффективность ФК при средней высоте опухоли 1,2 мм и протяженности 2,1 мм составила 70%, при этом рецидив опухоли наблюдался в 30% случаев, что потребовало дополнительного локального лечения в виде БТ и КД [144].

Кроме того, важную роль в развитии рецидива опухоли играет так называемый «взрывной эффект», заключающийся в том, что тепло, возникающее в точке воздействия, за короткий временной интервал импульса, не успевает распространиться на окружающие ткани, что приводит к механическому (взрывному) эффекту и способствует диссеминации опухолевых клеток в стекловидное тело [42].

Ввиду низкой проникающей способности лазерного излучения (до 1 мм) и, как следствие, невозможности полного разрушения опухоли, высокого риска рецидивов ФК не получила широкого распространения, уступая место наиболее перспективному и эффективному методу лечения РБ – ТТТ.

1.3.2. Транспупиллярная термотерапия

ТТТ – метод лазерного воздействия на опухоль путем ее прогревания до 42 – 45°C при помощи диодного лазера с длиной волны 810 нм, который запускает процесс апоптоза – опосредованную гибель опухолевых клеток, без прямого коагуляционного эффекта [7; 42; 106]. Данная методика была впервые предложена Legendijk J. в 1982 г., который разработал микроволновой аппликатор для создания

условий гипертермии и применил его у 2 пациентов с РБ, добившись полной регрессии опухоли [98]. Позднее данная технология была усовершенствована Murphree A.L. (1996), который адаптировал лазерную систему к операционному микроскопу [114].

В конце XX века появилось новое направление лечения РБ, представляющее собой комбинацию СХТ с термотерапией и получившее название термохимиотерапия (ТХТ) [88; 103; 104]. Однако данная методика не нашла широкого применения в связи с отсутствием выраженного повышения эффективности в сравнении со стандартной ТТТ. Так, в исследовании Levy С. (1998) сообщается о локальном рецидиве опухоли после проведенного лечения в 9 очагах из 21, что составило 42% [100]. А в исследовании Schueler A.O. (2003) рецидив опухоли наблюдался в 38% случаев в среднем через 3 месяца после лечения [127].

В 2013–2015 гг. появилось направление, изучающее потенцирование лазерного воздействия с использованием термосенсибилизатора для лечения резистентных и рецидивных очагов РБ. В качестве термосенсибилизатора использовался индоцианин зеленый, который способен селективно накапливаться в ткани беспигментной опухоли и таким образом усиливать поглощение лазерного излучения. Эффективность данной методики, по данным разных авторов, составляет до 100% как в качестве самостоятельного метода лечения, так и в комбинации с СИАХТ [77; 85].

На сегодняшний день процедура ТТТ проводится под общей анестезией в условиях максимального медикаментозного мидриаза. Средняя мощность при этом составляет 300-600 мВт, диаметр пятна – 1,2 мм, нагревание опухоли проводится в течение 30-60 секунд до момента побеления опухоли [52]. Интервал между процедурами составляет в среднем 1–1,5 месяца, а среднее количество сеансов ТТТ, необходимых для достижения полной регрессии варьирует от 1,7 до 2 [52; 55; 103].

По данным Abramson D.H. (2004), очаги РБ, диаметр основания которых составляет менее 1,5 ДД, могут быть успешно пролечены исключительно методом

ТТТ, при этом клинически полной регрессии опухоли удается достичь достигнут в 92% случаев [52]. Похожие результаты были продемонстрированы в исследовании Shields С.L. (1999), где полной регрессии опухоли удалось достичь в 85,6% случаев. При этом был сделан вывод об эффективном применении метода ТТТ в случае малых очагов РБ, диаметр основания которых составляет не более 3 мм, без субретинальных и витреальных опухолевых отсеков [133].

Метод ТТТ может сопровождаться рядом осложнений, однако они немногочисленны и развиваются достаточно редко. Наиболее частыми осложнениями со стороны переднего отрезка являются локальная атрофия радужки, которая развивается в 8,5-36% случаев, периферическое помутнение хрусталика в 6-24%, формирование передних и задних синехий [55; 127; 133]. Осложнения со стороны заднего отрезка редки и представлены окклюзией ретинальных сосудов, кровоизлияниями в стекловидное тело различной степени выраженности, локальной отслойкой сетчатки [55].

Несмотря на высокие показатели эффективности и небольшое число интраокулярных осложнений, метод ТТТ имеет ограниченное применение. Определяющими факторами в данном вопросе являются толщина опухоли и ее локализация. Максимальная высота опухоли, при которой возможно ее эффективное разрушение лазерным излучением, составляет не более 3 мм, при этом ТТТ оптимальна для лечения очагов РБ преимущественно постэкваториальной локализации [30]. Касательно лечения малых очагов (высотой менее 2,5 мм) преэкваториальной локализации (расположенных на средней и крайней периферии глазного дна), по данным зарубежной литературы, основным подходом является КД [55; 148].

1.3.3. Криодеструкция

КД – замораживание опухолевой ткани, что приводит к внутриклеточному образованию кристаллов льда, денатурации белка, изменению рН, с последующим увеличением объема опухолевой клетки, повреждению ее мембран и их разрыву с развитие выраженной экссудативной реакции [48]. В качестве хладагента

используют жидкий азот либо углекислоту, температура крионаконечника в данных условиях составляет $-195,8^{\circ}\text{C}$ и $-87,4^{\circ}\text{C}$ соответственно.

Экспериментальные исследования влияния низких температур на опухолевую ткань начал Lincoff H. в 1960-х гг., в дальнейшем данная методика была подробно описана и применена на большой выборке пациентов ($n=113$) Abramson D.H. (1982), который сообщил об эффективности в 70% случаев [48].

Традиционно КД используется для лечения очагов РБ малого размера, расположенных кпереди от экватора глаза без распространения на зону переднего отрезка и без отсеков в стекловидное тело. Техника КД представляет собой трёхкратное последовательное замораживание-оттаивание, время экспозиции в среднем составляет 60 секунд [7; 17; 42].

По данным Shields C.L. (1989), полной регрессии опухоли методом КД удалось достичь в 79% случаев. При этом рекомендуемые авторами параметры опухолевого очага не должны превышать 1 мм в толщину и 2,5 мм в диаметре, локализация опухоли должна быть ограничена только сетчаткой без сопутствующих отсеков в стекловидном теле [148]. Относительно редкая встречаемость очагов РБ соответствующих заданным параметрам ограничивает широкое применение КД и, по данным Бровкиной А.Ф. (2005), проводится не более чем у 14% пациентов с РБ [5].

Осложнения данного метода немногочисленны и представлены транзиторным отеком век и конъюнктивы, самостоятельно купирующейся локальной отслойкой сетчатки, в единичных случаях самостоятельно рассасывающимися кровоизлияниями в стекловидное тело и возникновением разрывов, либо зон истончения в зоне формирования рубца [57; 63; 148].

1.3.4. Брахитерапия

БТ – метод контактного облучения радиоактивными пластинками, которые подводят к склере в проекции основания опухоли. Идея контактного облучения опухоли была впервые предложена Moore P. и Stallard H. в 1929 году. В то время лечение осуществлялось путем имплантации радоновых стержней

непосредственно в опухоль [108]. Позднее Stallard Н. (1948, 1952) усовершенствовал методику, спроектировав аппликаторы для склеральной фиксации и предложив заменить радон-222 (Rn-222) на радий-226 (Ra-226) и кобальт-60 (Co-60) [154; 155].

За всю историю применения БТ в лечении РБ использовались ОА с изотопами кобальта⁶⁰, иридия¹⁹², палладия¹⁰³, йода¹²⁵, рутения¹⁰⁶ и стронция⁹⁰ [150].

Co-60 использовался только на начальном этапе развития БТ [60; 75]. Отказ от использования данного изотопа был обусловлен его высокими энергетическими характеристиками, что приводило к увеличению дозы облучения тканей и медицинского персонала [76; 116].

Lommatzsch P. (1966) впервые применил ОА с рутением-106 (Ru-106) для проведения БТ у детей с РБ, в свою очередь Sealy R. (1976) впервые использовал изотоп йода-125 (I-125) для лечения интраокулярных опухолей [101; 130]. ОА с данными изотопами получили наиболее широкое распространение ввиду их эффективности и относительной радиационной безопасности [64].

Ведущие офтальмоонкологические центры Северной Америки в настоящее время используют ОА с изотопами йода-125 (I-125) и палладия-103 (Pd-103), по данным Американского общества БТ [150]. Указанные изотопы являются источниками низкоэнергетического гамма-излучения и оказывают меньшее повреждающее воздействие на окружающие ткани по сравнению с изотопами, которые использовались в первой половине 20-го века, такими как Co-60 [126]. Рекомендуемая толщина опухоли при БТ с I-125 и Pd-103 должна составлять не более 8 мм, протяженность – не более 18 мм, рекомендуемая апикулярная доза - 40-50 Гр, склеральная доза варьирует от 100 до 188 Гр, в результате лечения контроль над опухолью удается достичь в 83-96% случаев и сохранить глаз - в 60-82%, рецидив заболевания наблюдается в 13-20%, процент энуклеаций составляет 6-18% [70; 86; 107; 131; 141; 146; 150; 156; 157].

К факторам риска продолженного роста опухоли после БТ с изотопом йода-125, по мнению ряда авторов, относятся наличие витреальных опухолевых отсеков, большой размер опухоли, предшествующая ДЛТ, низкие апикулярные дозы (менее

35 Гр), а также возраст пациента (более 1 года) и мужской пол [70; 102; 131]. При этом было показано, что предшествующая локальная терапия не снижает эффективности отсроченной БТ и не является фактором риска для развития рецидива заболевания [102].

После БТ с йодными ОА наблюдаются следующие интраокулярные осложнения: 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% - рубец радужки, 7% - вторичная глаукома [70; 131; 141]. Достаточно высокий процент постлучевых осложнений объясняется большой энергией и проникающей способностью гамма-излучения изотопа йода-125.

ОА с изотопом Ru-106 используются на территории Европы, Японии и России [150]. В отличие от изотопов йода-125 и палладия-103 Ru-106 является источником бета-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 [116; 126]. Кроме того, рутений-106 является экономически более выгодным, что объясняется более длительным периодом полураспада – около 1 года, в сравнении с йодом-125, период полураспада которого составляет около 1 месяца [45; 150].

Рутениевые ОА рекомендуются для лечения очагов РБ проминенцией не более 5 мм, что обусловлено энергетическими характеристиками данного изотопа [45; 116; 129], и диаметром основания не более 8 ДД (12 мм) [7; 41; 45]. Допустимым является наличие витреальных опухолевых отсеков на высоту не более 2 мм от поверхности опухоли [150].

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 [45; 128; 145]. 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 [113; 128].

Размер ОА определяется индивидуально в каждом конкретном случае. Рекомендуется подбирать ОА таким образом, чтобы рабочая поверхность полностью покрывала основание опухоли. По мнению Abouzeid H. (2008), необходим запас в 1 мм с каждой стороны от края очага [45]. В случае наличия витреальных опухолевых отсевов при расчете оптимальной дозы облучения необходимо делать поправку, добавляя к вершине опухоли минимум 1 мм [25; 45; 129]. Следует отметить, что избыточное покрытие опухолевого очага увеличивает зону хориоретинальной атрофии, повышает лучевую нагрузку, и как следствие увеличивает риск развития постлучевых осложнений. Кроме того, выпускаемый производителями размерный ряд ОА весьма ограничен, в то время как размеры опухоли могут быть самыми разнообразными, что требует оптимизации хирургической техники и разработки нового инструментария.

Методика подшивания ОА является отработанной и общепринятой во всем мире [25; 45; 129; 150]: данная операция у детей проводится под общей анестезией. Выполняют разрез конъюнктивы в квадранте локализации опухоли. На две соседние прямые мышцы накладывают лигатуры. Локализация опухоли осуществляется методом непрямой офтальмоскопии либо трансиллюминации, 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. Удаление ОА осуществляется по истечении рассчитанного заранее времени экспозиции.

Ввиду беспигментного характера РБ существуют определенные сложности в маркировке границ опухоли и, как следствие, необходимость в дополнительных хирургических манипуляциях, например склерокомпрессии, в случае её периферического расположения [45]. Данные факторы могут приводить к некорректному положению ОА и неполному покрытию опухоли, что требует повторного проведения БТ либо подключения других методов локального лечения

(КД, ТТТ) [41]. При этом в литературе имеются единичные упоминания успешного лечения очагов, расположенных на крайней периферии вдоль *ora serrata* [41; 65] и повторного применения метода БТ [41; 45; 129; 146], что в совокупности требует усовершенствования методики подшивания ОА.

Кроме того, вопрос безопасности повторного применения БТ особенно актуален в случае мультифокальной РБ, частота встречаемости которой среди пациентов с бинокулярной РБ, по данным литературы, составляет 67-70% [23; 41]. Данная форма характеризуется наследственным характером поражения и наиболее тяжелым течением – высоким риском рецидивирования, поражением нескольких квадрантов глазного дна, возможностью метакронного поражения парного глаза. Несмотря на преобладание мультифокальной РБ в клинической практике, в литературе отсутствует информация об эффективности лечения с применением метода БТ, что, в свою очередь, требует разработки подходов для лечения данной категории пациентов.

По данным зарубежных литературных источников, рекомендуемые апикальные дозы при использовании Ru-106 находятся в диапазоне от 40 Гр до 88 Гр [45; 113; 128; 129]. Согласно рекомендациям производителя (VEBIG Isotopen und Medizintechnik GmbH, Германия), апикальная доза для рутениевых ОА составляла 50 Гр, но после 1997 года, в связи с высоким риском рецидивирования, была увеличена до 70 Гр [129]. На основании российских клинических рекомендаций по РБ апикальная доза для Ru-106 должна составлять не менее 80-90 Гр [19]. Следует отметить, что при средних апикальных дозах 88-138 Гр эффективность БТ с Ru-106 составляет 87-100%, а процент рецидивов РБ - от 1,9 до 6,7% [24; 41; 128; 129]. В разрез с этими данными, низкая эффективность (33,7-59%), высокий процент рецидивов (26,9%) и проведенных энуклеаций (46,7%) наблюдался в работах Abouzeid H. (2008) и Murakami N. (2012), что, скорее всего, было обусловлено снижением средней апикальной и склеральной дозы до 47,4-51,7 Гр и 153-162,3 Гр, соответственно [45; 113]. Однако стоит заметить, что столь разрозненные сведения и малое число публикаций, не позволяют, по данным литературы, оценить эффективность БТ и требуют научно-обоснованного расчета

оптимальных параметров облучения.

По данным Schueler A. (2006), к факторам риска рецидива РБ после БТ с изотопом рутения-106 относятся предшествующая ДЛТ и наличие витреальных опухолевых отсеков. Похожие выводы были сделаны в исследованиях с изотопом йода-125 [70; 102; 131]. 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 [128].

Эффект после БТ оценивается согласно общепринятым типам регрессии: 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 [44; 69]. Некоторые авторы дополнительно выделяют 0 тип — полная регрессия опухоли без формирования хориоретинального рубца [117; 132]. Успешными исходами считаются I и IV типы регрессии, II и III типы являются факторами риска рецидива РБ ввиду возможного наличия в структуре рубцовой ткани высокодифференцированных опухолевых клеток с низкой митотической активностью, обладающих радиорезистентностью [41; 84; 129; 153]. По данным литературы, после БТ с Ru-106 I тип регрессии наблюдается в 33,6-38% случаев, II — 0,6-9%, III — 11,8-18%, IV — 31-54,0% [44; 129].

На сегодняшний день известно применение изотопа стронция-90 (Sr-90) при проведении БТ РБ, который, однако, не получил широкого распространения в мире и применяется только на территории России [41; 150]. Впервые использование данного изотопа для лечения пациентов с РБ было описано в диссертационной работе Зарубея Г.Д. (1982) [11]. Данный изотоп, как и Ru-106, является источником бета-излучения, однако обладает меньшей проникающей способностью электронов и может облучать опухоли высотой не более 4 мм, что обусловлено различными физическими свойствами данных изотопов [4]. Максимальная энергия β^- излучения, которая выделяется при распаде рутения-106 до родия-106, составляет 3,53 МэВ, при распаде стронция-90 до иттрия-90 данный показатель составляет 2,27 МэВ [150].

Рекомендуемые апикальные дозы для БТ со Sr-90 варьируют в диапазоне от 115-130 Гр до 180-200 Гр [25; 42]. По данным Зарубея Г.Д. (1982), после БТ со Sr-90 полной регрессии опухоли удалось достичь лишь в 11 случаях из 20, что, по мнению автора, объясняется большими размерами опухоли (высота более 5 мм) и недостаточными апикальными дозами, составляющими в среднем 60-80 Гр [11]. По данным двух независимых исследований, проведенных на базе ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» и «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца», средняя апикальная доза для Sr-90 ОА составила 190 Гр и 142,1 Гр, средняя склеральная доза – 757 Гр 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) [24; 41]. Следует отметить, что отдельно эффективность Sr-90 в данных исследованиях не учитывалась и была представлена в обобщенных результатах совместно с Ru-106.

Метод БТ, представляя собой лучевое воздействие на ткани, сопровождается в ряде случаев развитием радиондуцированных осложнений, основным механизмом возникновения которых выступает развитие лучевой васкулопатии, вызванной потерей перицитов и эндотелиальных клеток сосудов, с последующим пропотеванием внутрисосудистых компонентов крови (сыворотки и липидов). Клинически лучевая васкулопатия выражается образованием ватообразных, а затем твердых экссудатов, появлением кровоизлияний, зон ишемии и неоваскуляризации [150].

По данным литературных источников, после БТ с Ru-106 наблюдаются 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%), рубез радужки (2,2%) [15; 41; 45; 113; 129]. В случае использования рутениевых ОА с диаметром рабочей поверхности 8 мм осложнения не наблюдались, что, обусловлено снижением суммарной дозы облучения [128]. После БТ с изотопом стронция-90 описаны единичные осложнения в виде экссудативной отслойки сетчатки, частичного

гемофтальма и лучевой катаракты [11; 41].

Ведущую роль в развитии радиоиндуцированных осложнений, по мнению разных авторов, играют следующие факторы: предшествующая ДЛТ, либо повторная БТ в результате увеличения суммарной дозы облучения, увеличение склеральной дозы облучения более 1200 Гр, локализация опухоли в центральных отделах глазного дна, вблизи ДЗН, а также проведение БТ менее, чем через 2,5 месяца после СИАХТ [24; 41; 79; 113; 129]. Проведение СИАХТ может выступать в качестве дополнительного фактора, оказывающего токсическое влияние на сосудистую стенку, ввиду чего последующее облучение, проведенное в короткие сроки, может приводить с большей долей вероятности к развитию лучевой васкулопатии. Следует отметить, что достоверное влияние данных факторов на риск развития постлучевых осложнений не доказано и требует дополнительного изучения.

Оценка зрительных функций после проведения БТ представлена в единичных исследованиях, что объясняется возрастом пациентов и спецификой заболевания. Так, острота зрения выше 0,05 составляет, по данным разных авторов, 62%-70%, в то время как счет пальцев у лица/движение руки наблюдаются в 29%-30% случаев [70; 146; 152].

Таким образом, БТ занимает важное место в схеме органосохраняющего лечения РБ. Несмотря на многолетнюю историю применения данного метода, остаются не изученными оптимальные параметры и эффективность БТ с изотопами рутения-106 и стронция-90, не определены ведущие факторы риска, варианты и сроки развития постлучевых осложнений. Кроме того, не разработаны варианты проведения БТ, в том числе для лечения пациентов с мультифокальной формой РБ, не изучен вопрос безопасности и возможности облучения с нескольких полей, одновременного использования двух ОА. Также не проведена оценка исходов и функциональных результатов у пациентов с РБ, пролеченных методом БТ. Не определены преимущества и недостатки применения рутениевых и стронциевых ОА, не разработаны показания и противопоказания для БТ РБ. Представляется актуальным дальнейшее развитие метода БТ РБ с повышением его эффективности.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Общая характеристика материала клинических исследований

Исследование проводилось в ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России на базе отделения офтальмоонкологии и радиологии. В исследование включено 146 глаз 136 пациентов с РБ. Работа носила ретроспективно-проспективный характер. Родители пациентов были проинформированы об установленном диагнозе, об особенностях используемого метода лечения, его достоинствах и недостатках, а также о возможных осложнениях. От всех родителей пациентов было получено письменное информированное согласие на обработку персональных данных, диагностическое обследование и лечение.

Из 136 пациентов с РБ мальчиков было 72 (53%), девочек – 64 (47%). Медиана возраста пациентов на момент лечения составила 26 месяцев (от 4 до 109 мес.).

Распределение по стадиям и группам согласно классификации TNM [161] и ABC-классификации РБ [115] было следующим: T1a стадия, группа А – 24 глаза; T1b, группа В – 55; T2a, группа С – 28; T2b, группа D – 39. Процентное распределение глаз по стадиям и группам представлено на рисунке 2.1.

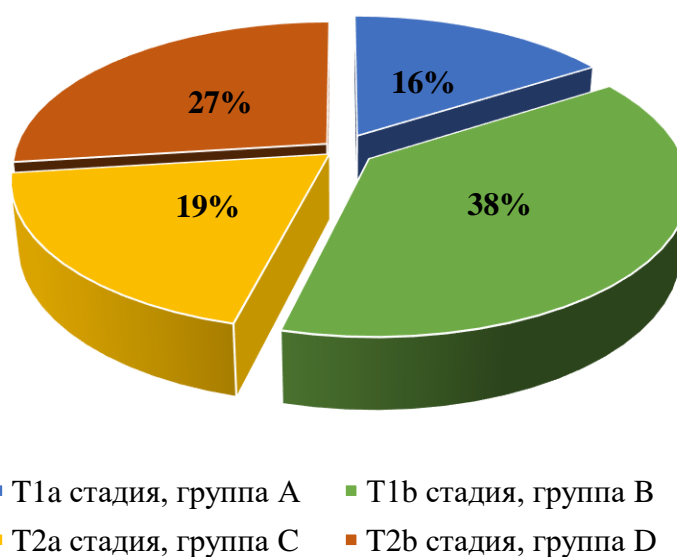


Рисунок 2.1 – Процентное распределение глаз по стадиям и группам

На первом этапе лечения до проведения БТ 85% пациентов (n=116) получали комбинированную СХТ (в объеме от 4 до 12 курсов) и локальную ХТ – СИАХТ (в объеме от 1 до 7 курсов) и ИВХТ (в объеме от 1 до 9 курсов), 8% пациентов (n=11) получали исключительно локальную ХТ и лишь в 7% случаев (n=9) БТ использовалась в качестве самостоятельного метода лечения. ДЛТ предшествовала проведению БТ в 5% случаев (n=7).

Всего методом БТ было пролечено 206 опухолевых очагов. Высота опухолей составляла от 0,7 до 7,5 мм, медиана $2,6 \pm 1,1$ мм; протяженность основания очагов - от 2 до 12 мм, медиана $6 \pm 2,4$ мм.

Для проведения БТ применяли ОА, содержащие изотопы Ru-106+Rh-106 и Sr-90+Y-90. С использованием рутениевых ОА пролечен 91 пациент (96 глаз), стронциевых ОА – 33 пациента (34 глаза), 12 пациентов (16 глаз) пролечено с использованием как рутениевых, так и стронциевых ОА. Медиана срока наблюдения составила 55 месяцев (от 3 до 157 мес.). Системного метастазирования и экстраокулярного распространения опухоли до лечения не выявлено ни у одного пациента.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от используемой технологии БТ:

- Контрольная группа (КГ) составила 30 пациентов (30 глаз – 30 опухолевых очагов), которым БТ проводилась по стандартной технологии;
- Основная группа (ОГ) составила 106 пациентов (116 глаз – 176 опухолевых очагов), которым БТ проводилась по оптимизированной органосохраняющей технологии.

В КГ вошло 30 пациентов (30 глаз) с РБ, из них 12 (40%) девочек и 18 (60%) мальчиков. Медиана возраста пациентов на момент лечения составила 24,5 месяца (от 4 до 62 мес.).

Монокулярная РБ наблюдалась у 6 пациентов, бинокулярная у 24 пациентов, из них метакронное поражение парного глаза было отмечено у 2 пациентов.

Монофокальное поражение наблюдалось в 47% случаев (14 глаз), мультифокальное - в 53% случаев (16 глаз). Единственные глаза были у 11 пациентов (37%).

Распределение по стадиям и группам согласно классификации TNM [161] и ABC-классификации РБ [115] было следующим: T1a стадия, группа А – 6 глаз (20%); T1b, группа В – 13 (44%); T2a, группа С – 7 (23%); T2b, группа D – 4 (13%).

В 80% случаев (24 пациента) БТ предшествовала комбинированная СХТ и локальная ХТ – СИАХТ и ИВХТ. Исключительно локальная ХТ предшествовала проведению БТ в 10% (3 пациента), в качестве самостоятельного метода лечения БТ использовалась также в 10% (3 пациента). ДЛТ в качестве дополнительного метода лечения до БТ была проведена 1 пациенту (1 глаз).

У всех пациентов необходимость в проведении БТ была вызвана наличием интраокулярных очагов РБ с офтальмоскопическими признаками активности. В 60% случаев (18 очагов) поводом к проведению БТ являлись остаточные активные опухолевые очаги после завершения химиотерапевтического лечения, в 23% случаев (7 очагов) - рецидив или продолженный рост опухоли после неэффективности ТТТ и КД, в 17% случаев (5 очагов) - рецидив опухоли в ранее интактной зоне сетчатки.

Для проведения БТ по стандартной технологии применяли ОА, содержащие изотопы Ru-106+Rh-106 и Sr-90+Y-90. С использованием рутениевых ОА было пролечено 25 пациентов (25 глаз – 25 опухолевых очагов), стронциевых ОА – 5 пациентов (5 глаз – 5 опухолевых очагов). Основные характеристики опухолевых очагов, виды ОА и дозы облучения представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1. – Основные характеристики контрольной группы

Критерий	Контрольная группа (n=30)
Высота опухоли, мм ($Me \pm \delta$)	
Ru-106+Rh-106	2,9±1,4
Sr-90+Y-90	2,2±0,5

Протяженность опухоли, мм (Me±δ)	
Ru-106+Rh-106	5,5±2,4
Sr-90+Y-90	4,0±1,7
Локализация опухоли, n (%)	-
Верхний квадрант	8 (27%)
Наружный квадрант	9 (30%)
Внутренний квадрант	2 (6%)
Нижний квадрант	11 (37%)
Центральная зона, n (%)	14 (46%)
• макулярная зона (МЗ)	4 (13%)
• парамакулярная зона	4 (13%)
• юкстапапиллярная зона (ЮП)	6 (20%)
Средняя периферия, n (%)	10 (34%)
Крайняя периферия, n (%)	6 (20%)
Ru-106+Rh-106	
Медиана апикальной дозы, Гр (диапазон)	75 (44-105)
Медиана склеральной дозы, Гр (диапазон)	292 (114-764)
Sr-90+Y-90	
Медиана апикальной дозы, Гр (диапазон)	168 (138-187)
Медиана склеральной дозы, Гр (диапазон)	744 (670-936)
Срок наблюдения, мес. (Me±δ)	64±33

В ОГ вошло 106 пациентов (116 глаз) с РБ, из них мальчиков было 54 (51%), девочек – 52 (49%). Медиана возраста пациентов на момент лечения составила 26 месяцев (от 4 до 109 мес.).

Монокулярная РБ наблюдалась у 29 (27%) пациентов, бинокулярная у 77

(73%) пациентов, из них метакронное поражение парного глаза было отмечено у 3 пациентов. Монофокальное поражение наблюдалось в 31% случаев (36 глаз), мультифокальное - в 69% случаев (80 глаз). Единственные глаза были у 28 пациентов (24%).

Распределение по стадиям и группам согласно классификации TNM [161] и ABC-классификации РБ [115] было следующим: T1a стадия, группа А – 18 глаз; T1b, группа В – 42; T2a, группа С – 20; T2b, группа D – 36. Процентное распределение глаз по стадиям и группам представлено на рисунке 2.2.

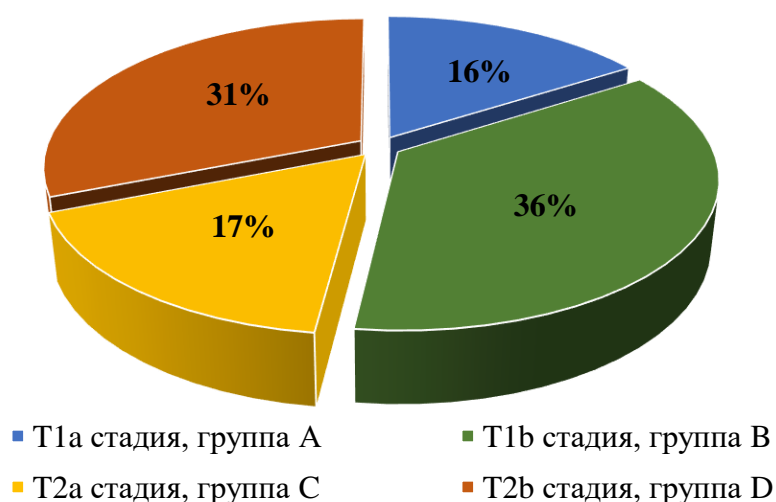


Рисунок 2.2 – Процентное распределение глаз по стадиям и группам

В 87% случаев (92 пациента) БТ предшествовала комбинированная СХТ (в объеме от 4 до 12 курсов) и локальная ХТ – СИАХТ (в объеме от 1 до 7 курсов) и ИВХТ (в объеме от 1 до 9 курсов). Исключительно локальная ХТ предшествовала проведению БТ в 7,5% случаев (8 пациентов) и лишь в 5,5% случаях (6 пациентов) БТ использовалась в качестве самостоятельного метода лечения. ДЛТ была проведена до БТ в 5,5% случаев (6 пациентов - 6 глаз).

Необходимость в проведении БТ была вызвана наличием интраокулярных очагов РБ с офтальмоскопическими признаками активности. В 40% случаев (70 очагов) БТ проводилась на остаточные активные опухолевые очаги после завершения химиотерапевтического лечения, в 37,5% случаев (66 очагов) БТ проводилась в связи с рецидивом или продолженным ростом опухоли после

неэффективности ТТТ и КД, в 22,5% случаев (40 очагов) – в связи с рецидивом опухоли в ранее интактной зоне сетчатки.

Всего методом БТ было пролечено 176 опухолевых очагов. Очаги РБ локализовались от крайней периферии до центральных отделов глазного дна с преобладанием в нижнем квадранте – 80 очагов (45%). В верхнем квадранте локализовалось 52 очага (30%), в наружном – 36 (20%), во внутреннем – 8 (5%) (рисунок 2.3).

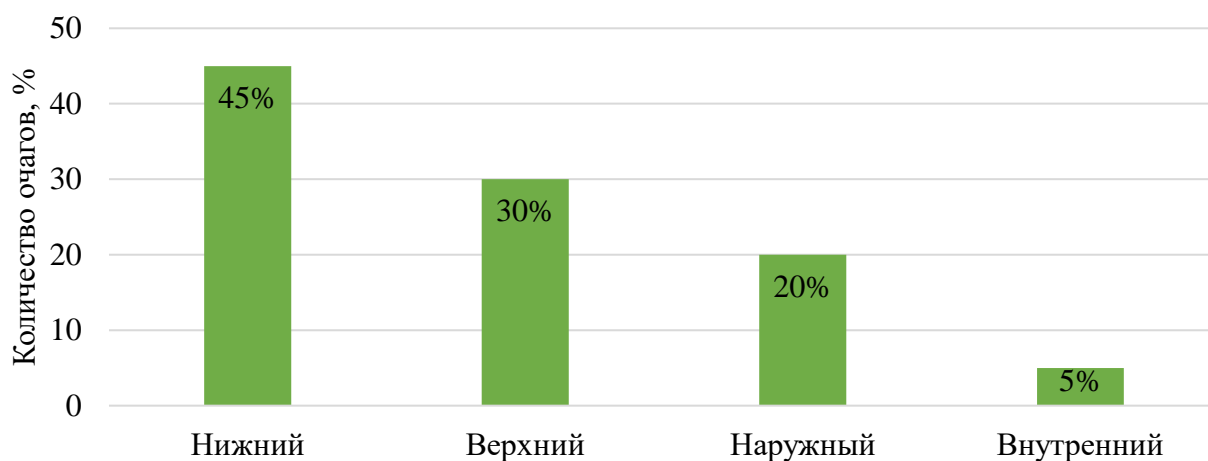


Рисунок 2.3 – Процентное распределение очагов по квадрантам глазного дна

В 73% случаев опухолевые очаги имели периферическую локализацию: средняя периферия – 32% (56 очагов), крайняя периферия – 41% (72 очага) и в 27% случаев (48 очагов) центральную локализацию. При этом в 7% случаев (13 очагов) опухоль имела макулярную локализацию, когда край очага достигал фовеа либо вовлекал ее в процесс полностью; в 8% случаев (14 очагов) - парамакулярно, что характеризовалось расположением края опухоли на расстоянии не более чем в 3 мм от фовеа без ее захвата; и в 12% случаев (21 очагов) опухоль находилась юстапапиллярно (ЮП), когда край РБ прилежал к ДЗН с различной площадью соприкосновения по его периметру (рисунок 2.4).

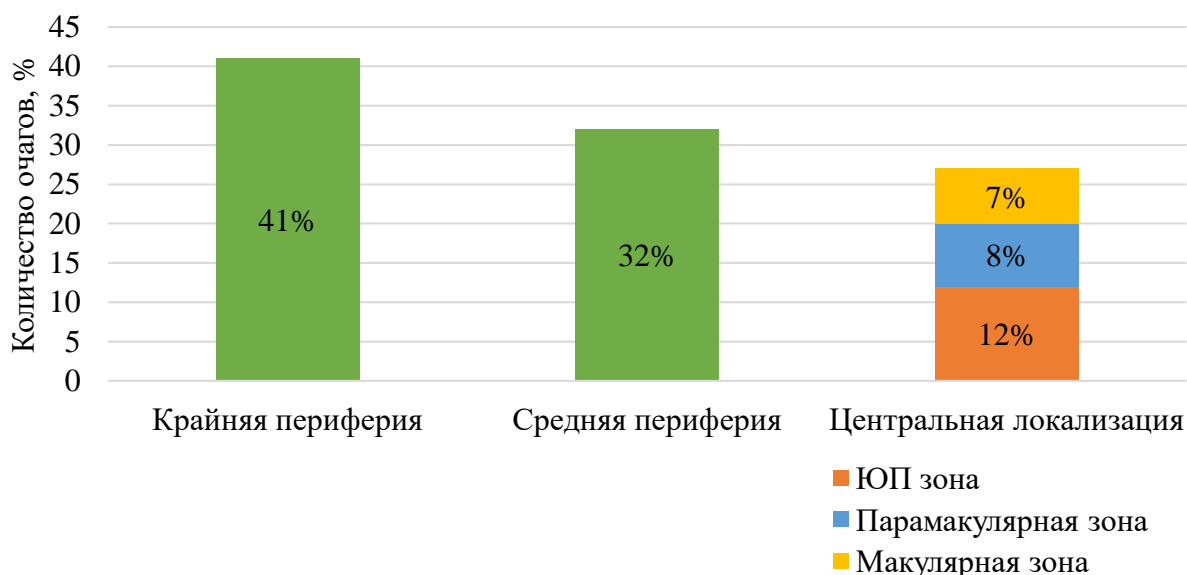


Рисунок 2.4 – Процентное распределение очагов по отделам глазного дна

Для проведения БТ применяли ОА, содержащие изотопы Ru-106+Rh-106 и Sr-90+Y-90. Геометрические размеры, в частности диаметр активной зоны используемых ОА с рутением составил от 9 до 16 мм, ОА со стронцием – 9 мм. С использованием рутениевых ОА пролечено 66 пациентов (71 глаз), стронциевых ОА – 28 пациентов (29 глаз), 12 пациентов (16 глаз) пролечено с использованием как рутениевых, так и стронциевых ОА. Медиана срока наблюдения составила 48 месяцев (от 3 до 107 мес.).

Размер и вид ОА подбирались индивидуально в каждом конкретном случае в соответствии с энергетическими характеристиками используемых изотопов (таблица 2.2). Параметры очагов при БТ с рутениевыми ОА были следующими: медиана высоты – 2,9 мм (от 0,8 мм до 7,0 мм), медиана протяженности основания очага – 7,0 мм (от 2,0 мм до 12,0 мм). Подобные параметры для БТ со стронциевыми ОА составили 1,9 мм (от 0,7 мм до 3,0 мм) и 4,8 мм (от 2,5 мм до 8,9 мм) соответственно.

Следует отметить, что дозы β -облучения для рутениевых и стронциевых ОА подбирались эмпирически ввиду отсутствия рассчитанных параметров относительной биологической эффективности данных изотопов [120; 150]. Медиана поглощенной дозы β -облучения при БТ с рутениевыми ОА составила 90 Гр (от 70 Гр до 137 Гр) на вершину опухоли и 330 Гр (от 116 Гр до 1000 Гр) на

склеру, при БТ со стронциевыми ОА данные показатели составили 172 Гр (от 126 Гр до 236 Гр) на вершину очага и 710 Гр (от 288 Гр до 1123 Гр) на склеру.

Таблица 2.2 – Соотношение вида ОА с параметрами очага и дозами облучения

Вид ОА/ Облученные очаги (n)	Медиана высоты очага, мм (Me±δ)	Медиана протяженности очага, мм (Me±δ)	Медиана апикальной дозы, Гр (диапазон)	Медиана склеральной дозы, Гр (диапазон)
Ru-106+Rh-106 (n=123)	2,9 ± 1,1	7,0 ± 2,5	90 (70-137)	330 (116-1000)
Sr-90+Y-90 (n=53)	1,9 ± 0,5	4,8 ± 1,6	172 (126-236)	710 (288-1123)

Важной частью работы стало проведение сравнительного анализа эффективности БТ с изотопами Ru-106 и Sr-90, а также оценка эффективности многопольной БТ в случае мультифокального поражения. Для выполнения данного анализа из основной группы (n=106) были сформированы две статистически однородные подгруппы пациентов, пролеченные с использованием рутениевых (n=38) и стронциевых (n=29) ОА, а также с однопольным (n=60) и многопольным (n=78) применением метода БТ.

Многопольное облучение было проведено 42 пациентам (46 глаз – 106 очагов) с мультифокальной формой РБ. Облучение проводилось в следующих вариантах: с двух полей – 36 глаз, с трех полей – 8 глаз, с четырех полей – 1 глаз, с пяти полей – 1 глаз. БТ с одновременной фиксацией двух ОА в разных отделах была проведена 6 пациентам (6 глаз), БТ с последовательным перемещением ОА в смежную или контралатеральную зону – 15 пациентам (15 глаз).

В группу многопольной БТ вошло 22 мальчика (52%) и 20 девочек (48%). Медиана возраста на момент лечения составила 26,8 месяцев (от 6 до 67 мес.). Бинокулярная форма РБ наблюдалась у 34 пациентов, монокулярная – у 8. Единственные глаза были у 10 пациентов.

Распределение глаз по стадиям и группам было следующим: 1а, группа А – 6; 1b, группа В – 15; 2а, группа С – 8; 2b, группа D – 17.

Для проведения многопольной БТ применяли ОА, содержащие изотопы Ru-

106+Rh-106 и Sr-90+Y-90. С использованием рутениевых ОА пролечено 27 пациентов (29 глаз), стронциевых ОА – 6 пациентов (6 глаз), 9 пациентов (11 глаз) пролечено с использованием как рутениевых, так и стронциевых ОА.

Медиана поглощенной дозы β -облучения при БТ с рутениевыми ОА составила 90 Гр (от 66 до 137 Гр) на вершину опухоли и 340 Гр (от 116 до 1000 Гр) на склеру, при БТ со стронциевыми ОА данные показатели составили 174 Гр (от 129 до 236 Гр) на вершину очага и 680 Гр (от 386 до 1123 Гр) на склеру.

Медиана высоты очага при БТ с рутениевыми ОА составила 2,9 мм (от 0,8 до 7 мм), медиана протяженности основания очага – 6,5 мм (от 2,5 до 12,3 мм). Подобные параметры для БТ со стронциевыми ОА составили 1,8 мм (от 0,7 до 2,9 мм) и 4,8 мм (от 2,5 до 8,9 мм) соответственно. Очаги РБ в 75,5% (80 очагов) имели периферическую локализацию и лишь в 24,5% (26 очагов) центральную.

Более подробно данные подгруппы описаны в разделах «сравнительный анализ результатов БТ РБ с изотопами Ru-106 и Sr-90» и «сравнительный анализ результатов многопольной БТ у пациентов с мультифокальной формой РБ».

2.2. Методы обследования пациентов

Все пациенты до и после лечения проходили как общеклиническое и онкологическое, так и офтальмологическое обследование, которое включало определение клинической рефракции глаза с помощью портативного авторефрактометра-кератометра RetinomaxK-Plus («Righton», Япония) и остроты зрения, которая для пациентов младше 3 лет определялась ориентировочным методом по фиксации взгляда и слежению за предметом, а для детей старше 3 лет - по таблице опто типов Орловой.

В обязательный перечень обследований входил осмотр переднего отрезка глаза, офтальмоскопия с широким зрачком в условиях медикаментозного сна с помощью налобного бинокулярного безрефлексного офтальмоскопа («Torsop», Япония) и бесконтактных асферических линз +20,0 и +28,0 диоптрий («Ocular Maxlight Triple Two Panfundus», США), а также осмотр с последующим фотодокументированием снимков глазного дна на педиатрической

широкоугольной ретинальной камере «RetCam III» («Clarity Medical Systems», США).

С целью визуализации внутренних структур глаза и определения точных параметров очагов РБ применяли ультразвуковое двухмерное сканирование на аппарате «Ultrascan Imaging System» фирмы «Alcon» (США).

Контроль за состоянием пролеченных очагов РБ осуществляли через 1,5-2 месяца после проведения БТ, при достижении клинически полной регрессии опухоли – каждые 3 месяца в течение первого года, затем каждые 6 месяцев на протяжении последующих 2-х лет, после – 1 раз в год.

2.3. Оборудование и инструментарий для проведения брахитерапии

Для проведения БТ применяли ОА, содержащие изотопы Ru-106+Rh-106 (производства ГНЦ РФ ФЭИ, г. Обнинск, Россия; и Eckert & Ziegler GmbH, Германия) и Sr-90+Y-90 (производства ГНЦ ИБФ, г. Москва, Россия).

Все хирургические вмешательства выполняли под контролем операционного микроскопа HS Hi-R 700 XY SN-1208 фирмы «Haag-Streit Surgical» (Германия), отличительной особенностью которого являлось наличие трех степеней свободы, обеспечивающих возможность изменения положения оптического блока операционного микроскопа и визуализацию внутриглазных структур под различным углом. Для оптимальной визуализации деталей витреальной полости и структур глазного дна использовали контактные скошенные силиконовые линзы. Для определения центра проекции опухолевого очага на склере использовали офтальмологический оптоволоконный световод калибром 23G, изогнутый по кривизне ОА.

2.4. Стандартная технология брахитерапии интраокулярной ретинобластомы

Стандартная технология БТ включает 2 хирургических этапа: подшивание и снятие ОА. Данная операция у детей проводится под общей анестезией. Далее

выполняется обработка операционного поля (кожи век и окологлазничной области) антисептиком для наружного применения (0,5% спиртовой раствор хлоргексидина биглюконата) с последующей инстилляцией 0,05% раствора пиклоксидина дигидрохлорида. Далее осуществляется разрез конъюнктивы в квадранте локализации опухоли в 6 мм от лимба, слизистую оболочку отсепаровывают кзади. Для стабилизации положения глазного яблока на соседние прямые глазодвигательные накладываются уздечные швы-держалки (шелк 5-0). Локализация опухоли осуществляется методом непрямой офтальмоскопии с помощью налобного бинокулярного офтальмоскопа и бесконтактных асферических линз. Далее проводится маркировка границ опухоли на склере. После этого ОА фиксируется к склере над проекцией опухоли двумя швами, проведенными через его кольца. При необходимости глазные мышцы пересекаются и сшиваются поверх ОА. Центрирование ОА осуществляется путем трансиллюминации либо диафаноскопии. На завершающем этапе удаляются швы-держалки и операционная рана закрывается с помощью непрерывного обвивного шва (викрил 8-0). Снятие ОА осуществляется по истечении рассчитанного заранее времени экспозиции. Операция снятия ОА также проводится под общей анестезией, удаляется конъюнктивальный шов, далее визуализируется ОА, удаляются фиксационные швы и снимается ОА. Завершающим этапом накладывался непрерывный обвивной шов на конъюнктиву (викрил 8-0).

2.5. Методы статистического анализа результатов исследования

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерных программ MedCalc 19.5.3 («MedCalc Software Ltd», Бельгия) и Microsoft Office Excel 2019 («Microsoft», США). Рассчитывали медиану – Me , стандартное отклонение – σ . Данные полученных результатов представлены в виде $Me \pm \sigma$. Учитывая распределение данных, отличное от нормального, для проверки достоверности различий между средними рангами двух выборок использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков между группами использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера.

Для расчета оптимальных параметров облучения, определения критериев риска развития постлучевых осложнений и критериев риска продолженного роста опухоли использовали ROC-анализ, при котором анализировали площадь под кривой, оценивающей качество модели. Чем выше площадь под ROC-кривой, тем лучше качество модели: 0,9-1,0 – отличное качество; 0,8-0,9 – очень хорошее; 0,7-0,8 – хорошее; 0,6-0,7 – среднее; 0,5-0,6 – неудовлетворительное. Для определения уровня локального контроля над опухолью, общей выживаемости пациентов, оценки сохранности глаз по группам, выявления факторов риска развития радиоиндуцированных осложнений использовали метод Каплана-Мейера, метод пропорциональной регрессии рисков Кокса. Для проведения корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически достоверными считали различия, при которых уровень значимости (p) $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ БРАХИТЕРАПИИ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ РЕТИНОБЛАСТОМЫ ПО СТАНДАРТНОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Целью данной главы было на основании ретроспективного исследования пациентов с интраокулярной РБ, пролеченных методом БТ по стандартной технологии, определить эффективность проведенного лечения и установить потребность в ее оптимизации.

Для решения данной цели необходимо было проанализировать контрольную группу пациентов с РБ, пролеченных по стандартной технологии, оценить уровень локального контроля над опухолью, определить постлучевые осложнения и их исходы.

3.1. Результаты брахитерапии по стандартной технологии

Результаты БТ оценивались согласно общепринятым типам регрессии РБ [69]: I тип – полная регрессия опухоли с формированием кальцината, II тип – частичная регрессия опухоли без кальцината, III тип – частичная регрессия с формированием кальцината в толще опухоли, IV тип – полная регрессия опухоли с формированием плоского хориоретинального рубца.

Варианты ответа РБ на проводимое лечение представлены в таблице 3.1.

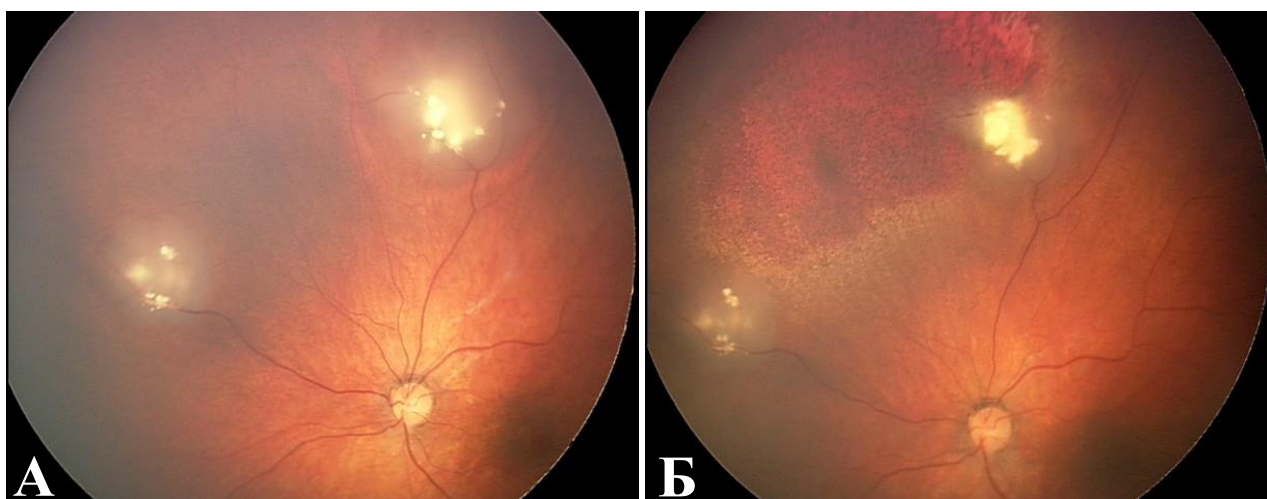
Таблица 3.1 – Варианты ответа опухоли на БТ

Полный локальный контроль	Достижение полной или частичной регрессии опухоли со стабилизацией процесса без потребности в дополнительном локальном лечении.
Неполный локальный контроль	Достижение частичной регрессии опухоли с потребностью в дополнительном локальном лечении.
Рецидив опухоли	Достижение полной регрессии опухоли с ее последующим повторным ростом в той же зоне.
Продолженный рост	Отсутствие локального контроля над опухолью с ее

	прогрессией в виде увеличения ее размеров и появления новых опухолевых очагов.
--	--

После проведения БТ по стандартной технологии полная регрессия опухоли была достигнута в 10% случаев (n=3), что соответствовало IV типу.

Частичная регрессия опухоли была достигнута в 70% случаев (n=21), что соответствовало II (n=13) и III (n=8) типам. При этом стабилизация процесса наблюдалась в 17% случаев (n=5). В 53% случаев (n=16) наблюдался неполный локальный контроль над опухолью, что потребовало проведения в сроки от 2 до 8 месяцев (медиана – 4 мес.) от момента БТ дополнительного локального лечения: повторной БТ (n=5), КД (n=1) и ГТТ (n=10). При этом дополнительное локальное лечение выполнялось в 20% случаев (n=6) по причине наличия офтальмоскопических признаков высокой дифференцировки опухоли, обладающей радиорезистентностью – малая доля кальцификации относительно общего объема опухоли, присутствие «кистоидных» полостей в толще очага, более выраженная прозрачность ткани, и в 33% (n=10) по причине некорректного положения ОА (рисунок 3.1).



А – картина глазного дна до БТ

Б – частичная регрессия опухоли после БТ

Рисунок 3.1 – Картина глазного дна при некорректном положении ОА

Методом Каплана-Мейера было показано, что некорректное положение ОА статистически достоверно ($p < 0,0001$) влияет на риск возникновения неполного локального контроля над опухолью (рисунок 3.2).

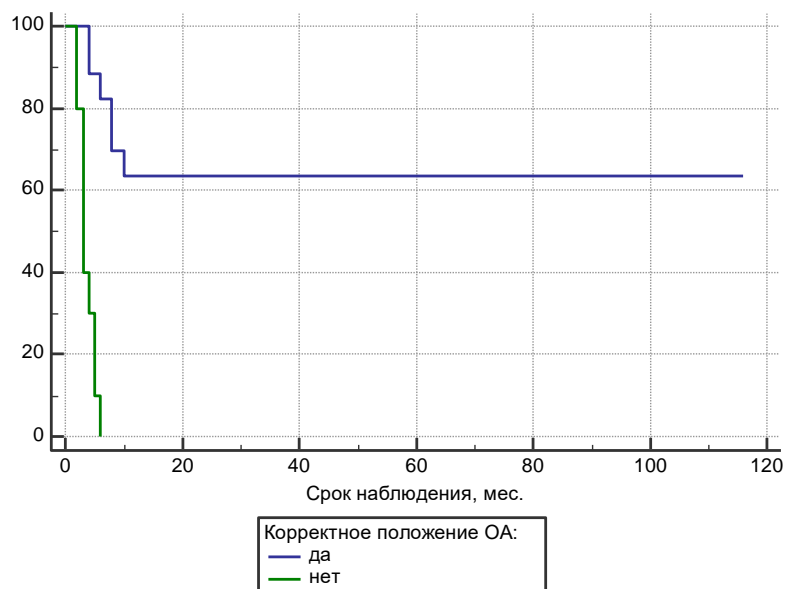


Рисунок 3.2 – Связь некорректного положения ОА с риском неполного локального контроля

В результате проведения дополнительного лечения во всех случаях удалось достичь клинически полной регрессии опухоли: I (n=4) и IV (n=12) типы. Медиана срока наступления регрессии составила 6,5 месяцев (от 1 до 16 мес.). Распределение очагов по типам регрессии с учетом повторных воздействий представлено на рисунке 3.3.

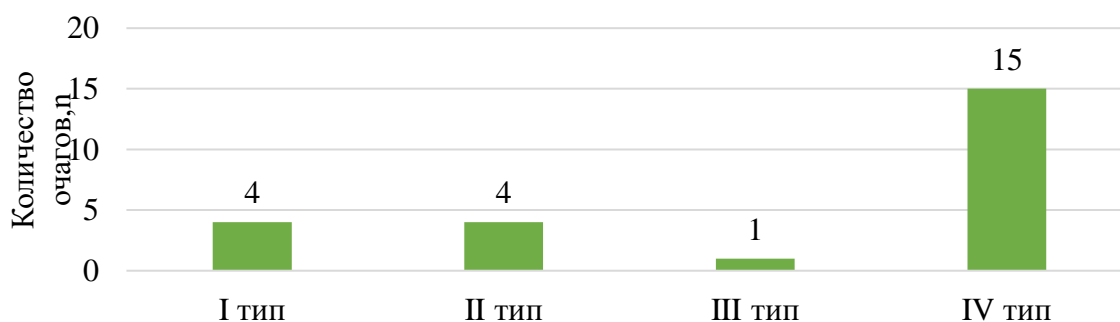


Рисунок 3.3 – Распределение очагов по типам регрессии после БТ по стандартной технологии

Продолженный рост опухоли был зарегистрирован в 20% случаев (n=6), что потребовало повторного проведения БТ (n=3) и удаления глазного яблока в связи с прогрессией опухоли (n=3). Следует отметить, что продолженный рост был связан в большинстве случаев (n=5) с применением рутениевых ОА.

При помощи ROC-анализа был найден индекс Юдена для продолженного роста опухоли при учете дозных нагрузок на вершину опухолевого очага с применением рутениевых ОА, который составил <58 Гр (площадь под кривой 0,892, чувствительность 95%, специфичность 83,3%, $p < 0,001$) (рисунок 3.4).

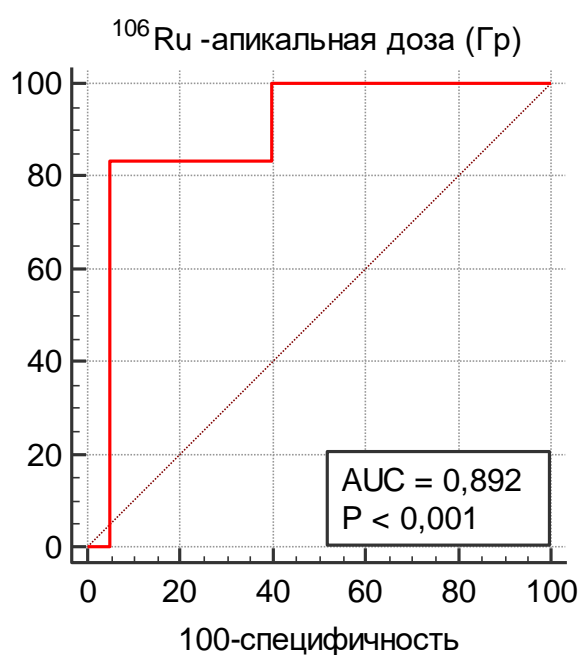


Рисунок 3.4 – ROC-кривая продолженного роста опухоли для апикальной дозы Ru-106

Методом Каплана-Мейера было показано, что апикальная доза для рутениевого ОА, составляющая <58 Гр статистически достоверно ($p < 0,0001$) влияет на риск продолженного роста опухоли (рисунок 3.5).

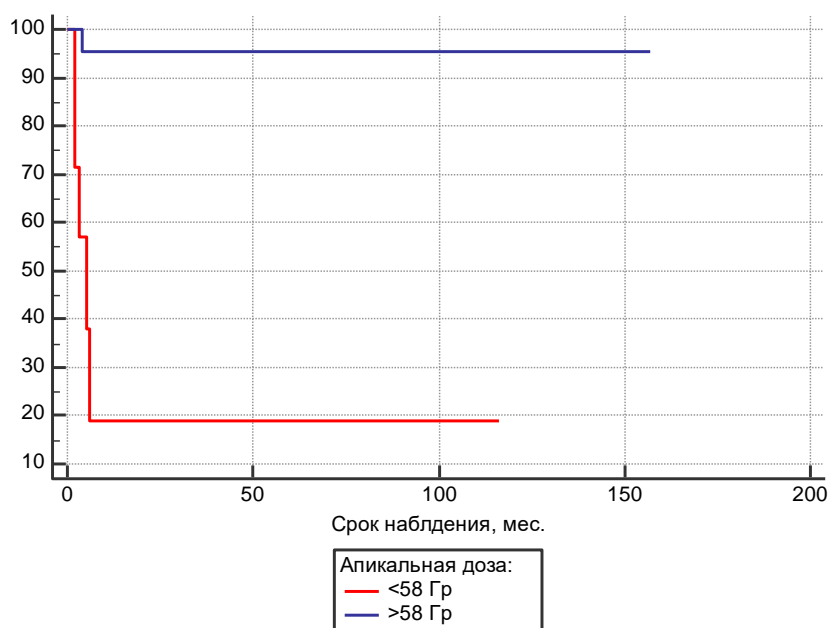


Рисунок 3.5 – Связь апикальной дозы Ru-106 с риском продолженного роста опухоли

Дополнительно методом Каплана-Мейера оценивалась бессобытийная выживаемость, которая при сроке наблюдения 5 лет составила 79% (рисунок 3.6).

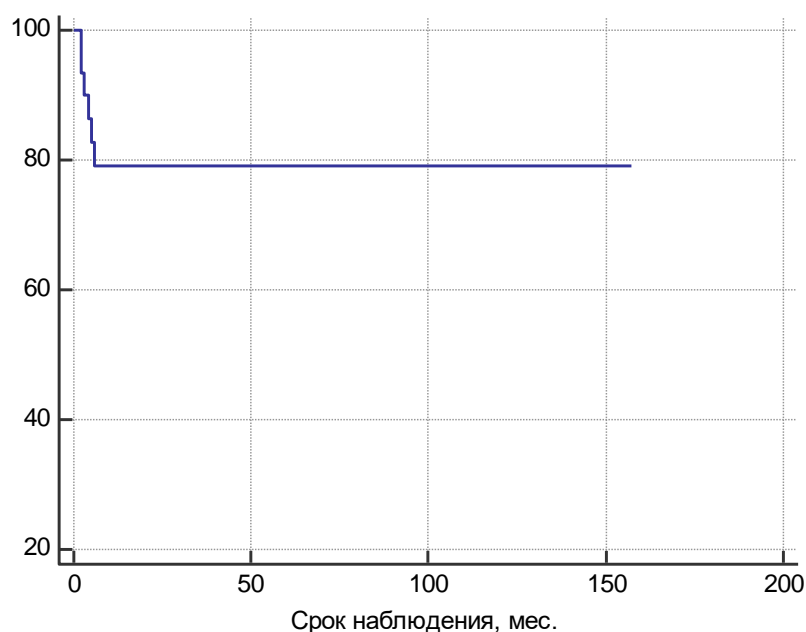


Рисунок 3.6 – Бессобытийная выживаемость после БТ по стандартной технологии

Полный локальный контроль над опухолью после проведения БТ по стандартной технологии был достигнут в 27% случаев, неполный локальный

контроль в 53%, продолженный рост опухоли был зарегистрирован в 20% (рисунок 3.7).

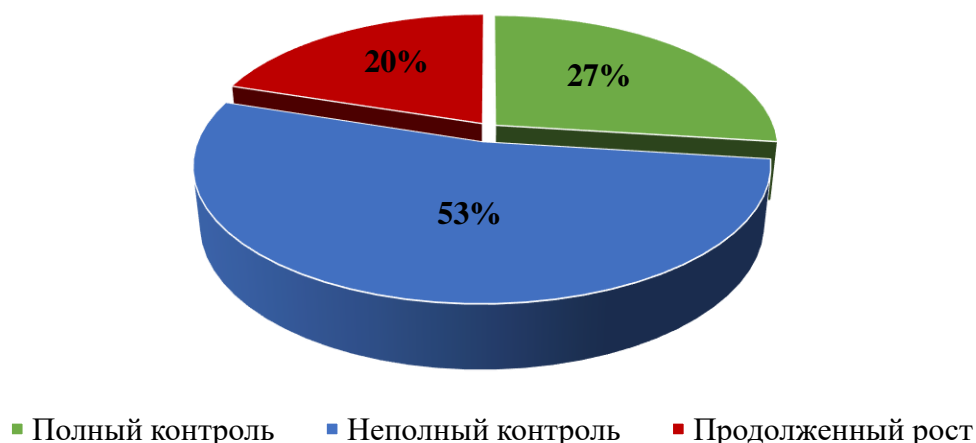


Рисунок 3.7 – Локальный контроль над опухолью после БТ по стандартной технологии

После проведения БТ по стандартной технологии в 40% случаев (12 глаз) наблюдались интраокулярные осложнения, которые были представлены различными комбинациями (т.е. в одном глазу могли одновременно наблюдаться несколько осложнений). Каждый вид постлучевого осложнения рассмотрен отдельно в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Постлучевые осложнения в контрольной группе

Вид осложнения	Количество глаз, n (%)
Непролиферативная ретинопатия	4 (13%)
Пролиферативная ретинопатия	3 (10%)
Оптическая нейропатия (папиллопатия)	9 (30%)
Экссудативная отслойка сетчатки	2 (7%)
Частичный гемофтальм	5 (17%)
Тотальный гемофтальм	2 (7%)
Лучевая катаракта	1 (3%)

Медиана срока возникновения постлучевых осложнений после проведения лечения составила 5 месяцев (от 3 до 13 мес.).

В 58% случаев (n=7) постлучевые осложнения были купированы посредством консервативной терапии (n=3) и ретробульбарной инфузионной терапии (n=4). В 25% (n=3) на фоне развития интраокулярных осложнений после проведения БТ наблюдалась прогрессия опухоли, в связи с чем была выполнена энуклеация. В 17% случаев (n=2) через 6 и 23 месяца выполнена энуклеация по поводу субатрофии глазного яблока.

В общей сложности энуклеация была проведена в 17% случаев (n=5). Единственные глаза были сохранены в 91% случаев (10 из 11 пациентов). Медиана срока наблюдения составила 64 месяца (от 22 до 157 мес.).

Также оценивалась сохранность глаз по группам, которая статистически достоверно различалась ($p=0,043$). Так, трехлетняя и пятилетняя органосохранность в группе А (n=6) составила 100%, в группе В (n=13) – 93%, в группе С (n=7) – 82%, в группе D (n=4) – 60% (рисунок 3.8).

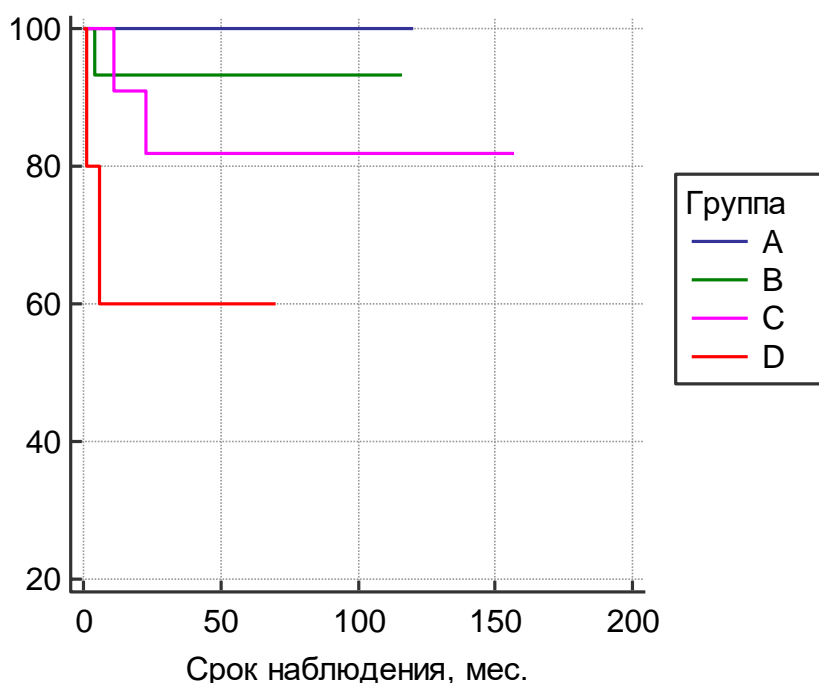


Рисунок 3.8 – Сохранность глаз по группам у пациентов с РБ, пролеченных по стандартной технологии

Дополнительно методом Каплана-Мейера оценивалась общая выживаемость пациентов с РБ, которая при сроке наблюдения 5 лет составила 100% (рисунок 3.9).

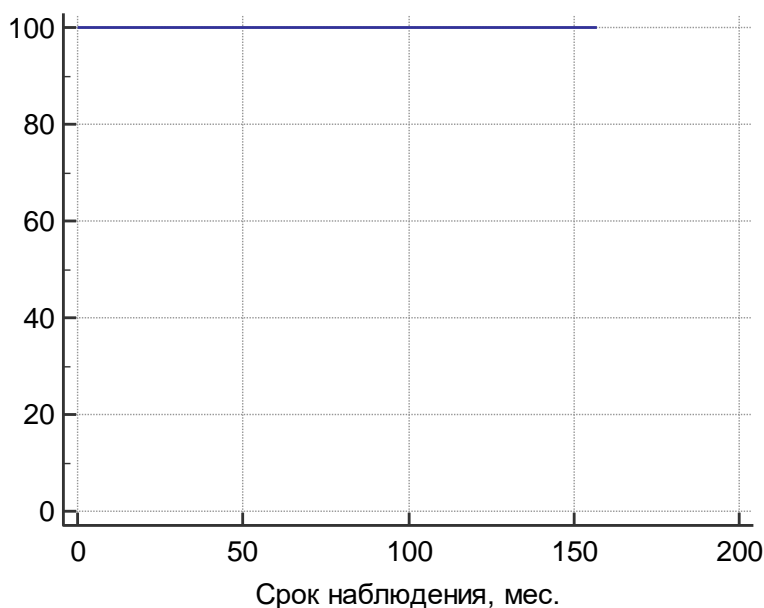


Рисунок 3.9 – Общая выживаемость пациентов с РБ в КГ

Таким образом, на основании ретроспективного исследования пациентов с РБ, пролеченных по стандартной технологии, полный локальный контроль над опухолью был достигнут в 27% случаев, неполный локальный контроль в 53%, продолженный рост опухоли был зарегистрирован в 20%. Радиониндуцированные осложнения были зарегистрированы в 40% случаев, органосохраняющая эффективность проведенного лечения составила 83%. Определен высокий процент неполного локального контроля (53%), который был достоверно обусловлен некорректным положением ОА, что, в свою очередь, требует оптимизации технологии БТ интраокулярной РБ. Кроме того, в 20% случаев выявлен продолженный рост опухоли, который был достоверно обусловлен низкими апикальными дозами для Ru-106, составляющими <58 Гр и требующими корректировки. Общая выживаемость пациентов с РБ в контрольной группе при сроке наблюдения 5 лет составила 100%, бессобытийная выживаемость – 79%. Органосохранность при сроке наблюдения 5 лет составила 100% в группе А, 93% в группе В, 82% в группе С, 60% в группе D.

ГЛАВА 4. ОПТИМИЗАЦИЯ ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕЙ ТЕХНОЛОГИИ БРАХИТЕРАПИИ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ РЕТИНОБЛАСТОМЫ

Целью данной главы была оптимизация органосохраняющей технологии БТ у пациентов с интраокулярной РБ.

Для достижения данной цели необходимо было решить следующие задачи: разработать хирургический этап оптимизированной органосохраняющей технологии БТ интраокулярной РБ и варианты проведения БТ с рутениевыми и стронциевыми ОА по оптимизированной органосохраняющей технологии, в том числе для лечения пациентов с мультифокальной формой РБ как наиболее тяжелого варианта течения заболевания.

4.1. Разработка хирургического этапа

Хирургический этап органосохраняющей технологии БТ интраокулярной РБ разрабатывали по следующим направлениям: оптимизация хирургической техники и инструментария, ведение пациентов после БТ РБ, включающее особенности послеоперационного периода.

4.1.1. Оптимизация хирургической техники и инструментария

Успешный исход БТ во многом зависит как от точного подсчета и выбора оптимальных доз облучения, получаемых опухолью, так и от хирургической техники подшивания ОА. К одному из значимых аспектов в учете последнего фактора относится прогнозируемое снижение числа постлучевых осложнений, что напрямую коррелирует с площадью облучения опухолевого очага и окружающих его тканей.

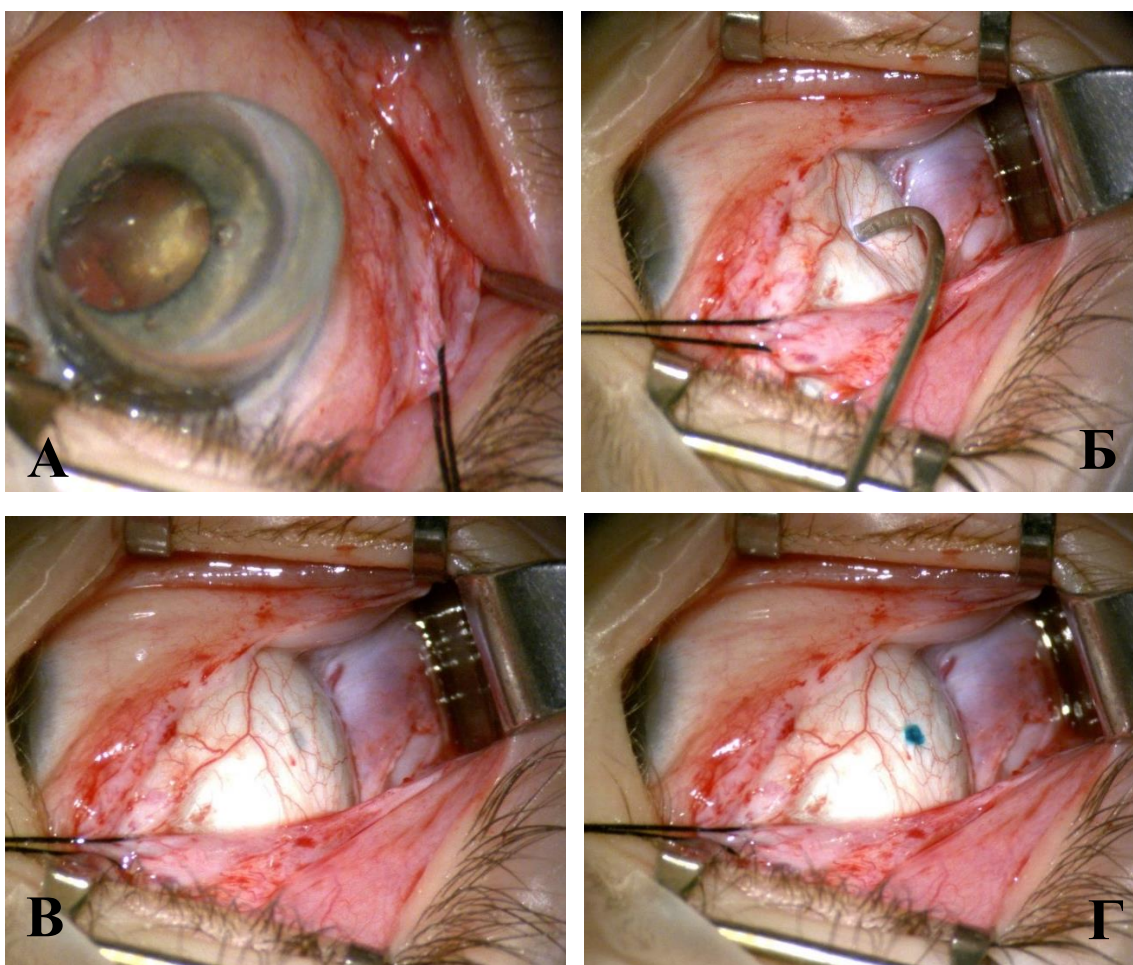
Несмотря на многолетнюю историю применения технологии БТ и отработанную методику операции подшивания ОА при внутриглазных опухолях, основным этапом которой является определение тени границ опухоли на склере путем трансиллюминации, существуют сложности в точной локализации ОА у пациентов с РБ. Последнее обусловлено беспигментным характером опухоли, не

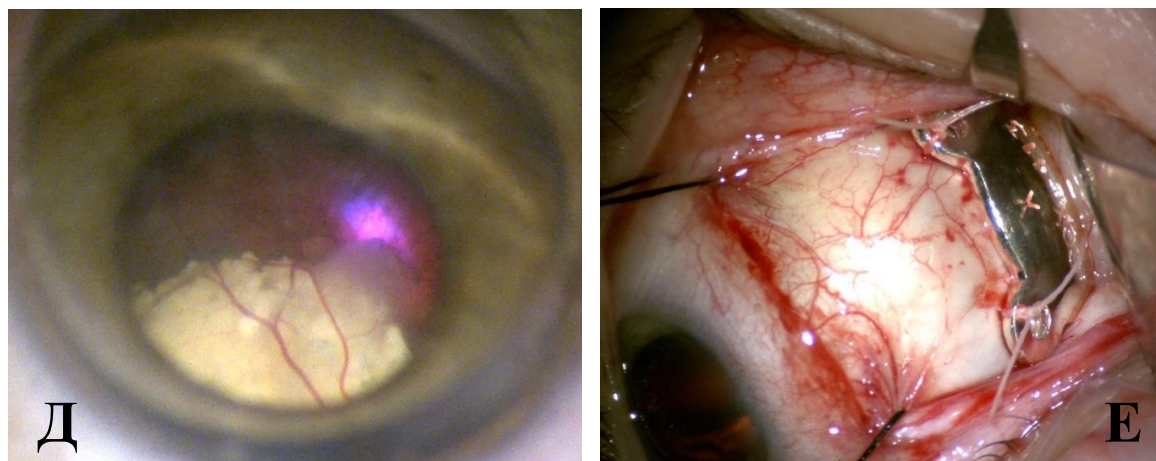
образующей тень на склере, что затрудняет маркировку ее границ и, как следствие, ограничивает использование трансиллюминации. Особые трудности возникают при малых размерах опухолевого очага и расположении в заднем полюсе глаза.

Для точной локализации ОА при отсутствии возможности определить тень на поверхности склеры ввиду наличия беспигментного новообразования был предложен способ определения положения ОА при БТ новообразований глазного дна (патент РФ № 2734137 от 13.10.2020г.), который осуществлялся следующим образом (рисунок 4.1): с целью детальной визуализации структур глазного дна достигали максимально возможного расширения зрачка путем трехкратного закапывания в конъюнктивальную полость препарата ирифрин (альфа-адреномиметик, фенилэфрин 2,5%) за 30-40 минут до проведения БТ. Обработку операционного поля (кожи век и окологлазничной области) выполняли антисептиком для наружного применения (0,5% спиртовой раствор хлоргексидина биглюконата) с последующей инстилляцией 0,05% раствор пиклоксидина дигидрохлорида.

Под общей анестезией производили разрез конъюнктивы в квадранте локализации опухоли в 6 мм от лимба, слизистую оболочку отсепаровывали кзади. Для создания большей маневренности на две соседние прямые мышцы накладывали лигатуры (шелк 5-0). Далее определяли центр проекции очага на склере предварительно изогнутым по кривизне глазного яблока световодом калибром 23G. В случае периферического расположения опухолевого очага использовали метод обратной офтальмоскопии, и определяли центр проекции очага путем диафаноскопии либо трансиллюминации. При центральном расположении опухоли использовали контактные скошенные линзы и возможность изменения положения оптического блока операционного микроскопа Haag-Streit Surgical (Германия) под любым углом, имеющего три степени свободы. Далее торцом световода проводили склерокомпрессию в области найденного ранее центра проекции очага в течение 15 секунд до появления темной точки склерального вдавления. Затем осуществляли поворот глазного яблока за две прямые мышцы путем тракций за ранее наложенные лигатуры. Не позднее 60

секунд проводили маркировку красителем точки склерального вдавления, соответствующей центру проекции очага на склере. В качестве красителя использовали бриллиантовый зеленый либо генциановый фиолетовый. Далее проводили проверку найденного центра проекции очага изогнутым световодом путем определения на глазном дне характерного для данного красителя свечения. Заранее выбранный ОА фиксировали к склере в зоне маркировки двумя узловыми швами, проведенными через его кольца. После фиксации ОА к склере на конъюнктиву накладывали непрерывный обвивной шов (викрил 8-0).





А – определение центра проекции очага

Б – склерокомпрессия в области центра проекции очага

В – появление точки склерального вдавления

Г – маркировка красителем

Д – свечение глазного дна в области маркировки

Е – фиксация ОА к склере

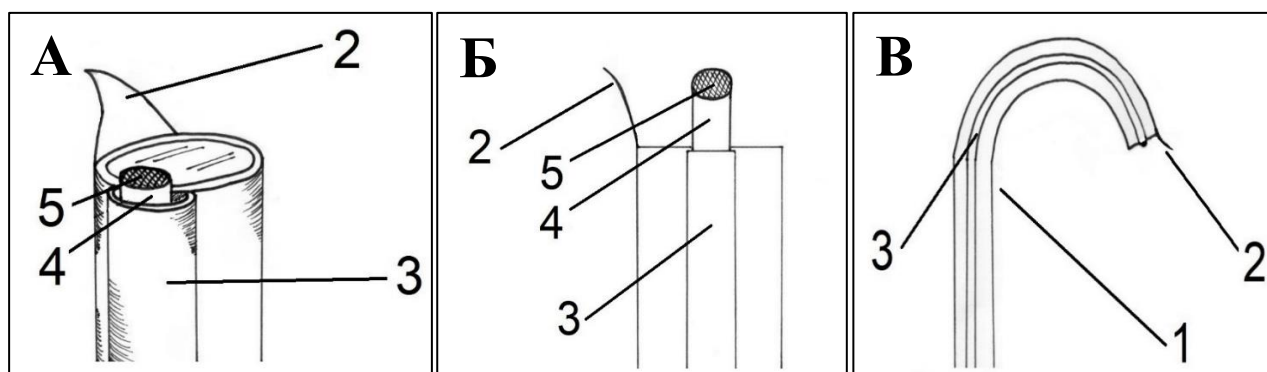
Рисунок 4.1 – Основные этапы способа определения положения ОА при БТ РБ

Снятие ОА проводили после достижения необходимой поглощенной дозы облучения на вершине опухоли. Операция снятия ОА проводилась под общей анестезией, удалялся конъюнктивальный шов, визуализировался ОА, удалялись фиксационные швы и снимался ОА. Завершающим этапом накладывался непрерыванный обвивной шов на конъюнктиву (викрил 8-0).

Предложенный способ определения положения ОА при БТ РБ предполагает определение центра проекции очага на склеру с последующим проведением его маркировки красителем. Как вариант такой маркировки и для сокращения времени оперативного вмешательства за счет одновременного выполнения данных этапов было разработано устройство, включающее диафаноскоп с фиксатором и разметчиком для определения проекции новообразования глазного дна на склеру и последующего размещения ОА (патент РФ № 2750968 от 07.07.2021г.).

Устройство включает рабочую часть, фиксирующий крючок, поршневой механизм и выдвижной элемент, выполненный с возможностью приведения в действие вручную с помощью поршневого механизма (рисунок 4.2). После

отсепаровки конъюнктивы к предполагаемой зоне проекции новообразования глазного дна на склеру подводят изогнутую рабочую часть (1) диафаноскопа. Под контролем обратной офтальмоскопии определяют проекцию новообразования глазного дна на склеру, затем производят фиксацию диафаноскопа с помощью фиксирующего крючка (2) во избежание смещения по склере. Далее осуществляют давление на поршневой механизм, что приводит в действие выдвижной элемент (4), при этом губчатый материал (5), пропитанный генциановым фиолетовым красителем, продвигается вперед. В результате происходит разметка найденной ранее проекции новообразования глазного дна на склеру. Далее производят размещение заранее выбранного ОА в зоне разметки.



А – общий вид рабочей части

Б – фронтальный вид рабочей части

В – рабочая часть, вид сбоку

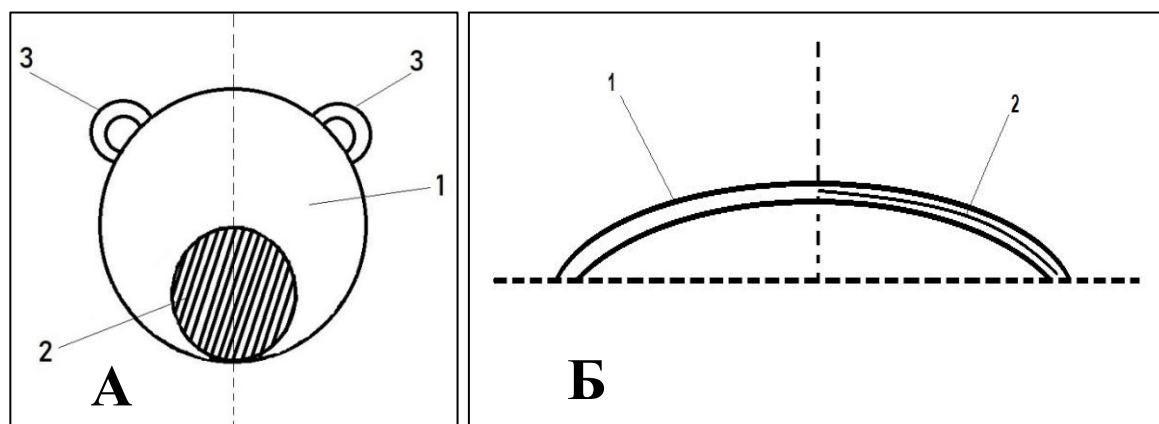
Рисунок 4.2 – Устройство для определения проекции новообразования глазного дна на склеру

Очаги РБ локализуются в различных отделах глазного дна – от центральных до крайней периферии. Учитывая преобладание в нашей работе очагов периферической локализации, которые наблюдались в 73% случаев, над очагами центральной локализации, которые встречались лишь в 27%, было предложено создание новой модели ОА.

Стандартный ОА имеет центрально расположенное дозное поле, что в случае периферического расположения опухоли приводит к формированию большей по

площади зоны облучения, дополнительному облучению окружающих здоровых тканей и, как следствие, увеличению риска развития постлучевых осложнений.

С целью более прецизионного облучения периферических опухолей была разработана модель ОА (рисунок 4.3) со смещенной от центра в сторону, противоположную фиксирующим элементам, матрицей с радиоактивным веществом (патент на полезную модель РФ № 205697 от 29.07.2021г.). При этом сама матрица может быть круглой или овальной формы. Для удобства центрирования ОА на склере относительно расположения опухолевого очага на наружную поверхность ОА были нанесены специальные метки, соответствующие расположению матрицы (2). Следует отметить, что данная модель ОА может успешно применяться и для облучения очагов, расположенных в заднем полюсе глаза, за счет смещенной к периферии матрицы с радиоактивным веществом и большего удобства наложения фиксиционных швов в сравнении со стандартной моделью ОА.



А – вид сверху

Б – разрез А-А рабочей части

Рисунок 4.3 – ОА для БТ внутриглазных образований периферической локализации

Очаги РБ чрезвычайно разнообразны по высоте и протяженности. Размер и вид ОА подбирается индивидуально в каждом конкретном случае. При небольших очагах РБ, имеющих протяженность до 8 мм, возможно использование рутениевого ОА модели «СХS» (Eckert & Ziegler GmbH, Германия), диаметр активной части которого составляет 8 мм. Однако далеко не всегда в клинике имеется указанная

модель ОА, либо очаг РБ может иметь меньшие параметры. Для формирования дозного поля заданной формы и размера при БТ внутриглазных образований было разработано коллимирующее устройство, которое состоит из рабочей части с окном круглой или овальной формы и 3-6 фиксирующих элементов (патент РФ № 2754519 от 02.09.2021г.). С помощью фиксирующих элементов рабочая часть коллимирующего устройства крепится к поверхности ОА и осуществляет эффективное экранирование радиоактивного излучения ОА, попадающего преимущественно в интактные ткани глаза. За счет наличия окна происходит формирование дозного поля, максимально близкого по размеру к целевой области.

Модель коллимирующего устройства была разработана совместно с кафедрой медицинской физики «НИЯУ МИФИ». С помощью компьютерного моделирования была рассчитана оптимальная толщина коллимирующего устройства для эффективного экранирования излучения ОА. Моделирование проводилось с четырьмя толщинами коллимирующего устройства размерами 0.3, 0.5, 0.7, 1.0 мм и диаметром окна 5.0 мм (рисунок 4.4). В результате было показано, что толщина 1.0 мм является оптимальным значением для эффективного экранирования излучения ОА вне контура коллимирующего устройства.

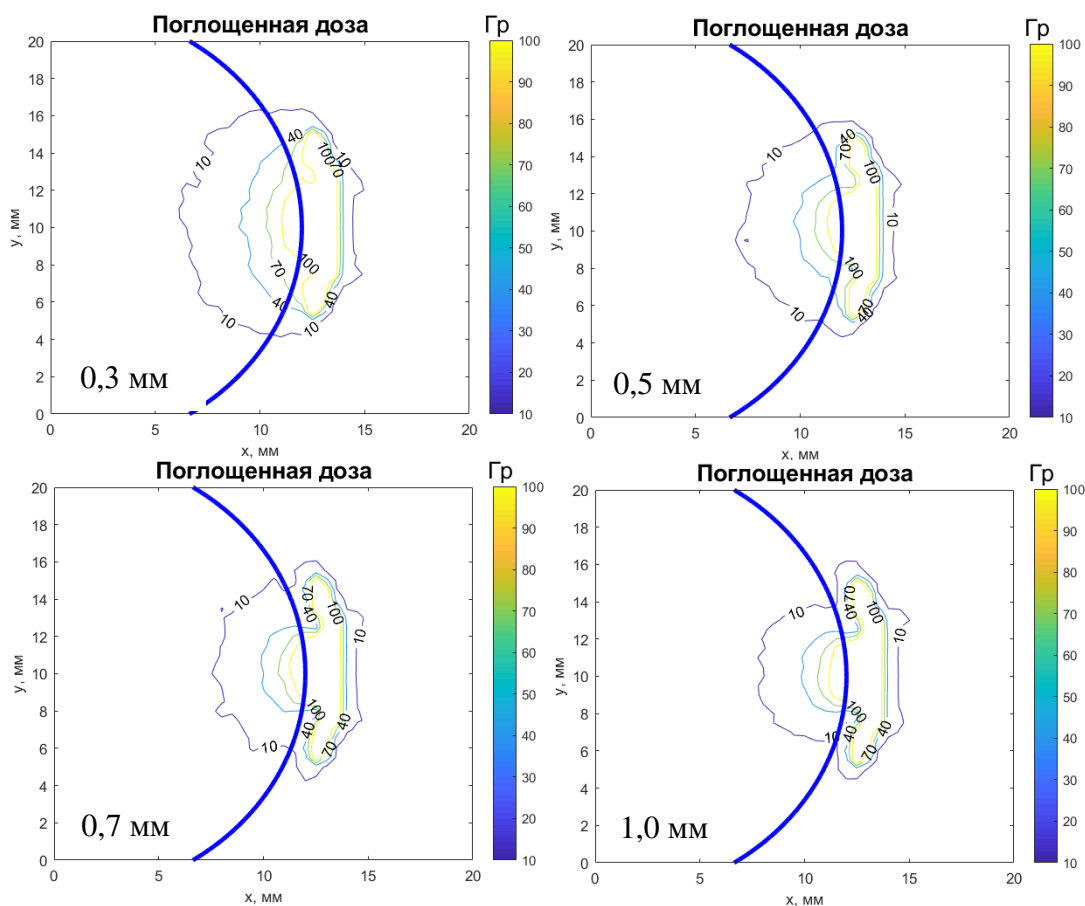


Рисунок 4.4 – Дозовые распределения (контуры) для коллиматоров с толщиной 0.3, 0.5, 0.7, 1.0 мм и диаметром окна 5 мм

Следующим важным этапом было определение оптимального материала для изготовления коллимирующего устройства, соответствующего требованиям радиационной безопасности. Было проведено сравнение следующих материалов: серебро, золото, платина, свинец и медь (рисунок 4.5). В результате проведенного компьютерного моделирования было показано, что материал серебра обладает наименьшими токсическими свойствами для тканей глаза и обеспечивает «плавное» распределение дозового градиента, за счет чего происходит наиболее эффективное экранирование излучения ОА.

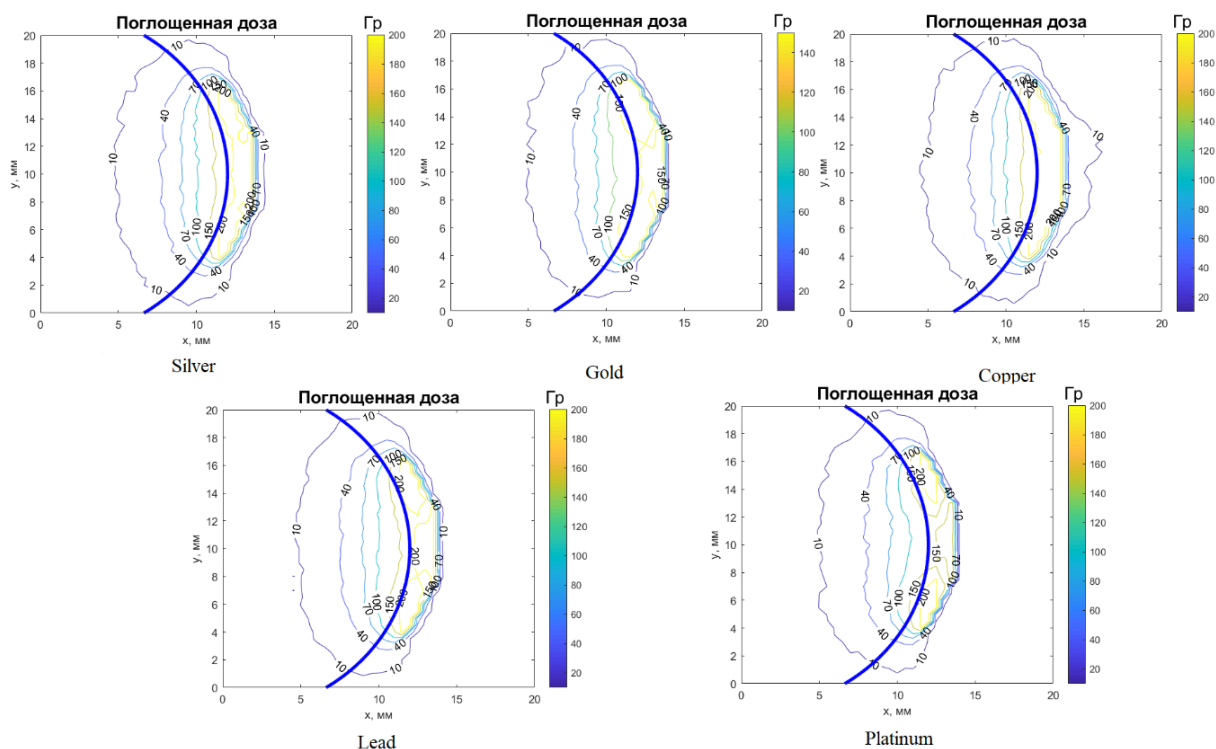


Рисунок 4.5 – Дозовые распределения (контуры) для пяти материалов: серебро, золото, медь, свинец, платина

На основании смоделированных расчётов было изготовлено коллимирующее устройство, которое может быть использовано для облучения очагов РБ различной формы и локализации. Наибольший интерес данное устройство представляет в облучении очагов парафовеалярной локализации ввиду сохранения зрительных функций. Для эффективного облучения очагов подобной локализации окно коллимирующего устройства расположено периферично, в 1 мм от нижнего края рабочей поверхности (рисунок 4.6).



А – изготовленная модель коллимирующего устройства из серебра толщиной 1 мм и диаметром окна 5 мм

Б – коллимирующее устройство фиксировано к ОА с изотопом Sr-90

В – фиксация коллимирующего устройства к ОА с изотопом Ru-106

Рисунок 4.6 – Коллимирующее устройство для БТ внутриглазных образований

4.1.2. Ведение пациентов после брахитерапии ретинобластомы, особенности послеоперационного периода

Послеоперационный период обязательно сопровождался медикаментозным лечением. Во время пребывания в стационаре всем пациентам (при отсутствии непереносимости) назначали инстилляцию антибактериальных (например, левофлоксацин 0,5% или тобрамицин 0,3%), глюкокортикостероидных (дексаметазон 0,1%) препаратов по 1-2 капле в конъюнктивальную полость 4 раза в день, с целью профилактики развития постлучевого увеита назначили инстилляцию альфа-адреномиметика (фенилэфрин 2,5%) по 1-2 капле в конъюнктивальную полость 3 раза в день, дополнительно, учитывая наличие конъюнктивального шва, использовали репаранты (декспантенол 5%) в нижний конъюнктивальный свод 4 раза в день.

Для профилактики воспаления, уменьшения болевого синдрома всем пациентам назначали нестероидные противовоспалительные препараты внутрь (например, суспензия ибупрофена 100 мг/5 мл) либо ненаркотические анальгетики (например, ректальные свечи с парацетамолом 50 мг). Объем и кратность введения препарата рассчитывали в зависимости от веса и возраста пациента.

По достижении рассчитанного заранее времени экспозиции производили

снятие ОА. Для профилактики воспалительных и экссудативных реакций в позднем послеоперационном периоде после снятия ОА парабульбарно вводили глюкокортикостероиды длительного действия (бетаметазон 7 мг/мл).

Далее пациента выписывали под наблюдение офтальмолога по месту жительства с обязательными рекомендациями по продолжению инстилляций антибактериальных препаратов в течение 4 недель, глюкокортикостероидных препаратов и альфа-адреномиметиков в течение 2 недель, а также репаративных препаратов в течение 3-4 недель.

Контрольный осмотр назначали через 1,5-2 месяца после хирургического лечения в условиях медикаментозного сна с обязательным фотодокументированием на педиатрической широкоугольной ретинальной камере «RetCam III». Последующие осмотры производились каждые 3 месяца в течение первого года при условии достижения клинически полной регрессии опухоли – формирования плоского хориоретинального рубца либо кальцината, затем каждые 6 месяцев на протяжении последующих 2-х лет, после – 1 раз в год.

В случае частичной регрессии опухоли – наличия остаточной опухолевой ткани с формированием кальцината в толще либо без него, контрольные осмотры назначались каждые 2 месяца с обязательным сравнением снимков. При наличии признаков активности опухоли – увеличения опухолевой ткани в размерах, появления новообразованных сосудов на ее поверхности, в каждом конкретном случае решался вопрос о проведении дополнительного локального лечения, которое включало применение ТТТ, КД либо повторную БТ.

При проведении первого контрольного осмотра через 1,5-2 месяца после хирургического лечения в условиях медикаментозного сна на педиатрической широкоугольной ретинальной камере «RetCam III», отмечали признаки лучевого повреждения опухоли: отек ткани, ступенчатость границ, появление локальных кровоизлияний, начало резорбции опухоли и формирования зоны хориоретинальной атрофии.

При последующем осмотре, как правило, через 2-3 месяца, отмечали стихание лучевых реакций, полную или частичную резорбцию опухоли с

формированием четкого хориоретинального рубца (рисунок 4.7).



А – картина глазного дна до лечения

Б – лучевое повреждение опухоли через 2 месяца после БТ

В – полная регрессия опухолевого очага через 6 месяцев после БТ

Рисунок 4.7 – Лучевые реакции после БТ со Sr-90

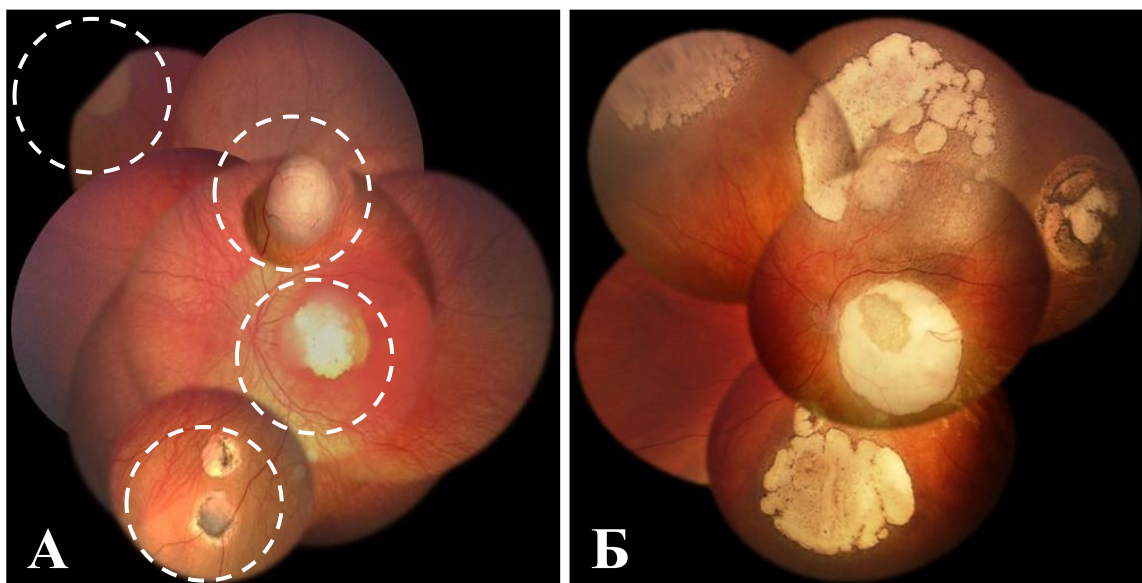
Таким образом, разработан хирургический этап оптимизированной органосохраняющей технологии БТ интраокулярной РБ, включающий способ определения положения ОА при БТ новообразований глазного дна, позволяющий с высокой точностью локализовать ОА при отсутствии возможности определить тень на поверхности склеры ввиду наличия беспигментного новообразования. Разработан хирургический инструментарий для сокращения времени оперативного вмешательства, включающий диафаноскоп с фиксатором и разметчиком для определения проекции новообразования глазного дна на склеру и последующего размещения ОА. Предложена новая модель ОА со смещенной от центра в сторону, противоположную фиксирующим элементам, матрицей с радиоактивным веществом для конформного облучения опухолей периферической локализации. Совместно с кафедрой медицинской физики «НИЯУ МИФИ» разработано коллимирующее устройство, позволяющее эффективно экранировать радиоактивное излучение ОА и формировать дозное поле заданной формы и размера. Разработано медикаментозное ведение пациентов после проведения БТ интраокулярной РБ, описаны особенности послеоперационного периода.

4.2. Разработка вариантов проведения брахитерапии ретинобластомы

Мультифокальная форма РБ является вариантом наиболее тяжелого течения заболевания, что объясняется высоким риском рецидивирования, поражением нескольких квадрантов глазного дна нередко с двух сторон, возможностью метакронного поражения парного глаза.

Частота встречаемости мультифокальной формы РБ в нашей работе наблюдалась в преобладающем большинстве случаев и составляла 69% (80 глаз) по сравнению с монофокальной формой, частота которой составляла 31% (36 глаз). В литературе облучение множественных очагов не описано, в связи с чем нами были предложены разнообразные подходы в лечении данной категории пациентов методом БТ.

В случае одновременного или последовательного появления опухолевых очагов в разных отделах глазного дна было предложено облучение с нескольких полей: с двух, трех, четырех и пяти. Например, пациенту Х. проведено последовательное облучение четырех опухолевых очагов, локализованных в верхне-внутреннем (ОА с изотопом Sr-90; апикулярная и склеральная дозы составили 158/633 Гр, соответственно), верхнем (ОА с изотопом Ru-106 типа Р4 производства ГНЦ РФ ФЭИ, г. Обнинск, Россия; 97/471 Гр), центральном (ОА с изотопом Sr-90; 158/790 Гр) и ниже-внутреннем (ОА с изотопом Sr-90, 156/475 Гр) отделах глазного дна в сроки от 2 до 8 месяцев (рисунок 4.8).

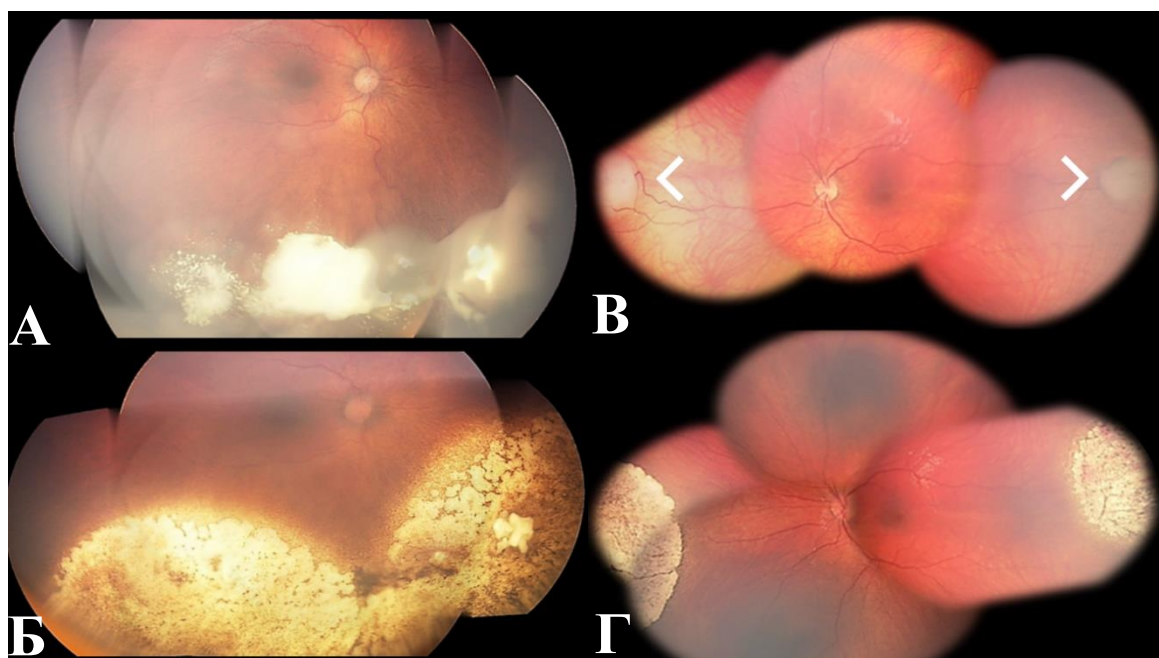


А – панорама глазного дна до проведения БТ

Б – полная регрессия опухолевых очагов после БТ с Ru-106 и Sr-90

Рисунок 4.8 – БТ с 4-х полей у пациента с мультифокальной формой РБ

Возможными вариантами облучения с 2-х полей являлись одновременная фиксация двух ОА или последовательное перемещение одного ОА в смежную или контралатеральную зону. При этом выбор подхода - одновременное или последовательное подшивание ОА, зависел от расчета оптимальной дозы облучения, наличия подходящего вида и типа ОА, что, в свою очередь, определялось размерами опухолевых очагов и локализацией. Например, пациенту А. проведено последовательное перемещение ОА с изотопом Ru-106 типа ССВ производства Eckert & Ziegler BEBIG, Германия из ниже-внутреннего в ниже-наружный отдел (апикальные и склеральные дозы составили 94/471 Гр и 97/487 Гр, соответственно). Пациенту Т. выполнено одновременное подшивание двух ОА с изотопом Sr-90 в наружном и внутреннем отделах (апикальные и склеральные дозы составили 158/633 Гр и 138/691 Гр, соответственно) (рисунок 4.9).



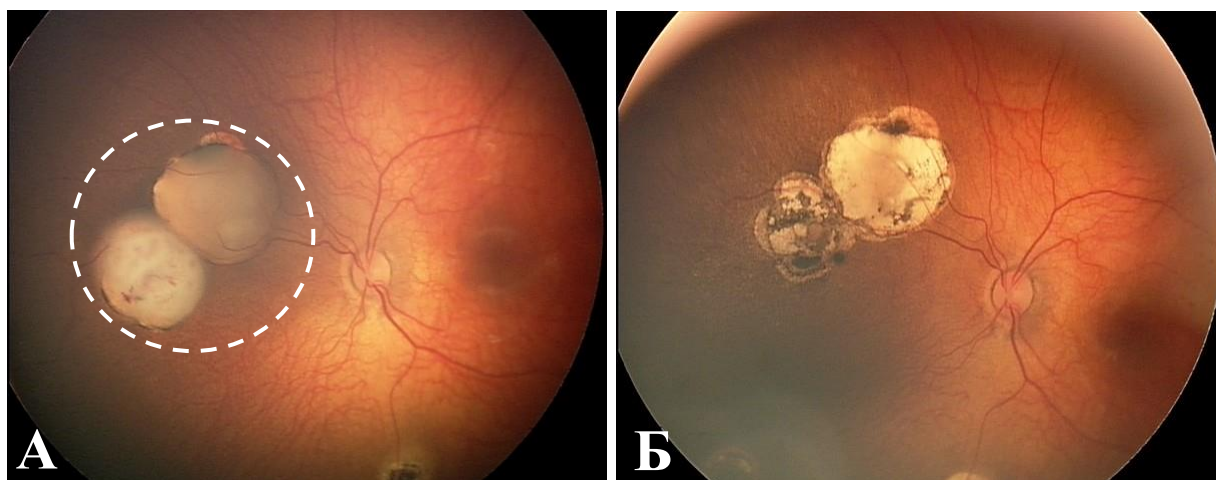
А, В – панорама глазного дна до проведения БТ

Б – полная регрессия опухолевых очагов через 5 месяцев после БТ с перемещением рутениевого ОА

Г – полная регрессия опухоли через 6 месяцев после БТ с одновременным подшиванием стронциевых ОА

Рисунок 4.9 – Одновременное и последовательное подшивание ОА у пациентов с мультифокальной формой РБ

В случае локализации нескольких крупных опухолевых очагов в одном отделе глазного дна было предложено использовать одномоментное облучение с использованием одного ОА, что позволяло минимизировать лучевую нагрузку на здоровые ткани и добиться локального контроля над опухолью в короткие сроки. Так пациенту Д. было проведено одномоментное облучение двух опухолевых очагов высотой 1.8 мм, локализованных в верхне-внутреннем отделе глазного дна, ОА с изотопом Ru-106 типа ССХ производства Eckert & Ziegler BEBIG, Германия (доза на вершину опухоли и на склеру составила 94/270 Гр, соответственно) (рисунок 4.10).



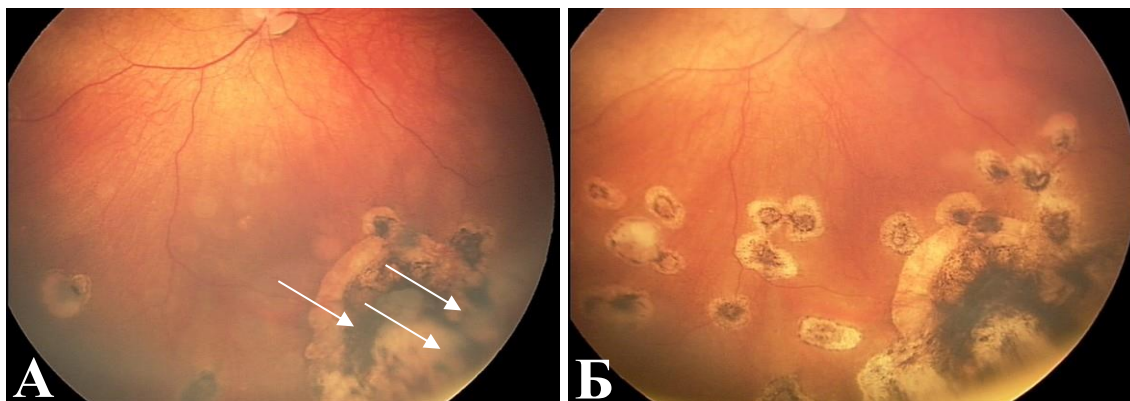
А – картина глазного дна до проведения БТ

Б – полная регрессия опухолевых очагов через 4 месяца после БТ с Ru-106

Рисунок 4.10 – Одномоментная БТ двух крупных очагов РБ

При появлении множественных рецидивных очагов малого размера, в случае неэффективности других локальных методов лечения – КД и ТТТ, было предложено одномоментное облучение с использованием одного ОА, что позволяло добиться полной регрессии опухоли в короткие сроки, сократить время

лечения за счет одномоментного облучения всех очагов в сравнении, например, с проведением ТТТ на каждый подобный очаг. Так пациенту П. была проведена одномоментная БТ множественных рецидивных очагов в зоне проведения КД и ТТТ, ниже-внутренний отдел, с использованием ОА с изотопом Ru-106 типа ССА производства Eckert & Ziegler BEBIG, Германия (апикальная и склеральная дозы составили 89/178 Гр, соответственно) (рисунок 4.11).

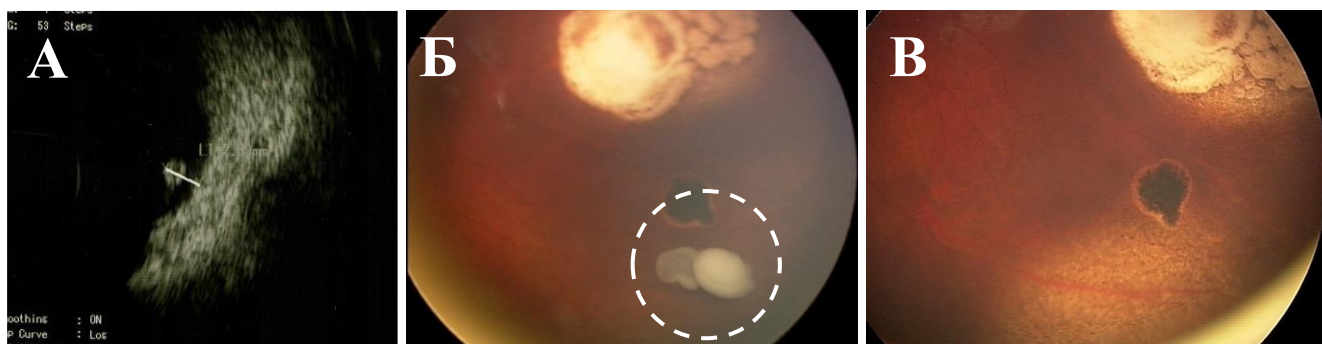


А – картина рецидива опухоли после 1 КД и 1 сеанса ТТТ

Б – полная регрессия опухолевых очагов через 3 месяца после БТ с Ru-106

Рисунок 4.11 – Одномоментная БТ множественных очагов РБ малого размера

В случае преретинального расположения опухолевого очага стандартным подходом является применение ИВХТ. Как правило, требуется несколько интравитреальных инъекций, что зависит от размеров опухолевого очага и его химиорезистентности [50]. Нами было предложено использование метода БТ для лечения подобного вида очагов. Пациенту Р. было проведено облучение преретинального опухолевого очага высотой 2.6 мм, расположенного в наружном отделе глазного дна, ОА с изотопом Ru-106 типа ССА (доза на вершину опухоли и на склеру составила 86/287 Гр, соответственно, при расчете на глубину 3 мм от ОА (рисунок 4.12).



А – картина В-сканирования

Б – картина глазного дна до лечения

В – полная регрессия опухолевого очага через 3 месяца после БТ с Ru-106

Рисунок 4.12 – БТ преретинально расположенного очага РБ

Более подробно характеристика пациентов и результаты сравнительного анализа эффективности многополевой БТ представлены в главе 5 «Результаты брахитерапии ретинобластомы».

Таким образом, разработаны варианты проведения БТ с рутениевыми и стронциевыми ОА по оптимизированной органосохраняющей технологии, в том числе для лечения пациентов с мультифокальной формой РБ, позволяющие минимизировать лучевую нагрузку на здоровые ткани и добиться локального контроля над опухолью в короткие сроки, включающие облучение с нескольких полей – с двух, трех, четырех и пяти. В качестве дополнительных вариантов облучения с двух полей предложено одновременное подшивание двух ОА, перемещение ОА в смежную или контрлатеральную зону. При появлении нескольких крупных очагов или множественных очагов малого размера предложено одномоментное облучение с использованием одного ОА.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ БРАХИТЕРАПИИ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ РЕТИНОБЛАСТОМЫ ПО ОПТИМИЗИРОВАННОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Целью данной главы был анализ результатов БТ у пациентов с интраокулярной РБ по оптимизированной органосохраняющей технологии.

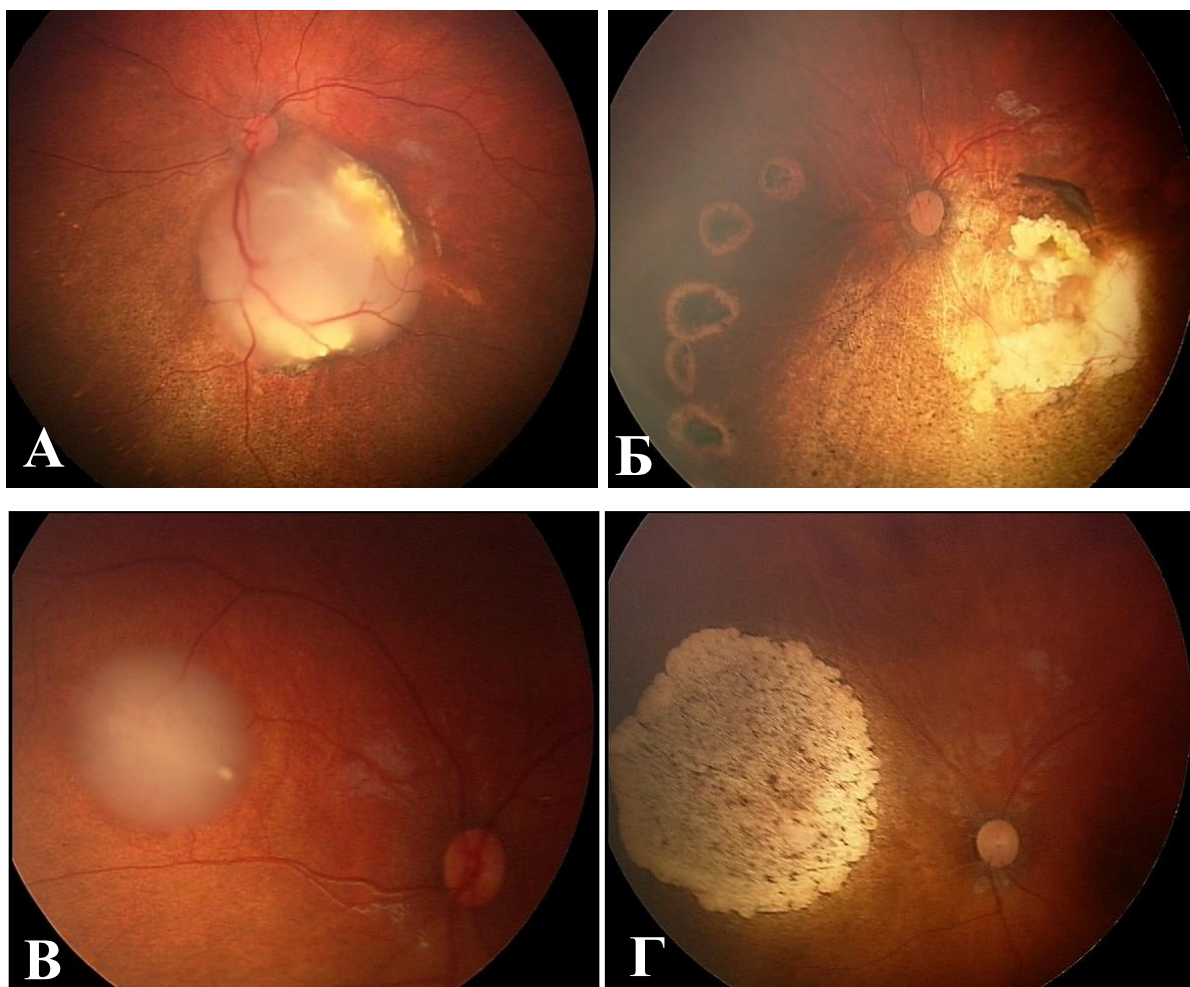
Для достижения поставленной цели необходимо было оценить клиничко-функциональные результаты БТ интраокулярной РБ по оптимизированной органосохраняющей технологии, провести сравнительный анализ результатов БТ интраокулярной РБ с изотопами Ru-106 и Sr-90, а также сравнительный анализ результатов многопольной БТ у пациентов с мультифокальной формой РБ.

5.1. Результаты брахитерапии ретинобластомы

Для анализа клиничко-функциональных результатов БТ интраокулярной РБ по оптимизированной органосохраняющей технологии необходимо было оценить уровень локального контроля над опухолью, определить варианты и количество радиоиндуцированных осложнений, провести многофакторный анализ рисков их развития, включающий анализ влияния типа ОА и предшествующей СИАХТ, оценить органосохраняющую эффективность и функциональные результаты проведенного лечения. На основании полученных данных рассчитать оптимальные параметры облучения для проведения БТ интраокулярной РБ.

5.1.1. Локальный контроль над опухолью

В результате БТ по оптимизированной органосохраняющей технологии полная регрессия опухоли была достигнута в 71% случаев (n=124), что соответствует I типу (n=18) регрессии – формирование кальцината и IV типу (n=106) – формирование плоского хориоретинального рубца (рисунок 5.1).



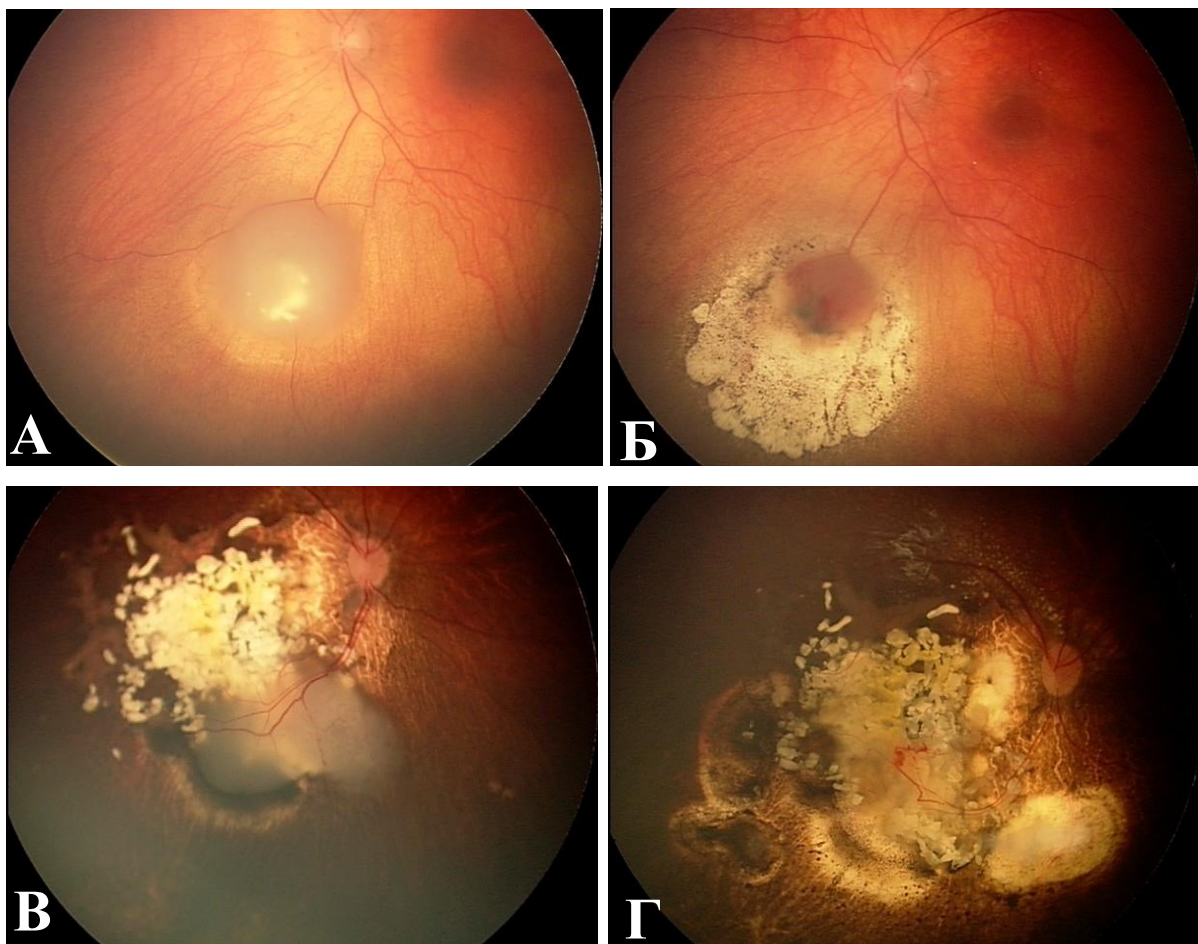
А, В – картина глазного дна до БТ

Б – полная регрессия опухоли после БТ с Ru-106 по I типу

Г – полная регрессия опухоли после БТ со Sr-90 по IV типу

Рисунок 5.1 – I и IV типы регрессии РБ после БТ

Частичная регрессия опухоли была достигнута в 25% случаев (n=44), что соответствует II (n=16) типу регрессии – наличие остаточной опухолевой ткани без формирования кальцината и III типу (n=28) – наличие остаточной ткани с формированием кальцината в толще опухоли (рисунок 5.2). При этом в 14% случаев (n=24) наблюдалась стабилизация процесса.



А, В – картина глазного дна до БТ

Б – частичная регрессия опухоли после БТ со Sr-90 по II типу

Г – частичная регрессия опухоли после БТ с Ru-106 по III типу

Рисунок 5.2 – II и III типы регрессии РБ после БТ

В 11% случаев (n=20) наблюдался неполный локальный контроль, что потребовало проведения дополнительного лечения в виде повторной БТ (n=2), ГТТ (n=16) и КД (n=2). Показанием для выполнения дополнительного локального лечения стали наличие офтальмоскопических признаков высокой дифференцировки опухоли, обладающей радиорезистентностью (n=9) – малая доля кальцификации относительно общего объема опухоли, присутствие «кистоидных» полостей в толще очага, более выраженная прозрачность ткани и офтальмоскопических признаков активности опухоли (n=11), которые включали в себя увеличение опухолевой ткани в размерах по сравнению с данными предыдущих осмотров, появление новообразованной сосудистой сети на

поверхности опухоли. Случаев некорректного положения ОА не выявлено.

В результате проведения дополнительного лечения во всех случаях удалось достичь полной регрессии опухоли: I тип (n=10) и IV тип (n=10). Медиана срока наступления регрессии составила 4,5 месяца (от 1 до 16 мес.). Процентное распределение очагов по типам регрессии с учетом повторных воздействий представлено на рисунке 5.3, в случае продолженного роста/рецидива опухоли тип регрессии не оценивался.

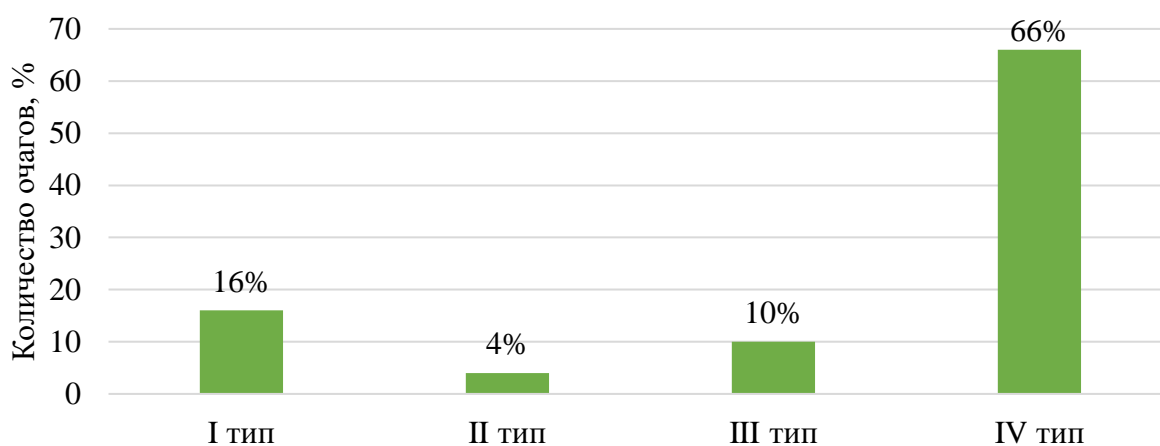


Рисунок 5.3 – Процентное распределение очагов по типам регрессии после БТ по оптимизированной технологии

Продолженный рост опухоли был зарегистрирован в 3% случаев (n=6), что потребовало повторного проведения БТ (n=3), проведения БТ совместно с ГТТ и КД (n=2), удаления глазного яблока в связи с прогрессией опухоли (n=1).

Методом Каплана-Мейера оценивалась бессобытийная выживаемость, которая при сроке наблюдения 5 лет составила 97% (рисунок 5.4).

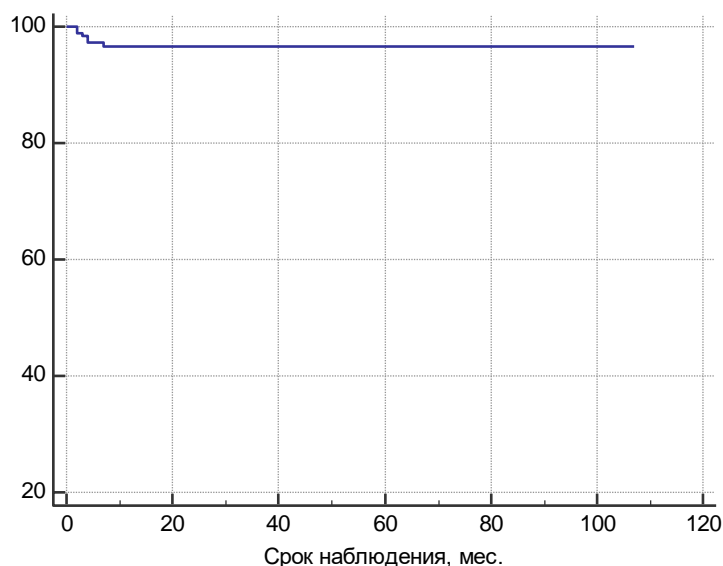


Рисунок 5.4 – Бессобытийная выживаемость после БТ по оптимизированной технологии

В 1% случаев (n=2) наблюдался рецидив опухоли в сроки 4 и 6 месяцев после БТ, что потребовало проведения дополнительного сеанса ТТТ в 1-м случае и стереотаксической радиохирургии на установке «Гамма-нож» во 2-м случае.

Полный локальный контроль над опухолью после проведения БТ по оптимизированной технологии был достигнут в 85% случаев, неполный локальный контроль в 11%, продолженный рост был зарегистрирован в 3%, рецидив опухоли – в 1% (рисунок 5.5).

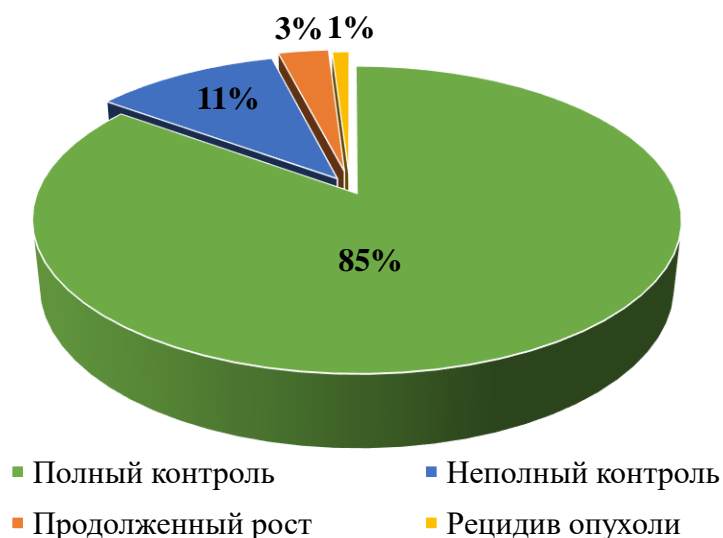


Рисунок 5.5 – Локальный контроль над опухолью после БТ по оптимизированной технологии

5.1.2. Осложнения брахитерапии ретинобластомы

Радиоиндуцированные осложнения наблюдались в различных комбинациях в 34% случаев (40 глаз). Наиболее часто среди интраокулярных осложнений после проведения БТ встречались следующие: оптическая нейропатия, которая проявлялась офтальмоскопически ступенчатостью контуров ДЗН в сочетании с микрогеморрагиями; непролиферативная ретинопатия, для которой характерны ретинальные геморрагии и микроаневризмы, отложения твердых и мягких экссудатов; кровоизлияния в стекловидное тело различной степени выраженности. В единичных случаях были зарегистрированы пролиферативная ретинопатия, которая проявлялась формированием зон ишемии с последующей неоваскуляризацией сетчатки и развитием тотального гемофтальма, а также развитие вторичной глаукомы по причине продолженного роста опухоли в переднюю камеру. Каждый вид постлучевого осложнения представлен отдельно в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Радиоиндуцированные осложнения

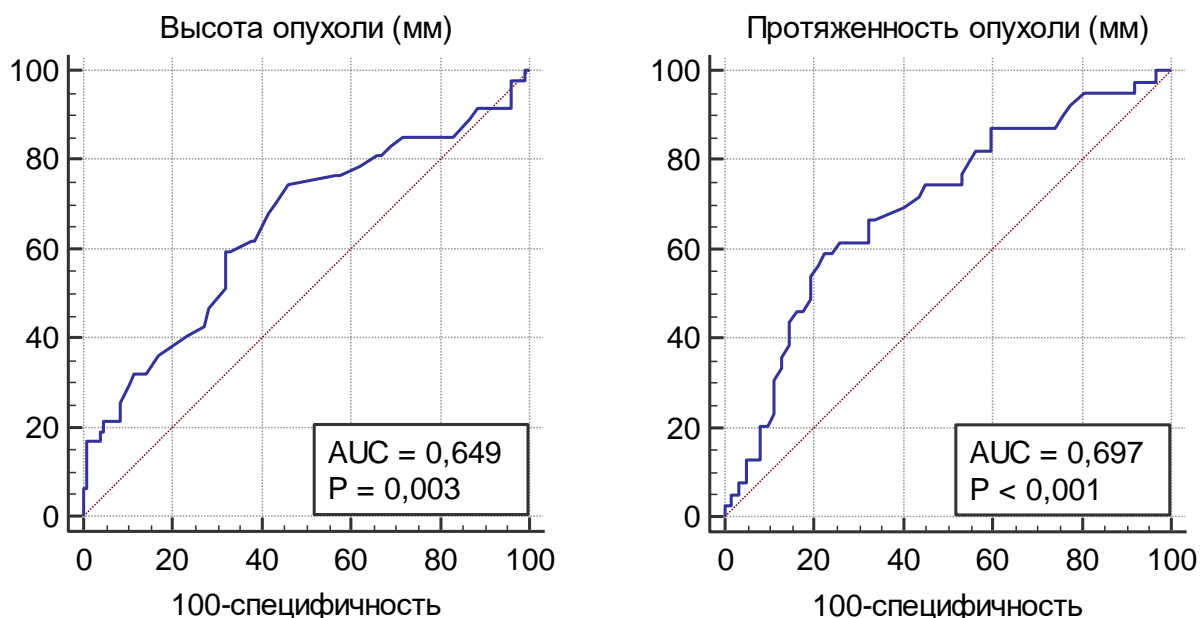
Вид осложнения	Количество глаз, n (%)
Оптическая нейропатия (папиллопатия)	28 (24%)
Частичный гемофтальм	19 (16%)
Непролиферативная ретинопатия	18 (16%)
Лучевая катаракта	10 (9%)
Экссудативная отслойка сетчатки	7 (6%)
Тотальный гемофтальм	2 (2%)
Пролиферативная ретинопатия	1 (1%)
Вторичная глаукома	1 (1%)

Медиана возникновения радиоиндуцированных осложнений после окончания лечения составила 5 месяцев (от 3 до 15 мес.). Осложнения, связанные с хирургической техникой подшивания ОА, не зарегистрированы.

5.1.2.1. Многофакторный анализ рисков развития постлучевых осложнений

В 92,5% случаев (n=37) осложнения были ассоциированы с использованием рутениевых ОА и лишь в 7,5% случаев (n=3) со стронциевыми, среди которых были зарегистрированы оптическая нейропатия в сочетании с частичным гемофтальмом, непролиферативная ретинопатия и лучевая катаракта. Для выявления факторов риска, играющих ведущую роль в развитии осложнений при БТ с Ru-106, была проведена статистическая обработка данных, включающая ROC-анализ, анализ методом Каплана-Мейера и методом пропорциональной регрессии рисков Кокса.

С использованием ROC-анализа были найдены критерии риска развития постлучевых осложнений для следующих признаков: высота опухоли >2,5 мм (площадь под кривой 0,649, чувствительность 74,5%, специфичность 53,8%, $p=0,003$), протяженность опухоли >7,3 мм (площадь под кривой 0,697, чувствительность 59%, специфичность 77,4%, $p < 0,001$) и склеральная доза >626 Гр (площадь под кривой 0,697, чувствительность 47,9%, специфичность 88,3%, $p < 0,001$) (рисунок 5.6).



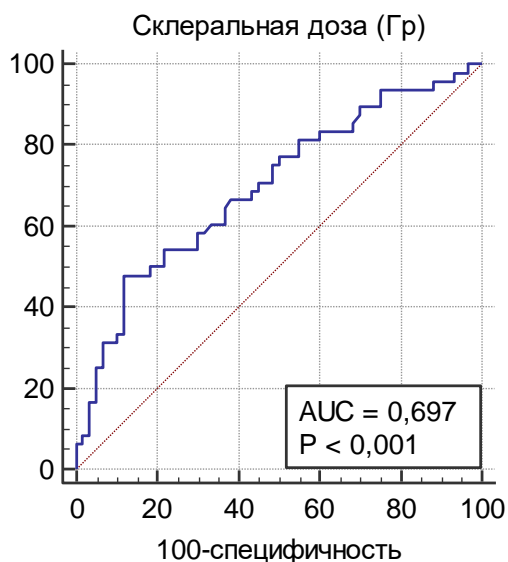


Рисунок 5.6 ROC-кривые высоты, протяженности опухоли (мм), склеральной дозы (Гр)

При проведении многофакторного анализа рисков развития радиоиндуцированных осложнений при БТ с Ru-106 методом Каплана-Мейера были проанализированы признаки, представленные в таблице 5.2. Для высоты, протяженности очага и склеральной дозы облучения использовались критерии, рассчитанные с помощью ROC-анализа, для остальных признаков использовались медианы значений.

Таблица 5.2 – Факторы риска развития постлучевых осложнений

Фактор	р
Пол	0,35
Медиана возраста (26 мес.)	0,51
Форма РБ (мультифокальная/монофокальная)	0,54
Витреальные опухолевые отсевы	0,50
Предшествующая ДЛТ	0,97
Медиана апикальной дозы (90 Гр)	0,35
Склеральная доза >626 Гр	0,0002
Высота очага >2,5 мм	0,0005

Протяженность очага >7,3 мм	<0,0001
Центральная локализация (вблизи МЗ и ДЗН)	<0,0001

Было показано, что высота очага более 2,5 мм (рисунок 5.7), протяженность более 7,3 мм (рисунок 5.8), склеральная доза более 626 Гр (рисунок 5.9), а также центральная локализация опухоли (рисунок 5.10) с высокой степенью достоверности влияют на развитие радиоиндуцированных осложнений при БТ с изотопом Ru-106, в то время как пол, возраст, форма РБ, витреальные опухолевые отсеки, предшествующая ДЛТ и апикальная доза облучения не играют существенной роли в их возникновении.

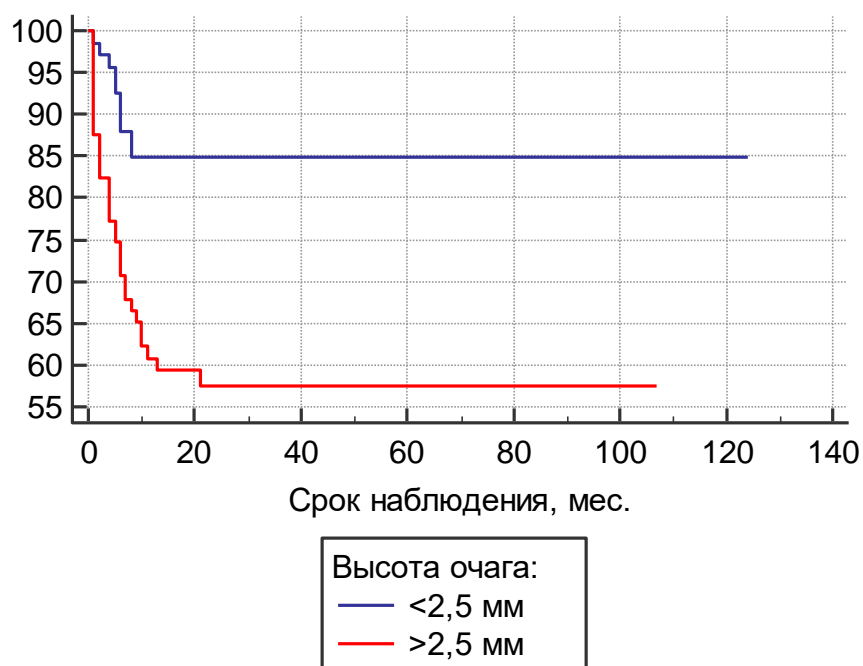


Рисунок 5.7 – Связь высоты очага с риском развития постлучевых осложнений

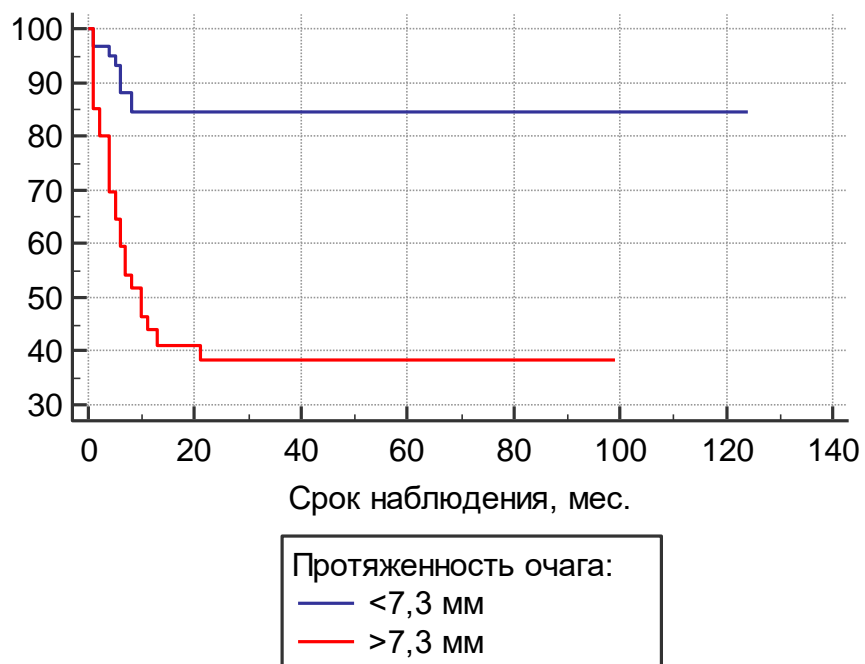


Рисунок 5.8 – Связь протяженности очага с риском развития постлучевых осложнений

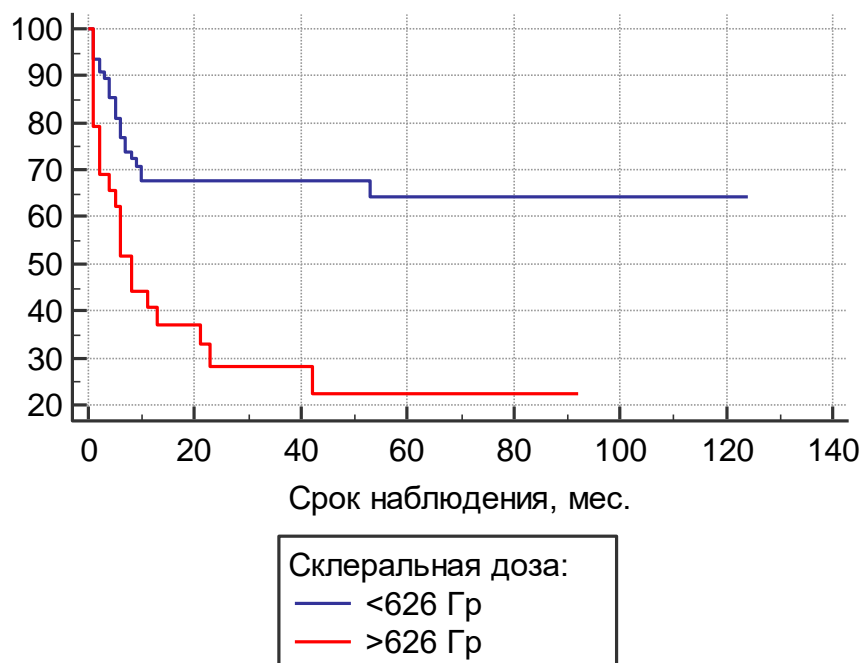


Рисунок 5.9 – Связь склеральной дозы с риском развития постлучевых осложнений

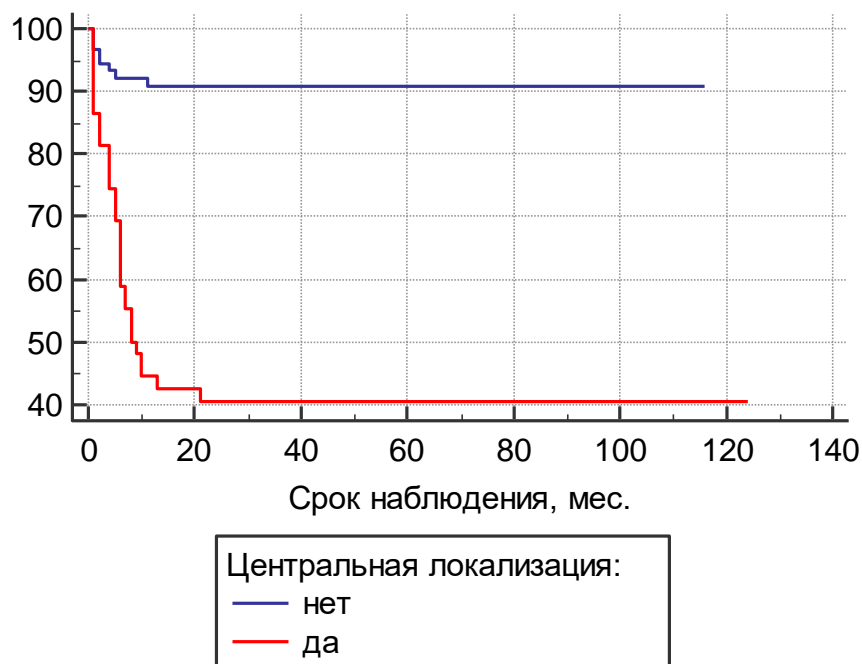


Рисунок 5.10 – Связь центральной локализации очага с риском развития постлучевых осложнений

Методом пропорциональной регрессии рисков Кокса среди всех вышеперечисленных факторов риска развития радиоиндуцированных осложнений при БТ с Ru-106 были выделены наиболее значимые: склеральная доза более 626 Гр ($p=0,0081$) и центральная локализация опухолевого очага ($p=0,0028$) (таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Многофакторный регрессионный анализ рисков развития постлучевых осложнений

	b	Стд. ошибка	Вальд	p	Exp(b)	95% дов. интервал для Exp(b)
Высота >2,5 мм	0,5461	0,4252	1,6494	0,1990	1,7266	0,7503 до 3,9733
Протяженность >7,3 мм	0,2908	0,4350	0,4469	0,5038	1,3375	0,5702 до 3,1373
Склеральная доза >626 Гр	1,2831	0,4846	7,0099	0,0081	3,6076	1,3955 до 9,3267
Центральная локализация	1,2390	0,4150	8,9126	0,0028	3,4521	1,5304 до 7,7866

Примечание: p модели <0,001

5.1.2.2. Влияние типа офтальмоаппликатора на риск развития постлучевых осложнений

Как уже было отмечено ранее, тип ОА подбирался индивидуально в каждом конкретном случае, что особенно актуально при использовании рутениевых ОА, имеющих широкий размерный ряд рабочей поверхности.

В нашей работе использовались различные типы рутениевых ОА, представленные в таблице 5.4. В преобладающем большинстве случаев применялись ОА типов ССА, ССХ (Eckert & Ziegler GmbH, Германия) и Р3, Р4 (ГНЦ РФ ФЭИ, г. Обнинск, Россия).

Таблица 5.4 – Основные характеристики рутениевых ОА

Тип ОА	Общий диаметр, мм	Диаметр активной зоны, мм	Облученные очаги, n (%) Всего n=123
ССХ	11,6	10,8	30 (24%)
ССА	15,3	14,5	33 (27%)
ССВ	20,2	19,4	4 (3%)
Р3	17	15	28 (23%)
Р4	17	15	24 (20%)
Р5	21	19	1 (1%)
Р7	18	16	3 (2%)

Методом Каплана-Мейера было проанализировано влияние наиболее часто используемых типов ОА на риск развития постлучевых осложнений, при этом ОА типов Р3 и Р4 были объединены в одну группу в связи с одинаковым диаметром рабочей поверхности (рисунок 5.11).

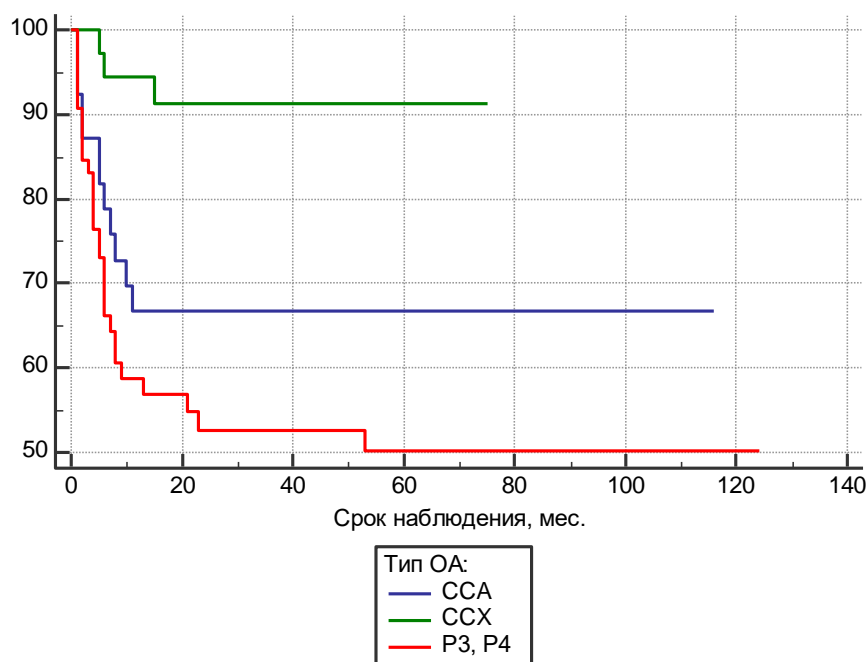


Рисунок 5.11 – Связь типа ОА с риском развития постлучевых осложнений

Было достоверно показано, что больший диаметр рутениевого ОА коррелирует с более высоким риском развития постлучевых осложнений ($p=0,0006$).

5.1.2.3. Влияние селективной интраартериальной химиотерапии на риск развития постлучевых осложнений

Интраокулярные осложнения БТ у пациентов с РБ связаны не только с параметрами опухолевого очага, его локализацией и склеральными дозами облучения, но и с предшествующим анамнезом лечения ребенка.

Наиболее эффективным и все более широко занимающим лидирующие позиции среди методов лечения РБ является СИАХТ, в связи с чем было проанализировано влияние данного фактора на риск развития радиондуцированных осложнений.

Характеристика пациентов, вошедших в группу исследования представлена в таблице 5.5.

Таблица 5.5 – Основные характеристики пациентов в группе СИАХТ

Критерий	Пациенты (n=50) Глаза (n=53)
Медиана возраста, мес. (Me±δ)	30±17
Пол, n (%)	
Мальчики	30 (60)
Девочки	20 (40)
Глаза, n (%)	
T1a стадия, группа А	4 (8)
T1b, группа В	14 (26)
T2a, группа С	7 (13)
T2b, группа D	28 (53)
Медиана высоты опухоли, мм (Me±δ)	2,8±1,2
Медиана протяженности опухоли, мм (Me±δ)	6,2±1,3
Количество курсов СИАХТ	от 1 до 7
Медиана срока от СИАХТ до БТ, мес. (диапазон)	8 (1-48)
Медиана срока наблюдения, мес. (диапазон)	39 (3-107)

При помощи ROC-анализа был найден временной критерий ≤ 3 месяца от момента проведения СИАХТ до последующей БТ, являющийся критичным для возникновения постлучевых осложнений (площадь под кривой 0,748, чувствительность 65,6%, специфичность 78,7%, $p < 0,001$) (рисунок 5.12).

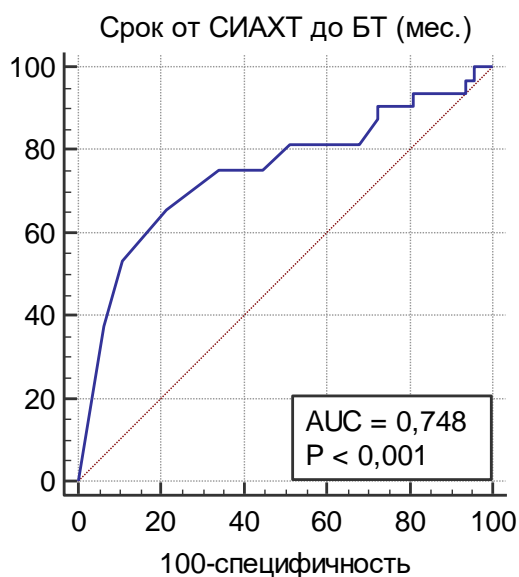


Рисунок 5.12 – ROC-кривая временного критерия от СИАХТ до проведения БТ

Методом Каплана-Мейера было показано, что риск возникновения постлучевых осложнений после БТ в группе пациентов, лечение которым производилось в сроки ≤ 3 месяца после СИАХТ статистически достоверно более высокий ($p=0,0003$) (рисунок 5.13).

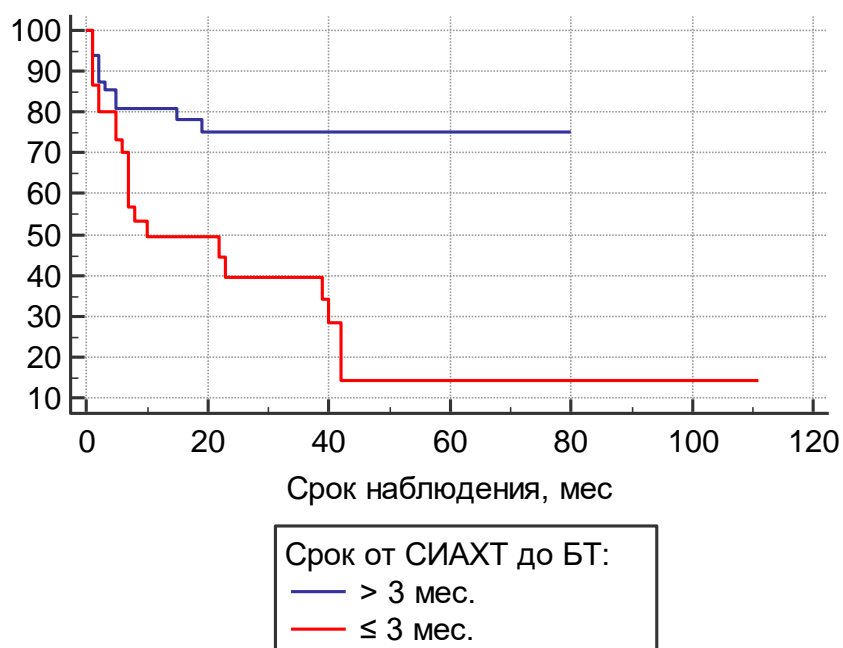


Рисунок 5.13 – Связь срока проведения СИАХТ и последующей БТ с риском развития постлучевых осложнений

5.1.2.4. Итоды постлучевых осложнении

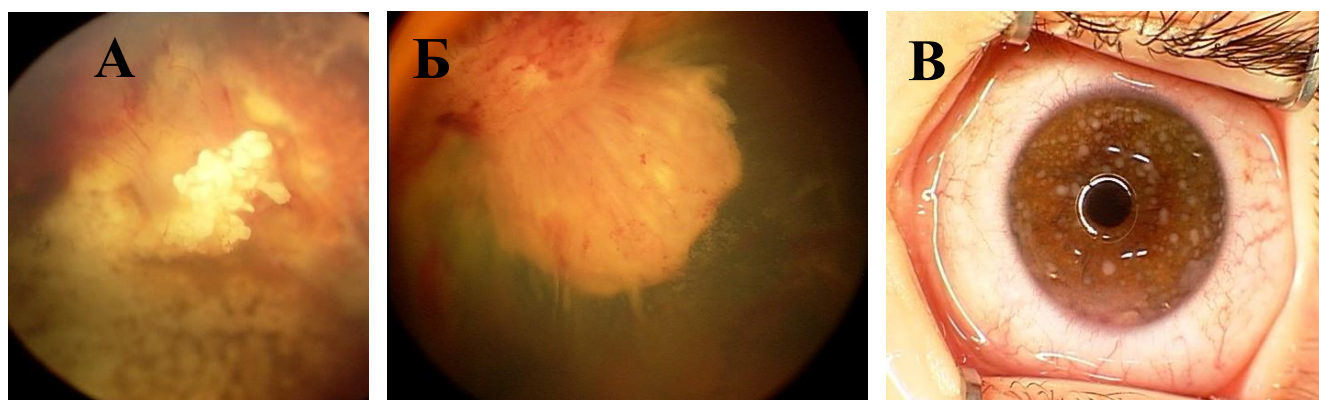
Развитие интраокулярных осложнении на фоне локального лечения дискредитирует эффективность и функциональный результат лечения, а прогрессирующее осложнении с развитием тотального помутнения или фиброза стекловидного тела с последующей субатрофией глазного яблока, вторичной неоваскулярной глаукомы, приводят к потребности в энуклеации даже при отсутствии видимых признаков активной опухоли в глазу.

В большинстве случаев радиоиндуцированные осложнения были купированы посредством консервативной терапии (n=18), которая включала в себя инстилляции ангиопротекторов (метилэтилпиридинол 1%), рассасывающих (йодид калия 3%) и нестероидных противовоспалительных препаратов (например, диклофенак 0,1%) по 1-2 капле в конъюнктивальную полость 4 раза в день в течение 2 месяцев. Дополнительно назначались внутрь гемостатические средства (этамзилат 250 мг) и ангиопротекторы (аскорбиновая кислота + рутозид 50 мг+50 мг) в течение 2 месяцев. Дозировку препаратов рассчитывали в зависимости от веса и возраста пациента.

В случае отсутствия эффекта от проводимого консервативного лечения осложнения купировали при помощи ретробульбарной инфузионной терапии (n=10). Данную процедуру осуществляли в условиях общей анестезии, выполняли пункцию ретробульбарного пространства иглой с проводником на глубину 35 мм, далее по проводнику вводили катетер диаметром 0,6 мм и фиксировали его к коже нижнего века, проводник удаляли. Через катетер в ретробульбарное пространство вводили глюкокортикостероиды (дексаметазон 4 мг/мл), гемостатические средства (этамзилат 125 мг/мл), ангиопротекторы (метилэтилпиридинол 10 мг/мл) в 4–5-кратном режиме в день с продолжительностью курса в течение 7–10 дней.

Среди неблагоприятных исходов интраокулярных осложнении при проведении БТ у 3-х пациентов была выполнена энуклеация в сроки от 4 до 6 месяцев по поводу геморрагических осложнении с невозможностью визуального контроля за состоянием опухолевых очагов. У 4 пациентов поводом для энуклеации стала прогрессия опухоли на фоне развития непролиферативной

ретинопатии в сочетании с оптической нейропатией и частичным гемофтальмом (n=2) и неполного ответа на проводимое лечение с массивным рецидивированием в другие отделы сетчатки (n=2), сопровождающееся развитием вторичной глаукомы у 1 пациента. Еще у 3 пациентов энуклеация была проведена по причине отдаленной прогрессии РБ, с выходом опухоли в переднюю камеру у 2-х пациентов, в сроки от 5 до 15 месяцев после проведения БТ на фоне достижения клинически полной регрессии (рисунок 5.14).



А – картина глазного дна до БТ

Б – продолженный рост опухоли после БТ

В – прогрессия опухоли в переднюю камеру

Рис. 5.14 – Картина глазного дна и переднего отрезка при отдаленной прогрессии РБ

В общей сложности энуклеация была проведена в 9% случаев (n=10). В большинстве случаев причиной удаления глаза стала прогрессия опухоли (n=7). Единственные глаза были сохранены в 93% случаев (n=26). Процентное соотношение сохраненных и удаленных глаз представлено на рисунке 5.15.



Рисунок 5.15 – Процентное соотношение сохраненных и удаленных глаз

Дополнительно методом Каплана-Мейера оценивалась общая выживаемость пациентов с РБ, которая при сроке наблюдения 5 лет составила 100%, а при сроке 7 лет – 96% (рисунок 5.16). Один пациент умер в возрасте 6 лет и 7 месяцев по причине диссеминации по центральной нервной системе вторичной опухоли – эстеziонейробластомы после проведения ДЛТ через 2 года после завершения лечения РБ [43].

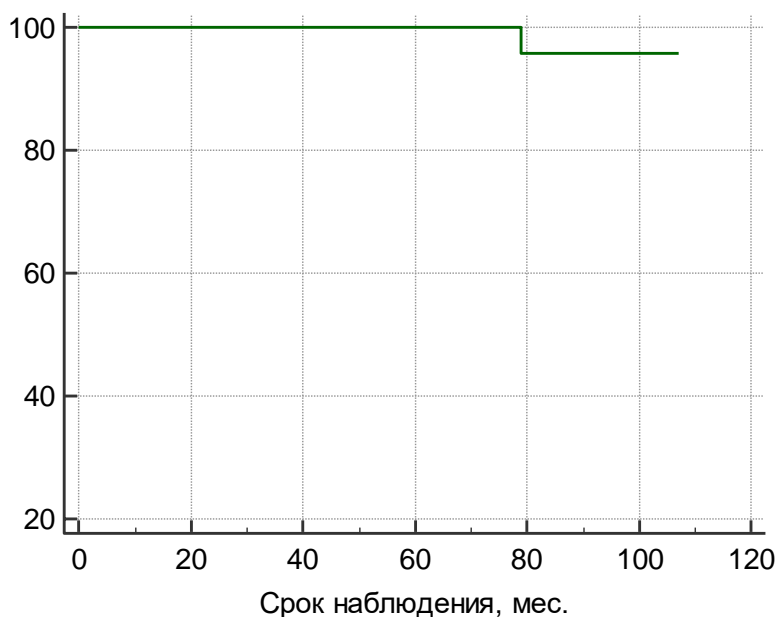


Рисунок 5.16 – Общая выживаемость пациентов с РБ в ОГ

Также оценивалась сохранность глаз по группам, которая статистически достоверно различалась ($p=0,0076$). Так, трехлетняя и пятилетняя органосохранность в группе А ($n=18$) составила 100%, в группе В ($n=42$) – 97%, в группе С ($n=20$) – 94%, в группе D ($n=36$) – 75% (рисунок 5.17).

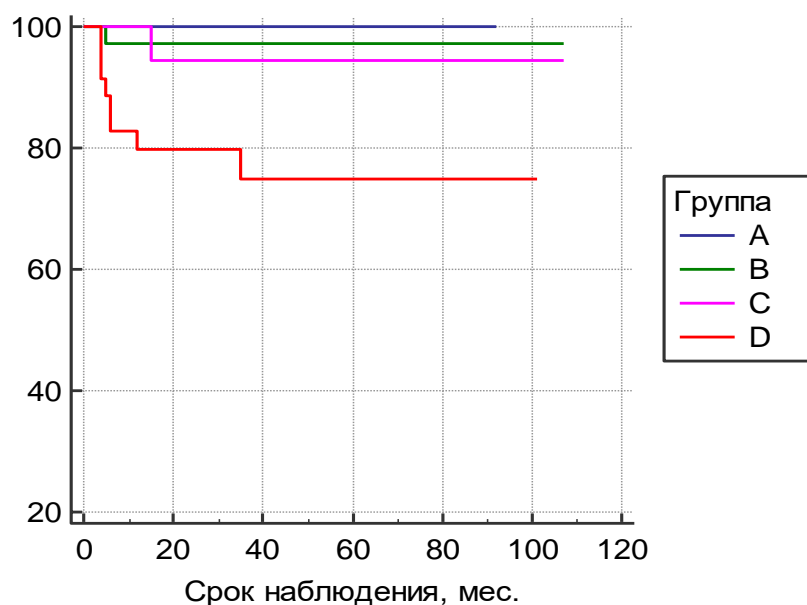


Рисунок 5.17 – Сохранность глаз у пациентов с РБ по группам

5.1.3. Функциональные результаты

Основной задачей локального лечения РБ является достижение клинически полной регрессии опухоли и сохранение глаза как органа. Не менее важной задачей является сохранение зрения. Учитывая медиану возраста пациентов (26 мес.), которым проводилась БТ, и специфику заболевания – нередко мультифокальный характер поражения, локализацию опухолевых очагов в центральных отделах глазного дна, предшествующее системное и локальное химиотерапевтическое лечение, оценить некорректируемую остроту зрения (НКОЗ) и максимальную корректируемую остроту зрения (МКОЗ) удалось в 47% случаев ($n=55$), в 9% ($n=10$) была выполнена энуклеация, в 44% ($n=51$) при обследовании глазного дна в условиях медикаментозного сна патологии ДЗН и МЗ обнаружено не было, что означает наличие сохраненных зрительных функций. Оценить зрительные функции до начала лечения не представлялось возможным ввиду возраста пациентов.

После БТ наблюдалось отсутствие зрительных функций в 1% (n=2), низкие зрительные функции (МКОЗ менее 0,05) – в 13% (n=15). МКОЗ составила в среднем $0,52 \pm 0,37$ в 33% (n=38), из них: в 16% случаев МКОЗ была высокой и составила от 0,5 до 1, в 9% - от 0,1 до 0,5 и в 8% - от 0,05 до 0,1 (рисунок 5.18).

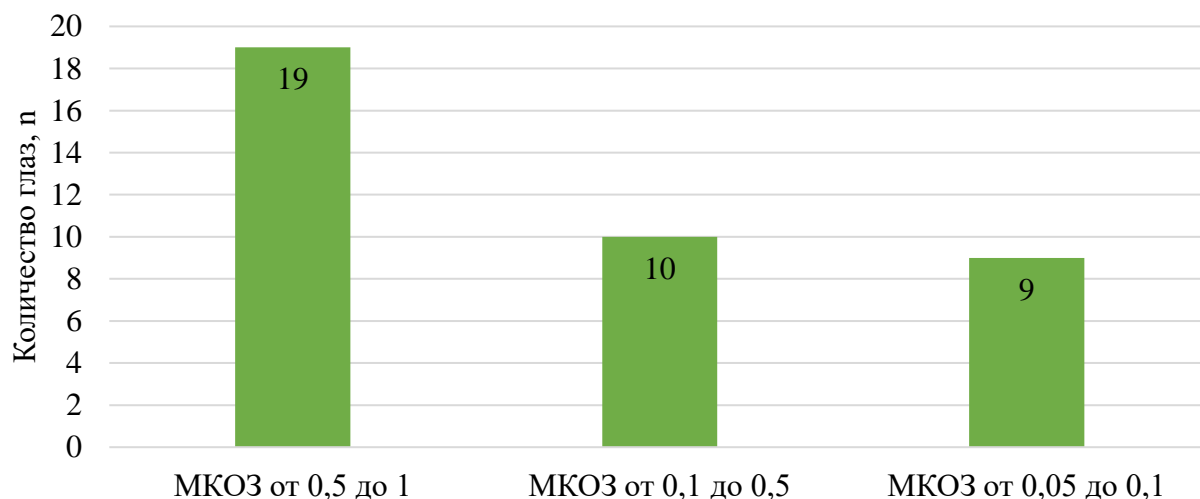
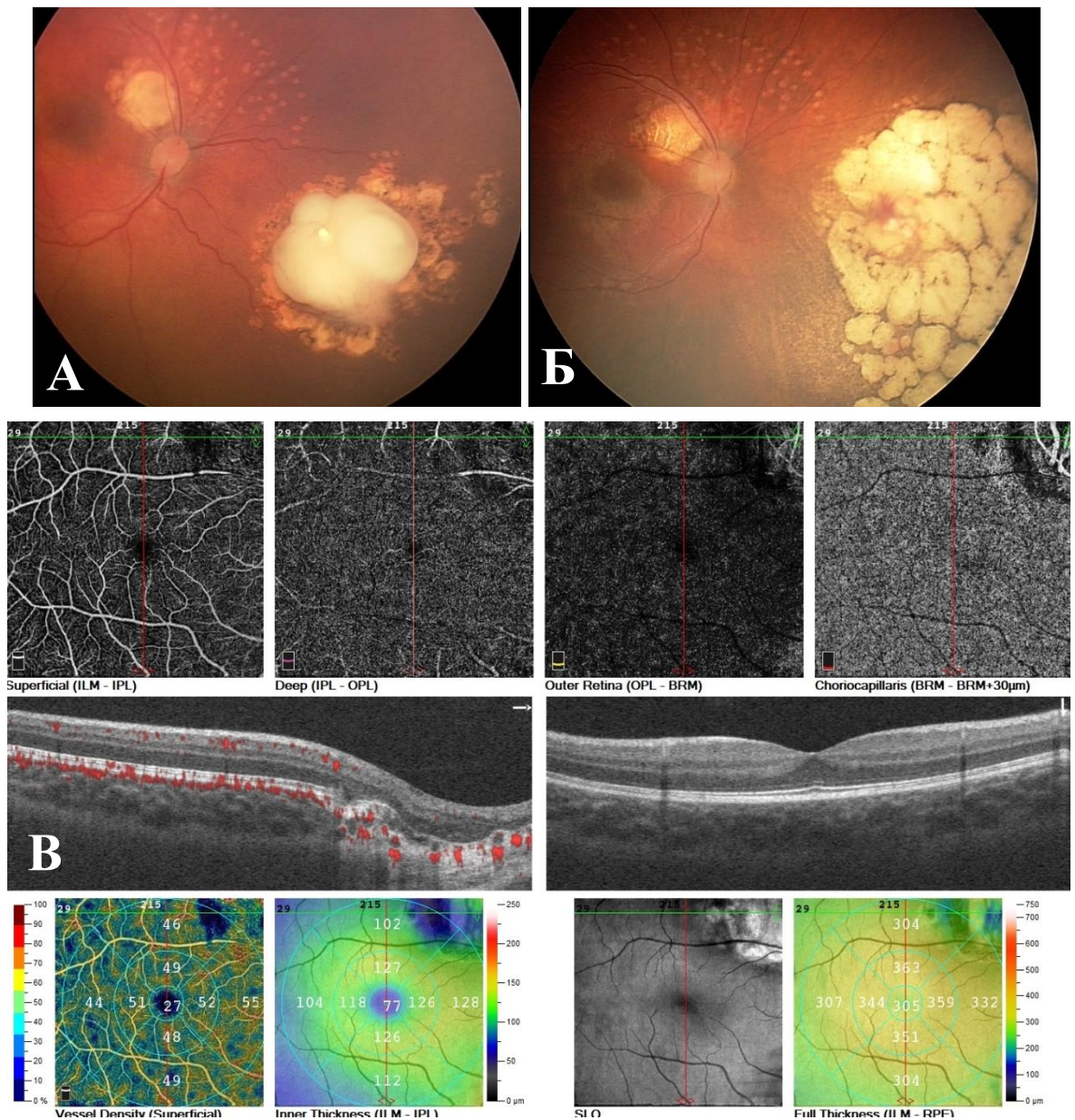


Рисунок 5.18 – Распределение глаз (n) по МКОЗ

При этом МКОЗ статистически значимо коррелировала с локализацией облученной опухоли и была выше в случае периферического расположения очага - коэффициент ранговой корреляции Спирмена $\rho=0,54$; 95%ДИ=0,32 – 0,7, $p<0,0001$. Кроме того, наблюдалась статистически значимая корреляция с видом изотопа, используемого для облучения опухоли: МКОЗ была выше при использовании стронциевого ОА - коэффициент ранговой корреляции Спирмена $\rho=0,46$; 95%ДИ=0,23 – 0,65, $p=0,0003$. Корреляции МКОЗ с числом проведенных облучений в случае мультифокального поражения получено не было, $p=0,2$.

При проведении ОКТ-ангиографии в группе пациентов с локализацией опухоли на крайней либо средней периферии глазного дна (n=19) было показано, что сосуды, кровоснабжающие макулярную зону, не имеют признаков лучевого повреждения, сохраняется нормальная сосудистая архитектоника, вследствие чего зрительные функции у данной группы пациентов остаются высокими (МКОЗ в среднем $0,81 \pm 0,18$) (рисунок 5.19).



А – картина глазного дна до лечения

Б – картина глазного дна через 8 месяцев после БТ

В – данные ОКТ – ангиографии

Рисунок 5.19 – ОКТ-ангиография МЗ у пациента с РБ после БТ с Ru-106 очага периферической локализации

5.1.4. Расчет оптимальных параметров облучения

Расчет оптимальных апикулярной и склеральной доз облучения для рутениевых и стронциевых ОА, то есть обладающих достаточной эффективностью и наименьшей лучевой нагрузкой, был произведен с помощью ROC-анализа.

В качестве показателя эффективности учитывалось достижение клинически полной регрессии опухоли, зависимыми переменными являлись дозные нагрузки на вершину опухолевого очага и на склеру.

Индекс Юдена для рутениевых ОА при учете дозных нагрузок на вершину опухолевого очага составил 85 Гр (площадь под кривой 0,951, чувствительность 97,4%, специфичность 83,3%, $p < 0,001$), на склеру 323 Гр (площадь под кривой 0,891, чувствительность 76,7%, специфичность 89,5%, $p < 0,001$) (рисунок 5.20); для стронциевых ОА соответствующие показатели составили 158 Гр на вершину опухоли (площадь под кривой 0,954, чувствительность 89,3%, специфичность 93,7%, $p < 0,001$) и 662 Гр на склеру (площадь под кривой 0,854, чувствительность 81,2%, специфичность 83,3%, $p < 0,001$) (рисунок 5.21).

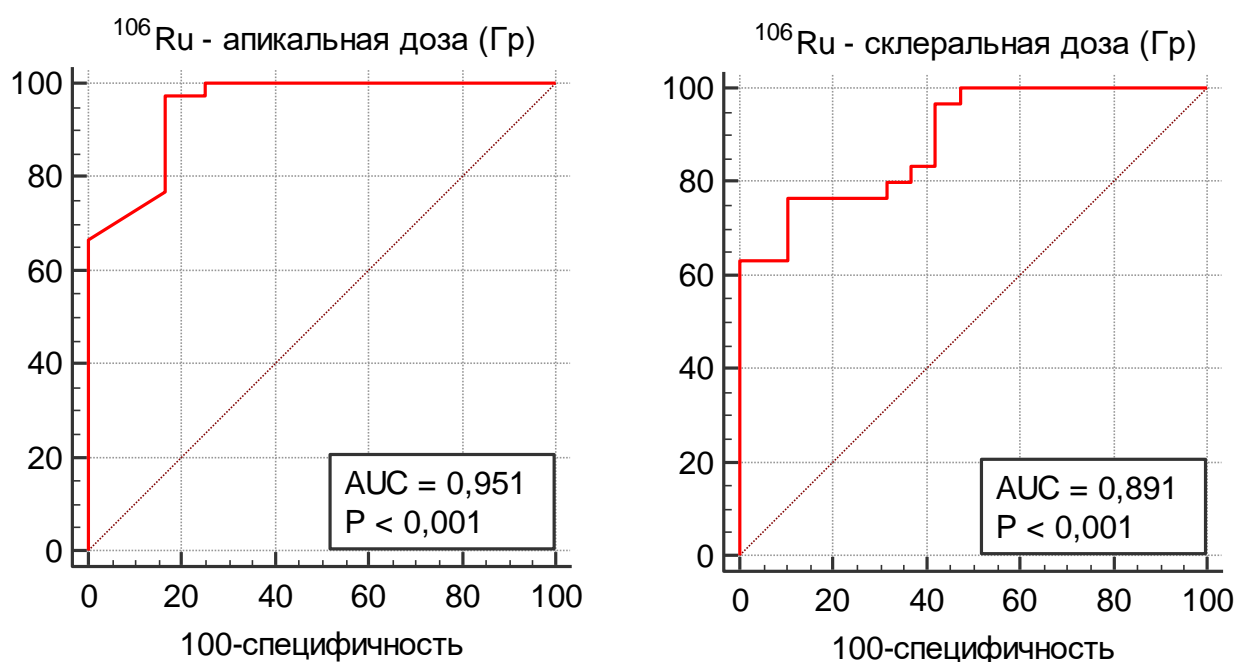


Рисунок 5.20 – ROC-кривые оптимальных параметров облучения для Ru-106

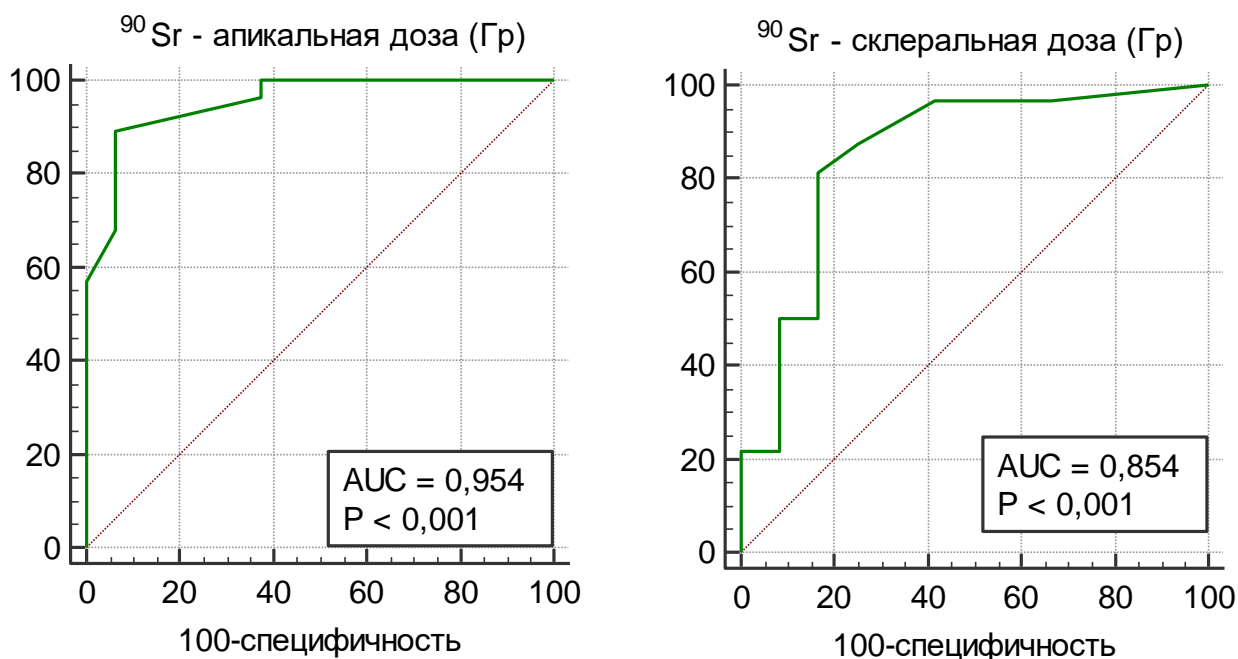


Рисунок 5.21 – ROC-кривые оптимальных параметров облучения для Sr-90

Были найдены оптимальные параметры облучения для рутениевых и стронциевых ОА, рассчитанные с учетом средних параметров опухолевого очага (таблица 5.6).

Таблица 5.6 – Оптимальные параметры облучения РБ для изотопов Ru-106 и Sr-90

Изотоп	Апикальная доза, Гр	Склеральная доза, Гр	Высота опухоли, мм (Me±δ)	Протяженность опухоли, мм (Me±δ)
Ru-106/Rh-106	85	323	3,1±0,3	6,5±1,9
Sr-90/Y-90	158	662	2,0±0,3	4,8±1,6

Примечание: $p < 0.001$

5.2. Сравнительный анализ результатов брахитерапии интраокулярной ретинобластомы с изотопами Ru-106 и Sr-90

Для проведения сравнительного анализа результатов БТ интраокулярной РБ, проведенной по оптимизированной органосохраняющей технологии, с использованием рутениевых и стронциевых ОА необходимо было оценить уровень

локального контроля над опухолью, радиоиндуцированные осложнения и их исходы в статистически однородных группах.

5.2.1. Стандартизация групп пациентов

Для проведения сравнительного анализа результатов БТ с изотопами Ru-106 и Sr-90 были сформированы две независимые группы, которые были статистически однородными по возрасту пациентов на момент проведения лечения, высоте и протяженности опухолевого очага, его локализации (центральной – вблизи ДЗН и МЗ, либо периферической), срокам наблюдения и проведения СИАХТ до БТ.

Следует отметить, что глаза с мультифокальной формой РБ, облученные одновременно с использованием рутениевых и стронциевых ОА, а также глаза, подвергнутые многократному облучению с нескольких полей, были исключены из сравнительного анализа.

В результате стандартизации группа БТ с Ru-106 составила 38 пациентов (38 глаз), а группа БТ со Sr-90 – 29 пациентов (29 глаз). В группу БТ с Ru-106 вошло 17 девочек и 21 мальчик в возрасте от 4 до 65 месяцев (медиана возраста – 26,5 мес.), а в группу БТ со Sr-90 – 16 девочек и 13 мальчиков в возрасте от 4 до 44 месяцев (медиана возраста – 18,3 мес.). Возраст в группах был сравним ($p=0,179$, U-тест).

Очаги РБ имели как центральную, так и периферическую локализацию: в группе БТ с Ru-106 в 3 случаях опухоль локализовалась макулярно, в 2 – парамакулярно, в 7 – ЮП и в 26 – на средней и крайней периферии. В группе БТ со Sr-90 РБ локализовалась в 4 случаях ЮП и в 25 – на средней и крайней периферии. Группы были однородны по локализации опухолевого очага ($p=0,147$ по точному критерию Фишера).

Кроме того, важную роль в развитии радиоиндуцированных осложнений играет предшествующая СИАХТ, что было подробно описано в разделе «влияние СИАХТ на риск развития постлучевых осложнений». Учитывая последнее, группы сравнительного анализа были стандартизированы по данному признаку ($p=0,89$ по критерию χ^2) с учетом временного критерия ($p=0,13$, U-тест): в группе БТ с Ru-106

СИАХТ была проведена в 15 случаях, при этом медиана срока от СИАХТ до БТ составила 18,3 месяца (от 1 до 48 мес.), в группе БТ со Sr-90 - в 11 случаях при медиане срока 7,2 месяца (от 1 до 16 мес.).

Основные показатели в стандартизированных группах сравнения представлены в таблице 5.7.

Таблица 5.7 – Основные показатели в стандартизированных группах сравнения БТ с Ru-106 и Sr-90

Критерий	БТ с Ru-106 (n=38)	БТ со Sr-90 (n=29)	p
Медиана высоты опухоли, мм (диапазон)	2,2 (0,8-3,0)	2,1 (1,2-3)	0,162*
Медиана протяженности опухоли, мм (диапазон)	5,0 (2,0-8,0)	4,8 (2,6-7,6)	0,658*
Локализация опухоли (центральная/периферическая)	12/26	4/25	0,147**
Медиана срока наблюдения, мес. (диапазон)	40,3 (3-124)	44,2 (3-88)	0,41*
Медиана возраста на момент лечения, мес. (диапазон)	26,5 (4-65)	18,3 (4-44)	0,179*
Предшествующая СИАХТ (наличие/отсутствие)	15/23	11/18	0,89***
Медиана срока от СИАХТ до БТ, мес. (диапазон)	18,3 (1-48)	7,2 (1-16)	0,13*

Примечание:

* - уровень значимости, рассчитанный по критерию Манна-Уитни (U-тест).

** - уровень значимости, рассчитанный по точному двустороннему критерию Фишера.

*** - уровень значимости, рассчитанный по критерию χ^2 .

5.2.2. Локальный контроль над опухолью

В группе БТ с Ru-106 полная регрессия опухоли была достигнута в 65,5% случаев (n=25), частичная регрессия – в 31,5% (n=12), продолженный рост – в 3% (n=1); в группе БТ со Sr-90 полная регрессия опухоли – в 69% (n=20), частичная регрессия – в 31% (n=9), продолженный рост опухоли не наблюдался. Локальный

контроль над опухолью при использовании рутениевых ОА составил 97%, а при использовании стронциевых ОА – 100%, что не имело статистически значимых различий ($p=0,67$ по критерию χ^2) (рисунок 5.22).

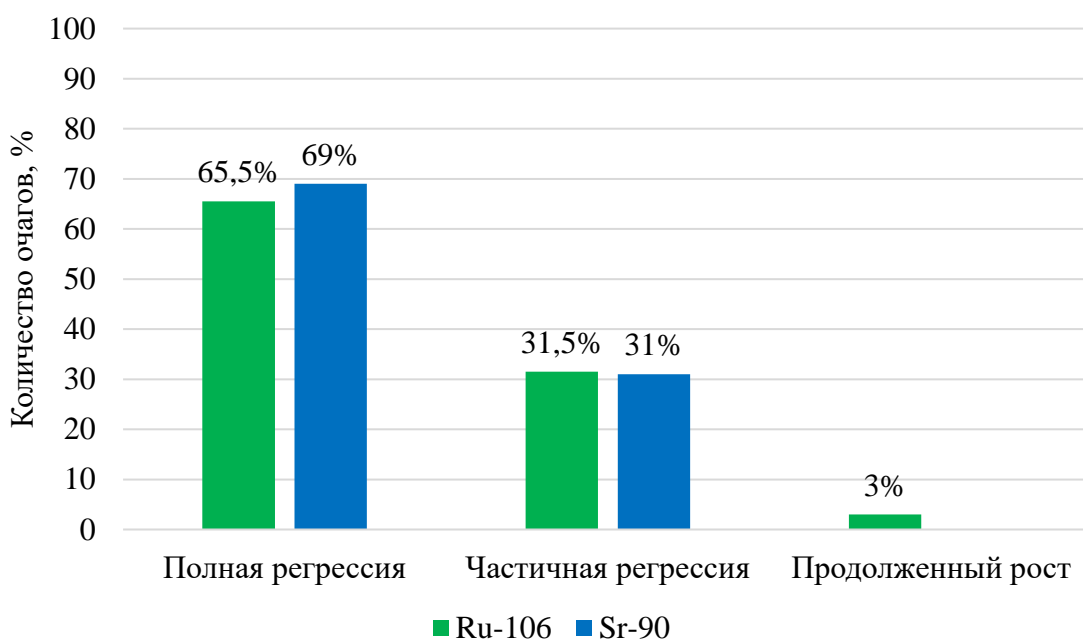


Рисунок 5.22 – Локальный контроль над опухолью (%) в группах БТ с Ru-106 и Sr-90

При оценке сроков ($p=0,77$, U-тест) и типов регрессии опухоли в группах сравнительного анализа статистически значимых различий не выявлено ($p=0,249$ по точному критерию Фишера): в группе БТ с Ru-106 I тип регрессии наблюдался в 11% ($n=4$), II – 5% ($n=2$), III – 13% ($n=5$), IV – 68% ($n=26$); в группе БТ со Sr-90 I тип регрессии составил 3% ($n=1$), II – 7% ($n=2$), IV – 90% ($n=26$), в случае продолженного роста опухоли тип регрессии не оценивался (таблица 5.8).

Таблица 5.8 – Показатели локального контроля опухоли в стандартизированных группах сравнения БТ с Ru-106 и Sr-90

Критерий	БТ с Ru-106 ($n=38$)	БТ со Sr-90 ($n=29$)	p
Полная регрессия, n (%)	25 (65,5%)	20 (69%)	0,67*
Частичная регрессия, n (%)	12 (31,5%)	9 (31%)	

Продолженный рост, n (%)	1 (3%)	0	
I и IV типы регрессии, n (%)	30 (79%)	27 (93%)	0,249*
II и III типы регрессии, n (%)	7 (18%)	2 (7%)	
Продолженный рост, n (%)	1 (3%)	0	
Медиана срока регрессии, мес. (диапазон)	4,7 (1-14)	4,2 (1-8)	0,77**

Примечание:

* - уровень значимости, рассчитанный по критерию χ^2 .

** - уровень значимости, рассчитанный по критерию Манна-Уитни (U-тест).

5.2.3. Радиоиндуцированные осложнения и исходы

В группе БТ со Sr-90 осложнений выявлено не было. В группе БТ с Ru-106 в 21% случаев (n=8) отмечены следующие осложнения: непролиферативная ретинопатия в сочетании с оптической нейропатией и частичным гемофтальмом (n=3), пролиферативная ретинопатия (n=1), оптическая нейропатия (n=2), частичный гемофтальм (n=1), лучевая катаракта (n=1).

Статистические различия по количеству осложнений между группами были значимыми (p=0,008 по точному критерию Фишера) (таблица 5.9).

Таблица 5.9 – Постлучевые осложнения в стандартизированных группах сравнения БТ с Ru-106 и Sr-90

Критерий	БТ с Ru-106 (n=38)	БТ со Sr-90 (n=29)	p
Осложнения, n (наличие/отсутствие)	8/30	0/29	0,008*

Примечание: * - уровень значимости, рассчитанный по точному двустороннему критерию Фишера.

Дополнительно методом Каплана-Мейера было выявлено, что применение стронциевых ОА сопровождается статистически достоверно (p=0,0008) наименьшей вероятностью развития постлучевых осложнений в отличие от применения рутениевых ОА (рисунок 5.23).

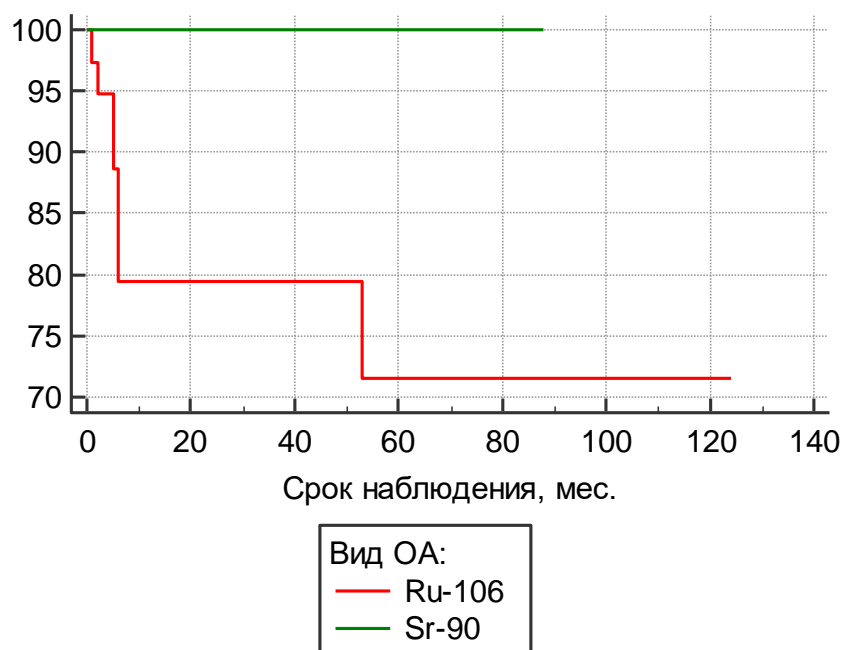


Рисунок 5.23 – Связь вида используемого ОА с риском развития постлучевых осложнений

Достоверных различий в сохранности глаз при сравнительном анализе в каждой их групп не выявлено ($p=1,0$ по точному критерию Фишера): в группе БТ с Ru-106 энуклеация была проведена в 2 случаях по причине продолженного роста ($n=1$) и отдаленной прогрессии опухоли через 12 месяцев после достижения клинически полной регрессии ($n=1$), в группе БТ со Sr-90 энуклеация была проведена по причине прогрессии опухоли через 5 месяцев после достижения клинически полной регрессии ($n=1$) (таблица 5.10).

Таблица 5.10 – Сохраненные глаза в стандартизированных группах сравнения БТ с Ru-106 и Sr-90

Критерий	БТ с Ru-106 (n=38)	БТ со Sr-90 (n=29)	p
Глаза, n (сохраненные/удаленные)	36/2	28/1	1,0*

Примечание: * - уровень значимости, рассчитанный по точному двустороннему критерию Фишера.

5.3. Сравнительный анализ результатов многопольной брахитерапии у пациентов с мультифокальной формой ретинобластомы

Для проведения сравнительного анализа результатов эффективности многопольной БТ у пациентов с мультифокальной формой РБ и однопольной БТ необходимо было оценить уровень локального контроля над опухолью, радиоиндуцированные осложнения и их исходы в статистически однородных группах.

5.3.1. Стандартизация групп пациентов

Для оценки эффективности многопольной БТ был проведен сравнительный анализ. Контрольная группа была представлена пациентами, которым облучение проводилось с одного поля.

Для проведения сравнительного анализа группы были стандартизированы по высоте и протяженности опухолевого очага, его локализации, возрасту пациентов на момент проведения лечения, срокам наблюдения, предшествующей СИАХТ и видам используемых для облучения ОА.

Следует отметить, что глаза, облученные одновременно или последовательно с использованием двух видов ОА (рутениевых и стронциевых), были исключены из сравнительного анализа.

В результате стандартизации группа многопольной БТ составила 33 пациента (35 глаз – 78 опухолевых очагов), а группа однопольной БТ - 60 пациентов (60 глаз – 60 опухолевых очагов). Основные показатели в стандартизированных группах сравнения представлены в таблице 5.11.

Таблица 5.11 – Основные показатели в стандартизированных группах сравнения многопольной и однопольной БТ

Критерий	Многопольная БТ (n=78)	Однопольная БТ (n=60)	р
Медиана высоты опухоли, мм (диапазон)	2,6 (0,7-6,3)	2,7 (1,0-7,5)	0,91*

Медиана протяженности опухоли, мм (диапазон)	6,0 (2,8-12,3)	6,0 (2,0-12,0)	0,71*
Локализация опухоли (центральная/периферическая)	18/60	19/41	0,26**
Медиана срока наблюдения, мес. (диапазон)	48,5 (3-107)	40,8 (3-100)	0,1*
Медиана возраст на момент лечения, мес. (диапазон)	26,2 (6-65)	25,5 (4-109)	0,187*
Предшествующая СИАХТ (наличие/отсутствие)	41/37	30/30	0,76**
Медиана срока от СИАХТ до БТ, мес. (диапазон)	8,3 (1-35)	10,5 (1-48)	0,78*
Вид ОА (рутениевый/стронциевый)	66/12	44/16	0,1**

Примечание:

* - уровень значимости, рассчитанный по критерию Манна-Уитни (U-тест).

** - уровень значимости, рассчитанный по критерию χ^2 .

5.3.2. Локальный контроль над опухолью

В группе многопольной БТ полная регрессия опухоли была достигнута в 68% случаев (n=53), частичная регрессия – в 26% (n=20), продолженный рост – в 6% (n=5); в группе однопольной БТ полная регрессия опухоли наблюдалась в 70% (n=42), частичная регрессия – в 30% (n=18), продолженный рост опухоли не зарегистрирован (рисунок 5.24).

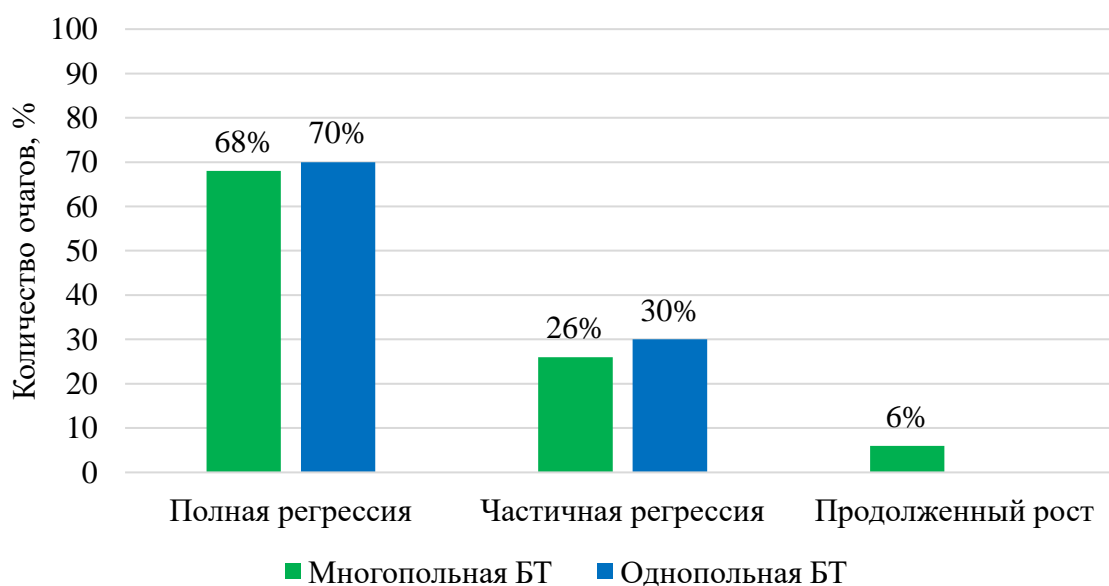


Рисунок 5.24 – Локальный контроль над опухолью (%) в группах многопольной и однопольной БТ

Локальный контроль над опухолью при облучении с одного поля составил 100% в сравнении с облучением с нескольких полей, где локальный контроль был достигнут в 94% случаев, что не имело статистически значимых различий ($p=0,128$ по критерию χ^2).

Кроме того, была проведена оценка типов и сроков регрессии опухоли в группах сравнительного анализа. В результате статистически значимых различий как в сроках ($p=0,079$, U-тест), так и в типах регрессии ($p=0,126$ по критерию χ^2) выявлено не было: в группе многопольной БТ I тип регрессии наблюдался в 12% ($n=9$), II – 4% ($n=3$), III – 15% ($n=12$), IV – 63% ($n=49$); в группе однопольной БТ I тип регрессии составил 7% ($n=4$), II – 5% ($n=3$), III – 18% ($n=11$), IV – 70% ($n=42$), в случае продолженного роста опухоли тип регрессии не оценивался (таблица 5.12).

Таблица 5.12 – Показатели локального контроля опухоли в стандартизированных группах сравнения многопольной и однопольной БТ

Критерий	Многопольная БТ	Однопольная БТ	p
	(n=78)	(n=60)	
Полная регрессия, n (%)	53 (68%)	42 (70%)	0,128*
Частичная регрессия, n (%)	20 (26%)	18 (30%)	
Продолженный рост, n (%)	5 (6%)	0	
I и IV типы регрессии, n (%)	58 (75%)	46 (77%)	0,126*
II и III типы регрессии, n (%)	15 (19%)	14 (23%)	
Продолженный рост, n (%)	5 (6%)	0	
Медиана срока регрессии, мес. (диапазон)	4,1 (1-16)	4,9 (1-16)	0,079**

Примечание:

* - уровень значимости, рассчитанный по критерию χ^2 .

** - уровень значимости, рассчитанный по критерию Манна-Уитни (U-тест).

5.3.3. Радиоиндуцированные осложнения и исходы

В группе многопольной БТ в 46% случаев ($n=16$) наблюдались следующие постлучевые осложнения: непролиферативная ретинопатия в сочетании с

оптической нейропатией и частичным гемофтальмом (n=5), оптическая нейропатия в сочетании с частичным гемофтальмом (n=3), изолированная оптическая нейропатия (n=2), частичный гемофтальм (n=3), лучевая катаракта (n=2), вторичная глаукома (n=1).

В группе однополюсной БТ в 23% случаев (n=14) были выявлены следующие радиоиндуцированные осложнения: непролиферативная ретинопатия в сочетании с оптической нейропатией и частичным гемофтальмом (n=6), пролиферативная ретинопатия в сочетании с частичным гемофтальмом (n=1), частичный гемофтальм (n=1), оптическая нейропатия в сочетании с частичным гемофтальмом (n=3), изолированная оптическая нейропатия (n=1), лучевая катаракта (n=2) (рисунок 5.25).

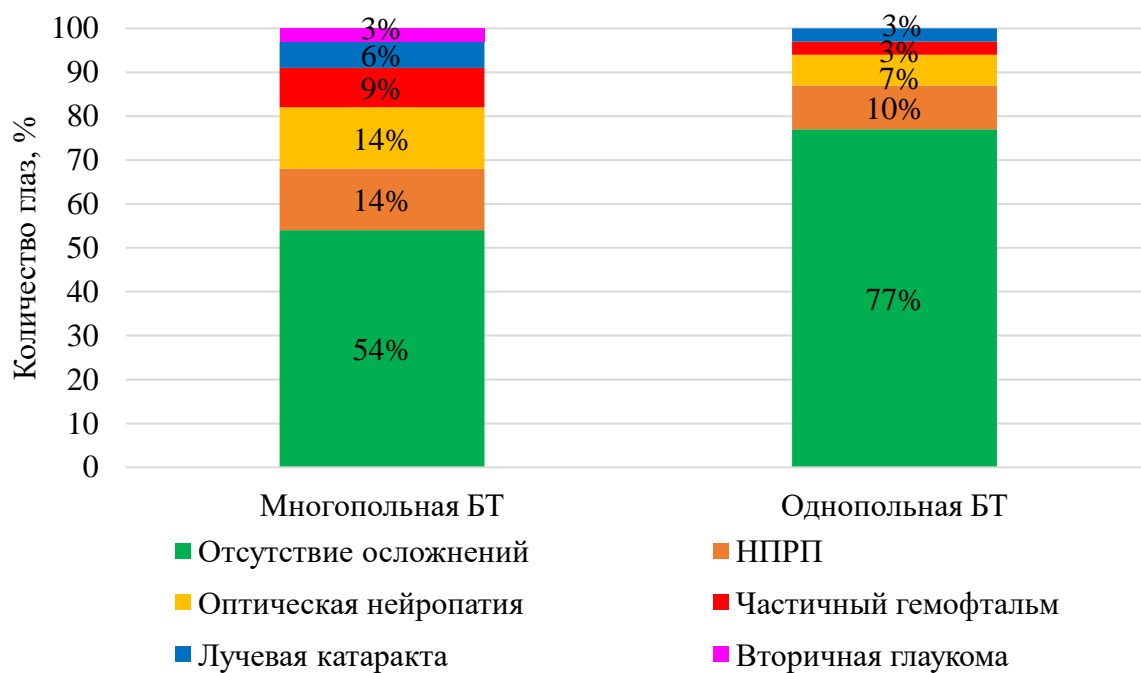


Рисунок 5.25 – Процентное распределение постлучевых осложнений в группах многополюсной и однополюсной БТ

В результате было показано, что в группе многополюсной БТ постлучевые осложнения встречались статистически достоверно чаще, чем в группе однополюсной БТ ($p=0,02$ по критерию χ^2). При этом статистически достоверной разницы в сроке возникновения постлучевых осложнений после окончания лечения в группах сравнения не было ($p=0,356$, U-тест) (таблица 5.13).

Таблица 5.13 – Постлучевые осложнения в стандартизированных группах сравнения многополюсной и однополюсной БТ

Критерий	Многополюсная БТ (n=35)	Однополюсная БТ (n=60)	p
Осложнения, n (наличие/отсутствие)	16/19	14/46	0,02*
Медиана срока наступления осложнений, мес. (диапазон)	4,7 (1-11)	4,25 (1-10)	0,356**

Примечание:

* - уровень значимости, рассчитанный по критерию χ^2 .

** - уровень значимости, рассчитанный по критерию Манна-Уитни (U-тест).

Кроме того, была проведена оценка влияния кратности облучения на риск развития постлучевых осложнений (рисунок 5.26). Методом Каплана-Мейера было статистически достоверно показано, что риск развития постлучевых осложнений возрастает с кратностью облучений ($p=0,0005$).

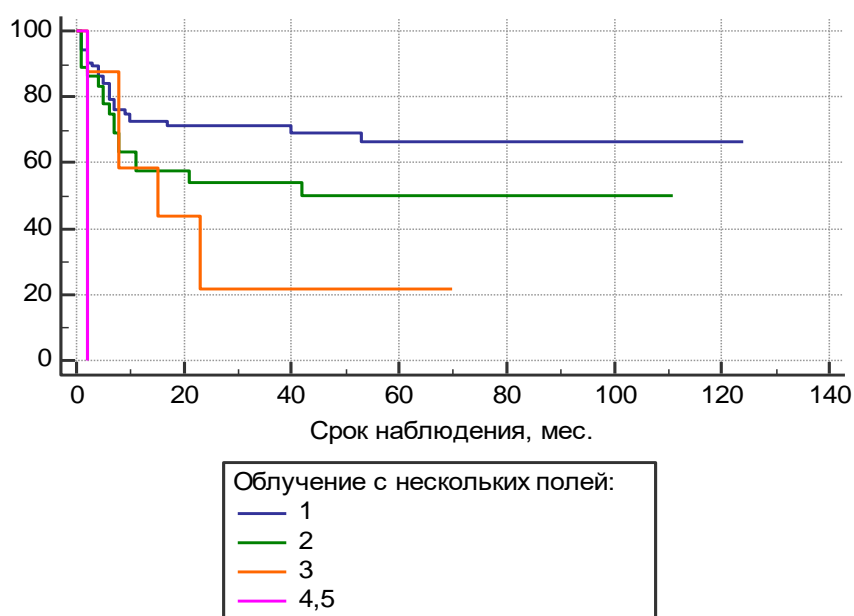


Рисунок 5.26 – Влияние кратности облучения на риск развития постлучевых осложнений

При проведении сравнительного анализа сохранности глаз в каждой из групп статистически значимые различия не выявлены ($p=0,16$ по точному критерию

Фишера): в группе многопольной БТ было удалено 6 глаз, в 2 случаях единственные, по причине прогрессии опухоли (n=4) и развития осложнений с невозможностью визуального контроля за состоянием опухоли (n=2); в группе однопольной БТ энуклеация была проведена у 4 пациентов по причине прогрессии опухоли (n=3) и развития осложнений (n=1) (таблица 5.14).

Таблица 5.14 – Сохраненные глаза в стандартизированных группах сравнения многопольной и однопольной БТ

Критерий	Многопольная БТ (n=35)	Однопольная БТ (n=60)	p
Глаза, n (сохраненные/удаленные)	29/6	56/4	0,16*

Примечание: * - уровень значимости, рассчитанный по точному двустороннему критерию Фишера.

Органосохраняющая эффективность проведенного лечения в группах сравнения представлена на рисунке 5.27.

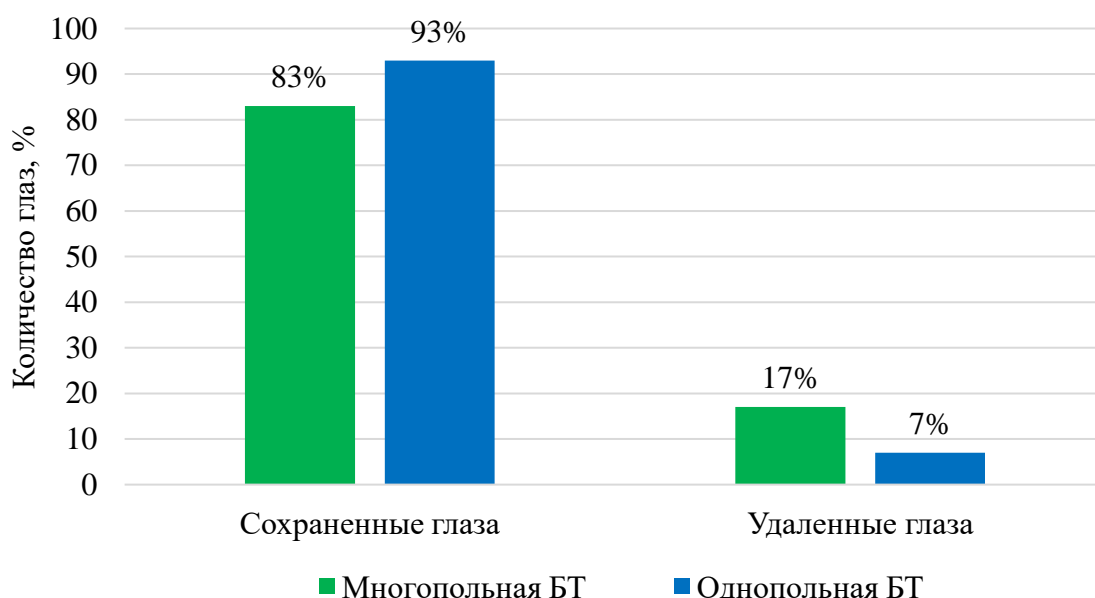


Рисунок 5.27 – Процентное распределение сохранности глаз в группах многопольной и однопольной БТ

Таким образом, проведен анализ результатов БТ по оптимизированной органосохраняющей технологии в системе современного лечения интраокулярной РБ, по результатам которого полный локальный контроль над опухолью удалось достичь в 85%, неполный локальный контроль в 11%, продолженный рост был зарегистрирован в 3%, рецидив опухоли – в 1% случаев. Органосохраняющая эффективность проведенного лечения составила 91%, при этом единственные глаза были сохранены в 93% случаев. Постлучевые осложнения были зарегистрированы в 34% случаев. В результате проведенного многофакторного анализа были выявлены факторы риска развития интраокулярных осложнений при БТ интраокулярной РБ с Ru-106, среди которых статистически достоверно значимыми стали высота более 2,5 мм и протяженность опухолевого очага более 7,3 мм, центральная локализация, склеральная доза облучения более 626 Гр, размер используемого ОА и сроки проведения лечения после СИАХТ, составляющие ≤ 3 месяцам. На основании полученных результатов были рассчитаны оптимальные параметры БТ интраокулярной РБ, которые составили для рутениевых ОА 85 Гр на вершину опухоли и 323 Гр на склеру, для стронциевых ОА - 158 Гр на вершину и 662 Гр на склеру. Проведен сравнительный анализ БТ интраокулярной РБ с изотопами Ru-106 и Sr-90, по результатам которого было показано, что применение стронциевых ОА в отличие от рутениевых позволяет достоверно минимизировать риск развития постлучевых осложнений при одинаково высоких показателях эффективности проводимого лечения обоими изотопами, составляющих 100% и 97% соответственно. Дополнительно проведен сравнительный анализ многопольной БТ у пациентов с мультифокальной формой РБ и однопольной БТ, по результатам которого уровень локального контроля над опухолью составил 94% при закономерно большем числе постлучевых осложнений, что достоверно не оказывает влияния на органосохраняющую эффективность проводимого лечения, составляющую 83%.

ГЛАВА 6. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ БРАХИТЕРАПИИ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ РЕТИНОБЛАСТОМЫ ПО СТАНДАРТНОЙ И ОПТИМИЗИРОВАННОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Целью данной главы был сравнительный анализ результатов БТ интраокулярной РБ по стандартной и оптимизированной технологии.

Для достижения поставленной цели необходимо было проведение сравнительного анализа клинико-статистических данных в группах пациентов, пролеченных по стандартной и оптимизированной технологии.

6.1. Сравнительный анализ результатов брахитерапии ретинобластомы

Для проведения сравнительного анализа результатов БТ интраокулярной РБ, проведенной по стандартной и оптимизированной органосохраняющей технологии, необходимо было оценить уровень локального контроля над опухолью, радиоиндуцированные осложнения и их исходы в статистически однородных группах.

6.1.1. Стандартизация групп пациентов

Для проведения сравнительного анализа результатов БТ по стандартной и оптимизированной технологии, включающей способ точного позиционирования ОА, разработанный хирургический инструментарий и рассчитанные оптимальные параметры облучения, были сформированы две независимые группы – ОГ и КГ. Группы были стандартизированы (приведены к статической однородности) по возрасту пациентов на момент проведения лечения, высоте и протяженности опухолевого очага, его локализации (центральной – вблизи ДЗН и МЗ, либо периферической), срокам наблюдения и проведения СИАХТ до БТ.

Следует отметить, что глаза с мультифокальной формой РБ, облученные одновременно с использованием рутениевых и стронциевых ОА, а также глаза, подвергнутые многократному облучению с нескольких полей, были исключены из сравнительного анализа.

В результате стандартизации ОГ пациентов, пролеченных по оптимизированной технологии, составила 64 пациента (64 глаза), а КГ пациентов, пролеченных по стандартной технологии, 30 пациентов (30 глаз). В ОГ вошло 33 мальчика и 31 девочка в возрасте от 4 до 109 месяцев (медиана возраста – 24,4 мес.), в КГ – 12 девочек и 18 мальчиков в возрасте от 4 до 62 месяцев (медиана возраста – 24,5 мес.).

Основные показатели в стандартизированных группах сравнения представлены в таблице 6.1.

Таблица 6.1 – Основные показатели в стандартизированных группах сравнения – ОГ и КГ

Критерий	ОГ (n=64)	КГ (n=30)	p
Медиана высоты опухоли, мм (диапазон)	2,6 (1-5,7)	2,9 (0,8-7,5)	0,5*
Медиана протяженности опухоли, мм (диапазон)	6,0 (2,0-12,0)	6,0 (3,0-12,0)	0,69*
Локализация опухоли (центральная/периферическая)	20/44	14/16	0,149**
Медиана срока наблюдения, мес. (диапазон)	45 (6-93)	64 (22-157)	0,08*
Медиана возраста на момент лечения, мес. (диапазон)	24,4 (4-109)	24,5 (4-62)	0,99*
Предшествующая СИАХТ (наличие/отсутствие)	30/34	10/20	0,21**
Медиана срока от СИАХТ до БТ, мес. (диапазон)	4,4 (1-10)	2,5 (1-6)	0,1*
Вид ОА (рутениевый/стронциевый)	52/12	25/5	0,8**

Примечание:

* - уровень значимости, рассчитанный по критерию Манна-Уитни (U-тест).

** - уровень значимости, рассчитанный по критерию χ^2 .

6.1.2. Локальный контроль над опухолью

В ОГ полная регрессия опухоли была достигнута в 75% случаев (n=48), частичная регрессия – в 25% (n=16), продолженный рост опухоли не наблюдался; в КГ полная регрессия опухоли – в 10% (n=3), частичная регрессия – в 70% (n=21), продолженный рост – в 20% (n=6). Локальный контроль над опухолью при проведении БТ по оптимизированной технологии составил 100%, в то время как при использовании стандартной технологии – 80%, что имело статистически значимые различия ($p < 0,0001$ *по критерию χ^2) (рисунок 6.1).

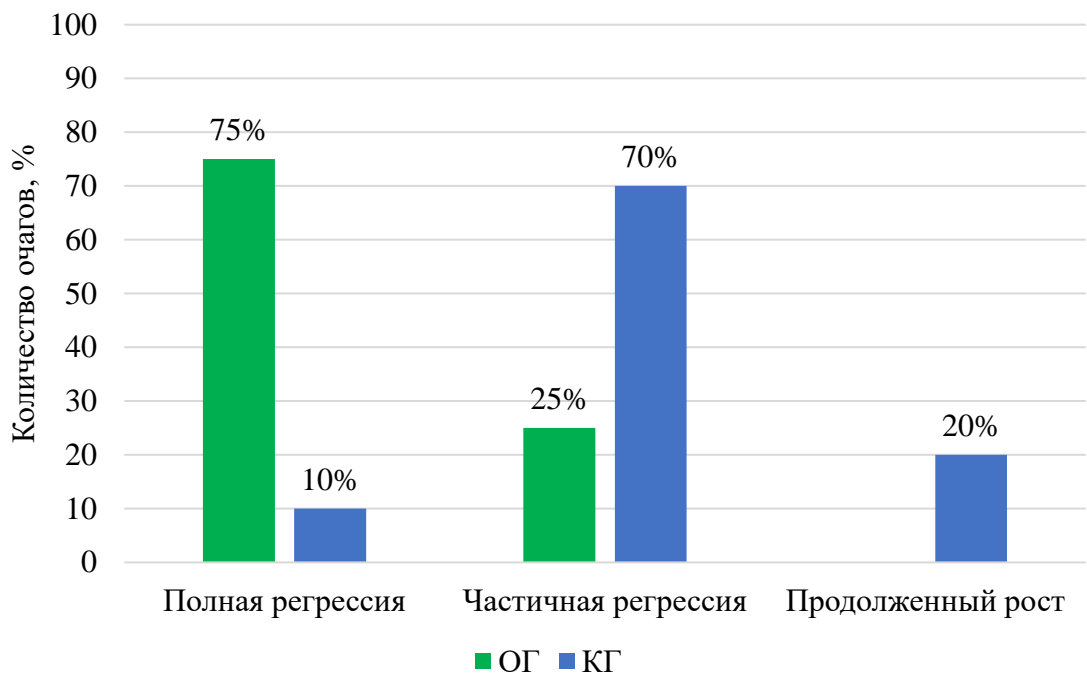


Рисунок 6.1 – Локальный контроль над опухолью (%) в ОГ и КГ

Дополнительно оценивался фактор некорректного положения ОА, который играет важную роль в достижении локального контроля над опухолью. Как было показано ранее, частичная регрессия опухоли в КГ по причине некорректного положения ОА наблюдалась в 33% (n=10), в ОГ подобных случаев не наблюдалось, что имело статистически значимые различия ($p < 0,0001$ *по критерию χ^2).

При оценке сроков и типов регрессии опухоли в группах сравнительного анализа так же были выявлены статистически значимые различия ($p=0,001$ по критерию χ^2): в ОГ I тип регрессии наблюдался в 11% (n=7), II - 6% (n=4), III - 16% (n=10) и IV - 67% (n=43); в КГ I тип регрессии составил 13% (n=4), II - 13% (n=4),

III - 4% (n=1) и IV - 50% (n=15), в случае продолженного роста опухоли тип регрессии не оценивался (таблица 6.2).

Таблица 6.2 – Показатели локального контроля опухоли в стандартизированных группах сравнения – ОГ и КГ

Критерий	ОГ (n=64)	КГ (n=30)	p
Полная регрессия, n (%)	48 (75%)	3 (10%)	<0,0001*
Частичная регрессия, n (%)	16 (25%)	21 (70%)	
Продолженный рост, n (%)	0	6 (20%)	
Некорректное положение ОА, n (да/нет)	0/64	10/20	<0,0001*
I и IV типы регрессии, n (%)	50 (78%)	19 (63%)	0,001*
II и III типы регрессии, n (%)	14 (22%)	5 (17%)	
Продолженный рост, n (%)	0	6 (20%)	
Медиана срока регрессии, мес. (диапазон)	4,3 (1-14)	6,6 (1-15)	0,017**

Примечание:

* - уровень значимости, рассчитанный по критерию χ^2 .

** - уровень значимости, рассчитанный по критерию Манна-Уитни (U-тест).

6.1.3. Радиоиндуцированные осложнения и исходы

В ОГ наблюдались следующие осложнения: непролиферативная ретинопатия в сочетании с оптической нейропатией (n=7), оптическая нейропатия (n=3), частичный гемофтальм (n=1). В КГ были отмечены следующие осложнения: непролиферативная ретинопатия в сочетании с оптической нейропатией и частичным гемофтальмом (n=4), пролиферативная ретинопатия (n=3), оптическая нейропатия (n=2), оптическая нейропатия в сочетании с частичным гемофтальмом (n=2), экссудативная ОС (n=1) (рисунок 6.2).

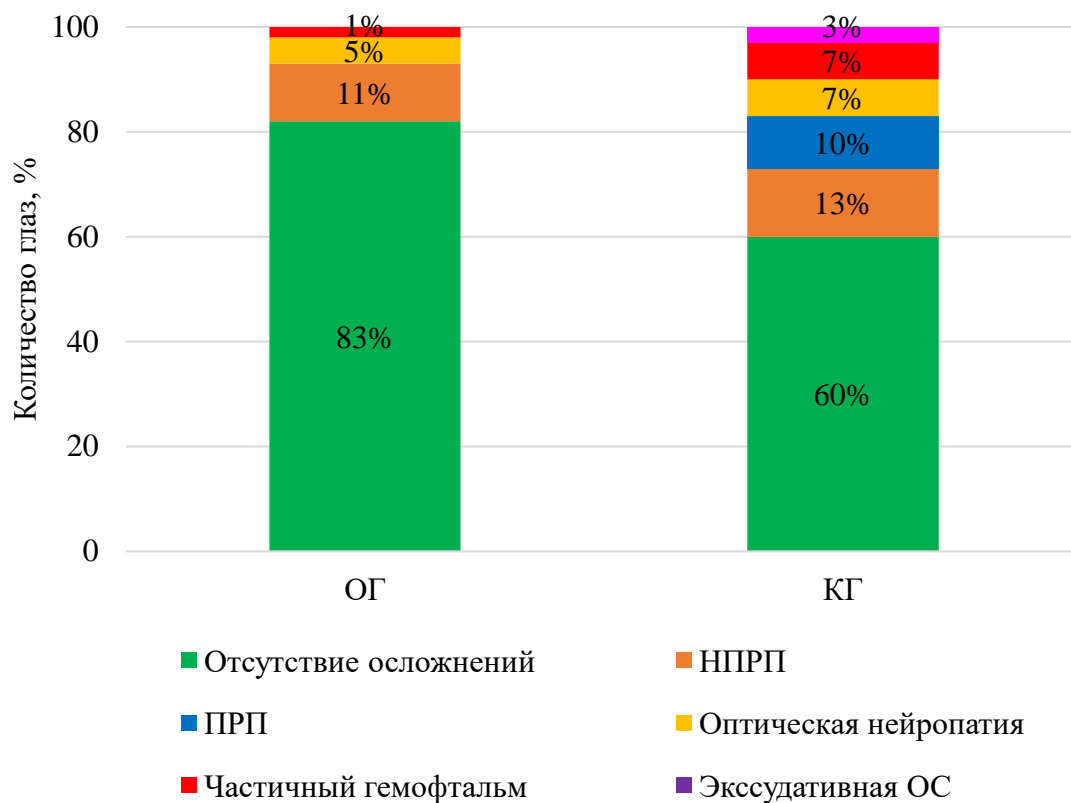


Рисунок 6.2 – Процентное распределение постлучевых осложнений в ОГ и КГ

В ОГ постлучевые осложнения наблюдались в 17% (n=11), в КГ – в 40% (n=12), что имело статистически значимые различия ($p=0,017$ по критерию χ^2) (таблица 6.3).

Таблица 6.3 – Постлучевые осложнения в стандартизированных группах сравнения

Критерий	ОГ (n=64)	КГ (n=30)	p
Осложнения, n (наличие/отсутствие)	11/53	12/18	0,017*

Примечание: * - уровень значимости, рассчитанный по критерию χ^2 .

При проведении сравнительного анализа сохранности глаз в каждой из групп выявлены статистически достоверные различия ($p=0,03$ по точному критерию Фишера): в КГ энуклеация была выполнена в 5 случаях, в ОГ энуклеация была проведена в 2 случаях по причине отдаленной прогрессии опухоли (таблица 6.4).

Таблица 6.4 – Сохраненные глаза в стандартизированных группах сравнения

Критерий	ОГ (n=64)	КГ (n=30)	p
Глаза, n (сохраненные/удаленные)	62/2	25/5	0,03*

Примечание: * - уровень значимости, рассчитанный по точному двустороннему критерию Фишера.

Органосохраняющая эффективность проведенного лечения в группах сравнения представлена на рисунке 6.3.

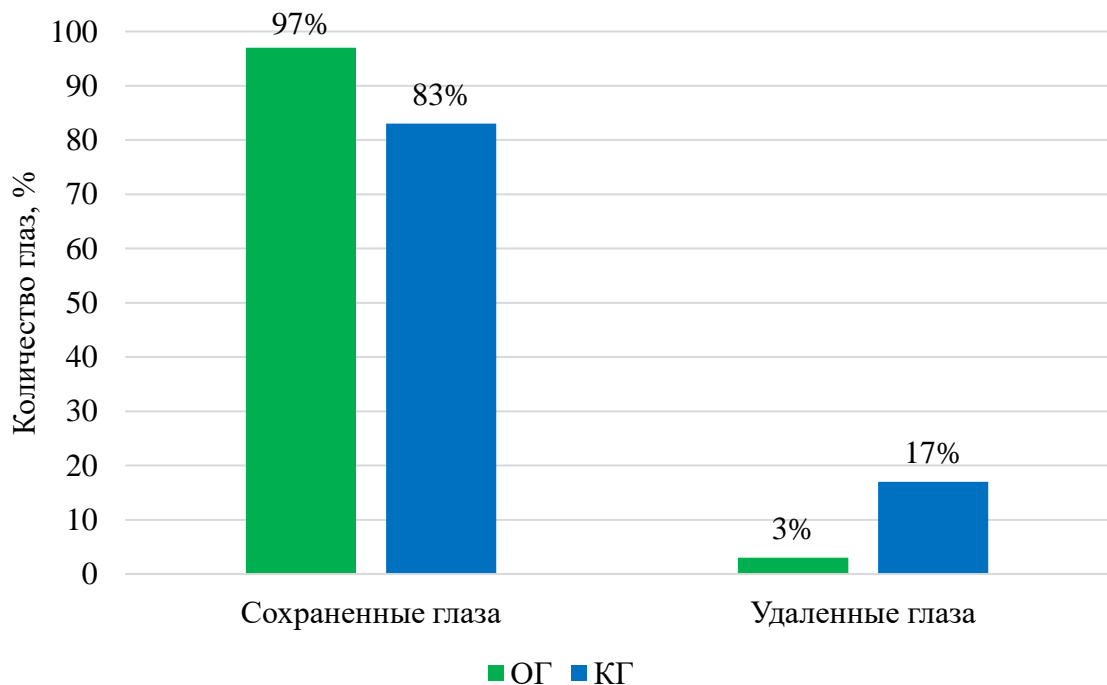


Рисунок 6.3 – Процентное распределение сохранности глаз в ОГ и КГ

Таким образом, проведен сравнительный анализ БТ интраокулярной РБ по стандартной и оптимизированной технологии, в результате которого было показано, что оптимизированная технология БТ позволяет достоверно повысить локальный контроль над опухолью до 100%, в том числе за счет ликвидации фактора некорректного положения ОА, разработанного хирургического этапа и рассчитанных оптимальных параметров обучения, в то время как при использовании стандартной технологии уровень локального контроля над

опухолью составил лишь 80%. При использовании оптимизированной технологии удалось сократить сроки регрессии опухоли до 4,3 месяцев, снизить долю радиоиндуцированных осложнений до 17% и повысить показатель сохранности глаз до 97%, в сравнении со стандартной технологией, где срок регрессии опухоли составил 6,6 месяцев, доля радиоиндуцированных осложнений – 40% и показатель сохранности глаз – 83%.

Показания к проведению БТ интраокулярной РБ

- Активные опухолевые очаги как первичные, так и после системного и/или локального химиотерапевтического лечения;
- Допустимо наличие локальных витреальных опухолевых отсевов в проекции очага;
- Рецидивные и резистентные формы РБ;
- Мультифокальное поражение сетчатки.

Противопоказания к проведению БТ интраокулярной РБ

- Экстрабульбарное распространение опухоли;
- Распространение опухоли на передний сегмент глаза;
- Невозможность контроля за состоянием глазного дна;
- Неоваскулярная глаукома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РБ – это злокачественная опухоль сетчатки, являющаяся одним из наиболее тяжелых заболеваний глаз у детей младшего возраста. В настоящее время выживаемость пациентов с РБ в развитых странах достигла почти 100%, а появившиеся методы лечения позволяют повысить органосохраняющую эффективность до 99% [46; 73].

Парадигмой современного лечения пациентов с РБ является использование комбинации ХТ и офтальмологических методов – БТ, ТТТ, КД. Применение каждого из вышеперечисленных методов в качестве монотерапии оказывается менее эффективным в сравнении с комбинированным подходом, позволяющим достичь локального контроля над опухолью в 94% случаев [6].

Локальные офтальмологические методы, такие как ТТТ и КД являются незаменимыми в схеме комбинированного органосохраняющего лечения РБ, но имеют ограниченные показания к применению. Так, метод ТТТ эффективен в отношении очагов высотой не более 3 мм преимущественно постэкваториальной локализации без субретинальных и витреальных опухолевых отсеков [20; 30; 52; 133]. КД эффективна в лечении очагов высотой менее 2,5 мм преэкваториальной локализации без отсеков в стекловидное тело [5; 17; 148]. Учитывая вышеперечисленные факторы, важное место в лечении РБ занимает метод БТ – контактного облучения опухоли радиоактивными пластинками, предложенный в 1929 году [108]. БТ эффективна в лечении очагов как центральной, так и периферической локализации высотой до 4-6 мм в зависимости от вида используемого ОА, также допустимым является наличие витреальных опухолевых отсеков на высоту не более 2 мм [150].

В настоящее время в мировой практике наибольшее распространение получили ОА с изотопами йода-125, рутения-106 и стронция-90, на территории РФ используются исключительно рутениевые и стронциевые ОА [150]. Несмотря на многолетний опыт применения БТ у пациентов с РБ, остаются дискуссионными вопросы эффективности БТ в системе современного органосохраняющего лечения РБ, включающей системную и локальную ХТ, оптимальных параметров облучения,

факторов риска развития радиоиндуцированных осложнений и не изученными вопросы лечения пациентов с мультифокальной формой РБ, безопасности и возможности облучения с нескольких полей, одновременного использования двух ОА. Кроме того, остается нерешенным вопрос касательно самой методики подшивания ОА, важным этапом которой является правильное позиционирование ОА относительно центра проекции очага и заключающееся, по данным разных авторов, в использовании склерокомпрессии, трансиллюминации с определением тени ОА во время проведения непрямой офтальмоскопии [25; 45; 129]. Применение вышеперечисленных вспомогательных методов вызывает определенные технические сложности ввиду беспигментного характера опухоли, малых размеров очага и возможной локализации в заднем полюсе глаза, что в совокупности может приводить к некорректному положению ОА.

Основными составляющими задачами данной работы стали ретроспективный анализ результатов БТ, выполненной по стандартной технологии, оптимизация хирургической техники и инструментария для проведения БТ интраокулярной РБ, разработка вариантов проведения БТ, что особенно актуально для пациентов с мультифокальной формой РБ, оценка факторов риска, вариантов и сроков развития постлучевых осложнений, расчет оптимальных параметров облучения на основании полученных результатов.

Для оценки эффективности стандартной технологии БТ и определения необходимости в ее оптимизации была проанализирована ретроспективная группа пациентов. В результате проведения БТ по стандартной технологии полный локальный контроль над опухолью был достигнут лишь в 27% случаев, в то время как неполный локальный контроль в 53%, что потребовало подключения дополнительных методов локального лечения и было достоверно обусловлено некорректным положением ОА. Продолженный рост опухоли наблюдался в 20% случаев и был статистически достоверно обусловлен низкими апикальными дозами для Ru-106, составляющими <58 Гр. Похожие результаты наблюдались в работах Abouzeid H. (2008) и Murakami N. (2012), в которых апикальные дозы составили в среднем 47,4-51,7 Гр, при этом эффективность проведенного лечения составила

33,7-59%, а рецидив опухоли наблюдался в 26,9% случаев [45; 113].

Выявленные проблемы при проведении БТ по стандартной технологии обосновывают необходимость в ее оптимизации, что стало одной из основных задач данной работы. Для минимизации риска некорректного положения ОА был разработан способ, заключающийся в определении центра проекции очага на склере предварительно изогнутым по форме глазного яблока световодом путем диафаноскопии, с последующим проведением склерокомпрессии в области найденного ранее центра проекции очага торцом световода до появления точки склерального вдавления, проведением маркировки красителем точки склерального вдавления и фиксацией ОА к склере в зоне маркировки (патент РФ № 2734137). Для сокращения времени оперативного вмешательства за счет одновременного выполнения этапов разметки и маркировки был разработан соответствующий инструментарий – устройство, включающее диафаноскоп с фиксатором и разметчиком для определения проекции новообразования глазного дна на склере и последующего размещения ОА (патент РФ № 2750968).

Дополнительно в данной работе с целью более прецизионного облучения периферических опухолей была разработана модель ОА со смещенной матрицей с радиоактивным веществом (патент на полезную модель РФ № 205697), а также для формирования дозного поля заданной формы и размера было разработано коллимирующее устройство (патент РФ № 2754519).

Основную группу исследования составили пациенты с РБ, пролеченные по оптимизированной технологии (n=106). На основании анализа полученных результатов БТ были рассчитаны оптимальные параметры облучения, которые составили 85 Гр на вершину опухоли и 323 Гр на склере для Ru-106, 158 Гр на вершину и 662 Гр на склере для Sr-90. При данных параметрах облучения уровень локального контроля над опухолью при сроке наблюдения 5 лет составил 97%. Полученные результаты показывают большую эффективность в сравнении с работами Schueler А.О. (2006) и Саакян С.В. (2018), в которых при средних апикальных дозах для рутениевых ОА 107,4-138 Гр локальный контроль над опухолью был достигнут в 93,3-94% [24; 129].

Одним из важных показателей эффективности проведенного лечения является оценка типов регрессии, которые являются общепринятыми и имеют следующие характеристики: 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 [44; 69]. В данном исследовании I тип регрессии наблюдался в 16% случаев, II — 4%, III — 10%, IV — 66%, что в целом соответствует литературным данным, согласно которым I тип регрессии наблюдается в 33,6-38% случаев, II — 0,6-9%, III — 11,8-18%, IV — 31-54,0% [44; 129]. Однако доля пролеченных очагов, соответствующих IV типу регрессии, оказалась несколько выше, что является дополнительным доказательством эффективности оптимизированной технологии БТ.

В результате разработки хирургического этапа оптимизированной органосохраняющей технологии БТ интраокулярной РБ, а также расчета оптимальных параметров облучения удалось достоверно повысить эффективность проводимого лечения до 100%, ликвидировать фактор некорректного положения ОА, сократить сроки регрессии опухоли до 4,3 месяцев, снизить долю радиоиндуцированных осложнений до 17% и повысить показатель сохранности глаз до 97% в сравнении со стандартной технологией БТ, при использовании которой локальный контроль над опухолью составил 80%, срок регрессии опухоли — 6,6 месяцев, доля радиоиндуцированных осложнений — 40% и показатель сохранности глаз — 83%.

Важным аспектом работы стала разработка подходов БТ, в том числе для лечения пациентов с мультифокальной формой РБ как варианта наиболее тяжелого течения заболевания, характеризующегося высоким риском рецидивирования, поражением нескольких квадрантов глазного дна, возможностью метакронного поражения парного глаза. Было предложено облучение с нескольких полей, одновременное подшивание двух ОА, перемещение ОА в смежную или контрлатеральную зону, одновременное облучение нескольких крупных очагов и множественных очагов малого размера. При проведении сравнительного анализа с

однополюсной БТ было статистически достоверно показано, что предложенные подходы многополюсной БТ являются высоко эффективными и позволяют достичь локального контроля над опухолью в 94% случаев, не приводят к критическому росту количества и тяжести осложнений и позволяют сохранить глаза в 83%. Данные показатели сопоставимы по эффективности с однополюсной БТ, которая, по данным литературы, составляет 87-100% [24; 41; 128; 129].

Важную роль в оценке эффективности проведенного лечения играют радиоиндуцированные осложнения, которые по результатам нашей работы наблюдались в 34% случаев. Среди них были выявлены непролиферативная ретинопатия, которая составила 16%, пролиферативная ретинопатия – 1%, оптическая нейропатия – 24%, экссудативная отслойка сетчатки – 6%, гемофтальм различной степени выраженности – 18%, лучевая катаракта – 9%, вторичная глаукома – 1%. Полученные результаты соответствуют литературным данным, согласно которым непролиферативная ретинопатия наблюдалась в 19-20,7%, пролиферативная ретинопатия – 2,4-6,7%, оптическая нейропатия – 10,7-11%, экссудативная отслойка сетчатки – 2-17,1%, гемофтальм различной степени выраженности – 15-45%, заднекапсулярная катаракта – 3-25,6%, рубец радужки – 2,2% [41; 45; 113; 129]. Однако в данной работе была зарегистрирована более высокая частота оптической нейропатии (24%), что, объясняется значительным числом опухолей с центральной локализацией (27%) как одного из ведущего факторов риска развития радиоиндуцированных осложнений.

По полученным данным на развитие постлучевых осложнений с высокой степенью достоверности помимо центральной локализации опухоли оказывают влияние следующие факторы: высота опухоли более 2,5 мм, протяженность более 7,3 мм, склеральная доза облучения более 626 Гр, поглощенная тканями суммарно в случае повторной БТ или однократно. К похожим выводам в своих работах пришли Schueler A.O. (2006), Murakami N. (2012) и Саакян С.В. (2018), говоря о важной роли в развитии радиоиндуцированных осложнений предшествующей ДЛТ, либо повторной БТ в результате увеличения суммарной дозы облучения, а также увеличения склеральной дозы облучения более 1000 Гр [24; 113; 129].

Дополнительным фактором риска развития радиоиндуцированных осложнений является размер используемого ОА. Так, было достоверно показано, что больший диаметр рутениевого ОА коррелирует с более высоким риском развития постлучевых осложнений. Подобные выводы были сделаны в исследовании Schueler A.O. (2006), где было показано, что постлучевая нейроретинопатия наиболее часто встречается у пациентов после подшивания ОА большего диаметра [129].

Не менее важную роль в возникновении постлучевых осложнений играют сроки облучения после применения СИАХТ как дополнительного фактора риска развития лучевой васкулопатии и составляют ≤ 3 месяцам. Полученные результаты коррелируют с исследованием Francis J.H. (2013), по данным которого данный срок составляет 2,5 месяца [79].

Не менее важное значение в оценке эффективности проведенного лечения имеет общая пятилетняя выживаемость пациентов, которая в данной работе составила 100%, что несколько выше, чем в исследованиях Schueler A.O. (2006) и Саакян С.В. (2019), по результатам которых общая пятилетняя выживаемость пациентов с РБ составила 96,4-97,7% [27; 129]. Дополнительно в данной работе оценивалась пятилетняя органосохранность по группам: в группе А сохранить глаза удалось в 100%, в группе В – 97%, в группе С – 94%, в группе D – 75%. По данным Shields C.L. и соавт. (2006), эффективность комбинированного лечения РБ составляет 100% для группы А, 93% для группы В, 90% для группы С и 47% для группы D [139]. Результаты данного исследования оказываются сопоставимыми для группы А, однако органосохранность для групп В, С и D оказалась выше, что, доказывает эффективность оптимизированной технологии БТ интраокулярной РБ, а также разработанных в данной работе подходов БТ, в том числе для лечения пациентов с мультифокальной формой РБ.

Как уже было отмечено ранее, на территории РФ помимо изотопа Ru-106 активно используется изотоп Sr-90. В имеющихся двух отечественных исследованиях результаты проведенного лечения представлены совместно с рутениевыми ОА, что не позволяет адекватно оценить роль стронциевых ОА в

схеме органосохраняющего лечения РБ [24; 41]. В данной работе было достоверно показано, что стронциевые ОА имеют преимущество перед рутениевыми, заключающееся в развитии меньшего числа радиоиндуцированных осложнений при одинаково высоких показателях эффективности – 100% и 97%, соответственно, что объясняется различиями в физических свойствах данных изотопов. Sr-90 в отличие от Ru-106 обладает изначально меньшей энергией β^- излучения и, соответственно, меньшей проникающей способностью электронов, тем самым обуславливая более щадящее воздействие на ткани [150]. При этом достоверных различий в сроках и типах регрессии опухоли, а также в общей органосохраняющей эффективности не выявлено.

Не менее важную роль в оценке эффективности проведенного лечения играют зрительные функции. По данным литературы, острота зрения выше 0,05 после проведения БТ РБ составляет 62%-70%, в то время как счет пальцев у лица/движение руки наблюдаются в 29%-30% случаев [70; 146; 152]. В данном исследовании, несмотря на преобладание мультифокальной формы РБ (69%), зрительные функции удалось сохранить в 77% случаев, при этом отсутствие зрительных функций либо низкая острота зрения (менее 0,05) наблюдалась в 23%. Полученные данные несколько лучше, чем данные литературы, что объясняется превалированием опухолевых очагов периферической локализации (73%) и, как следствие, сохранением нормальной сосудистой архитектоники макулярной зоны. Вышеперечисленные факторы подтверждаются как результатами ОКТ-ангиографии, так и статистически значимыми корреляциями с периферической локализацией очага и применением стронциевых ОА.

Таким образом, данные, полученные в работе, свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности проведения БТ у пациентов с интраокулярной РБ по оптимизированной органосохраняющей технологии, позволяющей в сравнении со стандартной технологией БТ достоверно повысить локальный контроль над опухолью, сократить сроки регрессии опухоли, снизить долю радиоиндуцированных осложнений и повысить показатель сохранности глаз.

ВЫВОДЫ

1. БТ интраокулярной РБ, выполненная по стандартной технологии, позволила достичь полного локального контроля над опухолью в 27% случаев, неполного локального контроля в 53%, что достоверно было связано с некорректным положением ОА, продолженный рост опухоли был зарегистрирован в 20% и был достоверно обусловлен низкими апикальными дозами для Ru-106, составляющими <58 Гр.
2. Оптимизирован хирургический этап органосохраняющей технологии БТ интраокулярной РБ, включающий способ точной локализации ОА при отсутствии возможности определить тень на поверхности склеры ввиду наличия беспигментного новообразования, хирургический инструментарий для сокращения времени оперативного вмешательства, новую модель ОА для конформного облучения опухолей периферической локализации и коллимирующее устройство для формирования дозного поля заданной формы и размера.
3. Разработаны варианты проведения БТ с рутениевыми и стронциевыми ОА по оптимизированной органосохраняющей технологии, в том числе для лечения пациентов с мультифокальной формой РБ, включающие облучение с нескольких полей, одновременное подшивание двух ОА, перемещение ОА в смежную или контрлатеральную зону, одновременное облучение нескольких крупных очагов и множественных очагов малого размера.
4. Оптимизированная органосохраняющая технология БТ интраокулярной РБ позволила достичь полного локального контроля над опухолью в 85% случаев, неполного локального контроля в 11%, продолженный рост был зарегистрирован в 3%, рецидив опухоли – в 1%, сохранить глаза удалось в 91%. Постлучевые осложнения наблюдались в 34% случаев, факторами риска развития которых при БТ РБ с Ru-106 статистически достоверно значимыми стали высота более 2,5 мм и протяженность опухолевого очага более 7,3 мм, центральная локализация, склеральная доза облучения более

626 Гр, размер используемого ОА и сроки проведения лечения после СИАХТ ≤ 3 месяцам. На основании полученных результатов рассчитаны оптимальные параметры БТ интраокулярной РБ, которые составили для рутениевых ОА 85 Гр на вершину опухоли и 323 Гр на склеру, для стронциевых ОА - 158 Гр на вершину и 662 Гр на склеру.

5. Сравнительный анализ результатов БТ интраокулярной РБ показал, что применение стронциевых ОА в отличие от рутениевых позволяет достоверно минимизировать риск развития постлучевых осложнений при одинаково высоких показателях эффективности проводимого лечения обоими изотопами, составляющих 100% и 97% соответственно. Разработанные варианты многопольной БТ у пациентов с мультифокальной формой РБ в сравнении с однопольной БТ позволяют достичь сопоставимого уровня локального контроля над опухолью, который составляет 94%, при закономерно большем числе постлучевых осложнений, что достоверно не оказывает влияния на органосохраняющую эффективность проводимого лечения, составляющую 83%.
6. Оптимизированная органосохраняющая технология БТ интраокулярной РБ в сравнении со стандартной технологией позволяет достоверно повысить локальный контроль над опухолью до 100%, в том числе за счет ликвидации фактора некорректного положения ОА и рассчитанных оптимальных параметров облучения, сократить сроки регрессии опухоли до 4,3 месяцев, снизить долю радиоиндуцированных осложнений до 17% и повысить показатель сохранности глаз до 97%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение рутениевых и стронциевых ОА возможно для облучения как первичных опухолей, так и после системного и/или локального ХТ лечения, допустимым является наличие локальных витреальных опухолевых отсеков в проекции очага.
2. В случае центрального расположения (вблизи МЗ и ДЗН) очага РБ, высота которого составляет менее 3 мм, предпочтение следует отдать стронциевым ОА с целью минимизации риска развития постлучевых осложнений, при периферическом расположении возможно применение как рутениевых, так и стронциевых ОА с одинаково высокой эффективностью.
3. При проведении операции подшивания ОА целесообразно применять оптимизированную органосохраняющую технологию и разработанный инструментарий с целью снижения риска некорректного положения ОА.
4. В случае использования рутениевых ОА целесообразно отдавать предпочтение ОА меньшего диаметра с целью минимизации риска развития радиоиндуцированных осложнений.
5. При расчёте апикальных и склеральных доз облучения целесообразно руководствоваться предложенными параметрами, которые составляют для рутениевых ОА 85 Гр на вершину опухоли и 323 Гр на склеру, для стронциевых ОА - 158 Гр на вершину и 662 Гр на склеру.
6. При наличии мультифокального поражения сетчатки целесообразно применять предложенные подходы БТ: облучение с нескольких полей, одновременное подшивание двух ОА, перемещение ОА в смежную или контралатеральную зону. При этом следует учитывать, что риск развития постлучевых осложнений возрастает с кратностью облучений и зависит от полученной тканями суммарной склеральной дозы, которая в случае использования рутениевых ОА не должна превышать 626 Гр.

7. При проведении пациенту многокомпонентного лечения, включающего использование СИАХТ, следует воздержаться от последующего проведения БТ в течение 3 месяцев. При невозможности соблюсти указанный срок и необходимости в проведении БТ целесообразно отдать предпочтение стронциевым ОА с целью минимизации риска развития постлучевых осложнений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БТ – брахитерапия

ДЗН – диск зрительного нерва

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ИВХТ – интравитреальная химиотерапия

КГ – контрольная группа

КД – криодеструкция

МЗ – макулярная зона

МКОЗ – максимальная корригируемая острота зрения

НКОЗ – некоррегируемая острота зрения

ОА – офтальмоаппликатор

ОГ – основная группа

РБ – ретинобластома

СИАХТ – селективная интраартериальная химиотерапия

СХТ – системная химиотерапия

ТТТ – транспупиллярная термотерапия

ХТ – химиотерапия

ЮП – юкстапапиллярный

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабенко О.В. Молекулярная патология при ретинобластоме / О.В. Бабенко, В.В. Землякова, М.В. Немцова [и др.]. – Текст: непосредственный // Молекулярная медицина. – 2003. – № 2. – С. 48.
2. Белова В.П. Конформная лучевая терапия в детской онкологии / В.П. Белова, И.В. Глеков, В.А. Григоренко [и др.]. – Текст: непосредственный // Онкопедиатрия. – 2015. – Т. 2. – № 1. – С. 54-60.
3. Боброва, Н.Ф. Сорочинская Т.А. Интравитреальная химиотерапия ретинобластомы (пятилетний опыт) / Т.А. Боброва, Н.Ф. Сорочинская – Текст: непосредственный // Офтальмологический журнал. – 2015. – № 3. – С. 59-68.
4. Бровкина А.Ф. Лучевая терапия в лечении опухолей органа зрения / А.Ф. Бровкина – Текст: непосредственный // РМЖ «Клиническая Офтальмология». – 2003. – № 1. – С. 15.
5. Бровкина А.Ф. Современная концепция лечения ретинобластомы / А.Ф. Бровкина – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2005. – № 2. – С. 48-51.
6. Булгакова Е.С. Семилетний опыт лечения детей с ретинобластомой в ФГБУ «МНТК „Микрохирургия глаза“ им. акад. СН Федорова» Минздрава России / Е.С. Булгакова, О.С. Кривовяз, А.А. Яровой [и др.]. – Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2015. – № 2. – С. 188-190.
7. Горовцова О.В. Современные возможности органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой / О.В. Горовцова, Т.Л. Ушакова, В.Г. Поляков – Текст: непосредственный // Онкопедиатрия. – 2018. – Т. 5. – № 3. – С. 175-187.
8. Долгушин Б.И. Роль селективной интраартериальной и интравитреальной химиотерапии в органосохраняющем лечении детей с ретинобластомой / Б.И. Долгушин, Т.Л. Ушакова, И.В. Погребняков [и др.]. – Текст: непосредственный // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – № 1. – С. 7-24.
9. Жаруа А.В. Комбинированное лечение далекозашедших и резистентных форм ретнобластомы: специальность 14.01.07 «Глазные болезни»: диссертация на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Жаруа Айхам Абдуль-Вахаб. – Москва – 2013. – 150 с. Место защиты: Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца – Текст: непосредственный.

10. Забелин М.В. Протонная лучевая терапия: возможности клинического применения и перспективы исследования / М.В. Забелин, В.А. Климанов, Ж.Ж. Галяутдинова [и др.]. – Текст: непосредственный // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5. – № 1. – С. 82-95.

11. Зарубей Г.Д. Радиотерапия опухолей глаза: специальность 14.00.08 «Глазные болезни»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Зарубей Георгий Денисович. – Москва – 1982. – 241 с. Место защиты: Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца – Текст: непосредственный.

12. Казубская Т.П. Изучение пенетрантности и фенотипа ретинобластомы / Т.П. Казубская, В.М. Козлова, Е.А. Алексеева [и др.]. – Текст: непосредственный // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64. – № 2. – С. 234-241.

13. Качанов Д.Ю. Медико–частотные характеристики злокачественных новообразований у детей первого года жизни в Московской области (популяционное исследование) / Д.Ю. Качанов, Н.В. Крючко, Р.Т. Абдуллаев [и др.]. – Текст: непосредственный // Онкогематология. – 2010. – № 2. – С. 55-62.

14. Козлова В.М. Ретинобластома: диагностика и генетическое консультирование / В.М. Козлова, Т.П. Казубская, И.Н. Соколова [и др.]. – Текст: непосредственный // Онкопедиатрия. – 2015. – № 1. – С. 30-38.

15. Кривовяз О.С. Витреоретинальные осложнения после комбинированного органосохраняющего лечения ретинобластомы / О.С. Кривовяз, А.А. Яровой, Т.Л. Ушакова [и др.]. – Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 1н. э. – № 1. – С. 67-68.

16. Мартынов Л.А. Жизнеугрожающие осложнения при селективной интраартериальной химиотерапии у детей с ретинобластомой: ретроспективное когортное исследование / Л.А. Мартынов, Н.В. Матинян, Е.И. Белоусова [и др.]. –

Текст: непосредственный // Онкопедиатрия. – 2019. – Т. 6. – № 1. – С. 25-33.

17. Пантелеева О.Г. Ретинобластома: прогностическая значимость клинических симптомов, эффективность комбинированного лечения: специальность 14.00.08 «Глазные болезни»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Пантелеева Ольга Геннадьевна. – Москва – 1997. – 167 с. Место защиты: Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца – Текст: непосредственный.

18. Першин Б.С. Хирургические вопросы в детской гематологии-онкологии. Диагностика ретинобластомы / Б.С. Першин, О.А. Багинская – Текст: непосредственный // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2014. – № 3. – С. 66-72.

19. Поляков В.Г. Клинические рекомендации: Интраокулярная ретинобластома / В.Г. Поляков – Текст: электронный // – 2020. – 58 с. - URL: <http://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/71.pdf> (дата обращения: 01.09.2022).

20. Саакян С.В. Клиническая онкология органа зрения / С.В. Саакян – Текст: непосредственный // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 30. – С. 20-27.

21. Саакян С. В. Ранняя диагностика и лечение ретинобластомы: специальность 14.00.08 «Глазные болезни»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Саакян Светлана Ваговна. – Москва – 2002. – 278 с. Место защиты: Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца – Текст: непосредственный.

22. Саакян С.В. Ретинобластома (клиника, диагностика, лечение) / С.В. Саакян. – Текст: непосредственный // Медицина. – 2005. – Т. 14. – С. 200.

23. Саакян С.В. Современные подходы к лечению ретинобластомы / С.В. Саакян – Текст: непосредственный // Российский офтальмологический журнал. – 2008. – Т. 1. – № 1.

24. Саакян С.В. Эффективность брахитерапии в комплексном лечении ретинобластомы / С.В. Саакян, В.В. Вальский – Текст: непосредственный // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46. – № 2. – С. 132-136.

25. Саакян С.В. Брахитерапия внутриглазных опухолей / С.В. Саакян, В.В. Вальский, Ю.И. Бородин [и др.]. – Текст: непосредственный // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15. – № 17. – С. 8-10.
26. Саакян С.В. Суперселективная интраартериальная химиотерапия в лечении резистентных и далекозашедших форм ретинобластомы: возможные осложнения и меры их профилактики / С.В. Саакян, А.А. Жаруа, Е.Б. Мякошина [и др.]. – Текст: непосредственный // Российская педиатрическая офтальмология. – 2013. – № 1. – С. 31-34.
27. Саакян С.В. Отдаленные итоги лечения детей с интраокулярной ретинобластомой / С.В. Саакян, О.А. Иванова, О.В. Горовцова [и др.]. – Текст: непосредственный // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15. – № 33. – С. 14-17.
28. Саакян С.В. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика, мониторинг и лечение детей с ретинобластомой» / С.В. Саакян, Л.А. Катаргина, В.В. Вальский [и др.]. – Текст: непосредственный // Российская педиатрическая офтальмология. – 2015. – Т. 4. – С. 43-48.
29. Саакян С.В. Макулопатия и хориоретинопатия у детей с ретинобластомой на фоне химиотерапии: клиничко-морфометрические исследования / С.В. Саакян, Е.Б. Мякошина, В.Г. Поляков [и др.]. – Текст: непосредственный // Российская педиатрическая офтальмология. – 2018. – Т. 13. – № 4. – С. 167-175.
30. Саакян С.В. Эффективность транспупиллярной термотерапии в комбинированном лечении малых кальцифицированных ретинобластом / С.В. Саакян, Р.А. Тацков, Е.Б. Мякошина [и др.]. – Текст: непосредственный // Российский офтальмологический журнал. – 2017.
31. Саакян С.В. Роль интравитреальной химиотерапии с мелфаланом в комбинированном лечении ретинобластомы с эндофитным характером роста / С.В. Саакян, М.П. Харлампики, О.А. Иванова [и др.]. – Текст: непосредственный // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – Т. 15. – № 33. – С. 8-12.
32. Ушакова Т.Л. Риск-адаптированная терапия ретинобластомы у детей: специальность 14.01.12 «Онкология»: диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук / Ушакова Татьяна Леонидовна. – Москва – 2011. – 195 с. Место защиты: Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Российской академии медицинских наук – Текст: непосредственный.

33. Ушакова Т.Л. Современные подходы к лечению ретинобластомы / Т.Л. Ушакова – Текст: непосредственный // Вестник РОНЦ им. НН Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22. – № 2. – С. 71-77.

34. Ушакова Т.Л. Этиология, патогенез, клиника, диагностика ретинобластомы. Проблемы органосохраняющего лечения / Т.Л. Ушакова. – Текст: непосредственный // Детская онкология. – 2003. – № 1. – С. 40-45.

35. Ушакова Т.Л. Дистанционная лучевая терапия в комплексном лечении распространенной ретинобластомы у детей / Т.Л. Ушакова, И.В. Глеков, В.Г. Поляков – Текст: непосредственный // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2013. – № 2. – С. 38-42.

36. Ушакова Т.Л. Анализ ошибок диагностики ретинобластомы / Т.Л. Ушакова, И.И. Горовцова, О.В. Матвеева [и др.]. – Текст: непосредственный // Российский офтальмологический журнал. – 2011. – Т. 4. – № 3. – С. 69-72.

37. Ушакова Т.Л. Новая эра органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой в России: мультицентровое когортное исследование / Т.Л. Ушакова, И.А. Трофимов, О.В. Горовцова [и др.]. – Текст: непосредственный // Онкопедиатрия. – 2018. – Т. 5. – № 1. – С. 51-69.

38. Ушакова Т.Л. Первый опыт локальной химиотерапии интраокулярной ретинобластомы у детей / Т.Л. Ушакова, И.А. Трофимов, А.А. Яровой [и др.]. – Текст: непосредственный // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2011. – Т. 5. – № 4. – С. 77-83.

39. Янченко Т.В. Клинико-эпидемиологические риски развития ретинобластомы на территории Кемеровской области: специальность 14.01.07 «Глазные болезни»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Янченко Татьяна Валентиновна. – Москва – 2015. – 158 с. Место защиты: Межотраслевой научно-технический комплекс Микрохирургия глаза им. акад. СН Федорова – Текст: непосредственный.

40. Янченко Т.В. Эпидемиологические аспекты ретинобластомы / Т.В. Янченко, Е. В. Громакина – Текст: непосредственный // Медицина в Кузбассе. – 2015. – № 2. – С. 4-9.
41. Яровой А.А. Эффективность брахитерапии при ретинобластоме / А.А. Яровой, Е.С. Булгакова, О.С. Кривовяз [и др.]. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2016. – № 1. – С. 52-58.
42. Яровой А.А. Роль локальных методов в системе органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы / А.А. Яровой, О.С. Кривовяз, О.В. Горюцова [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2015. – Т. 26. – № 2. – С. 15-22.
43. Яровой А.А. Ретинобластома: история одного пациента / А.А. Яровой, Т.Л. Ушакова, О.В. Голубева [и др.]. – Текст: непосредственный // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2020. – Т. 7. – № 2. – С. 134-139.
44. Яровой А.А. Результаты локального лечения ретинобластомы при недостаточной эффективности полихимиотерапии / А.А. Яровой, Т.Л. Ушакова, В.Г. Поляков [и др.]. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2014. – Т. 1. – С. 79-84.
45. Abouzeid H. 106Ruthenium Brachytherapy for Retinoblastoma / H. Abouzeid, R. Moeckli, M.-C. Gaillard [et al.]. – Text: immediate // International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. – 2008. – Vol. 71. – № 3. – P. 821-828.
46. Abramson D.H. Retinoblastoma: Saving Life with Vision / D.H. Abramson – Text: immediate // Annual Review of Medicine. – 2014. – Vol. 65. – № 1. – P. 171-184.
47. Abramson D.H. A Phase I/II Study of Direct Intraarterial (Ophthalmic Artery) Chemotherapy with Melphalan for Intraocular Retinoblastoma / D.H. Abramson, I.J. Dunkel, S.E. Brodie [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2008. – Vol. 115. – № 8. – P. 1398-1404.
48. Abramson D.H. Cryotherapy for Retinoblastoma / D.H. Abramson, R.M. Ellsworth, G.W. Rozakis – Text: immediate // Archives of Ophthalmology. – 1982. – Vol. 100. – № 8. – P. 1253-1256.
49. Abramson D.H. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma

/ D.H. Abramson, C.M. Frank – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 1998. – Vol. 105. – № 4. – P. 573-580.

50. Abramson D.H. Intravitreal chemotherapy in retinoblastoma: expanded use beyond intravitreal seeds / D.H. Abramson, X. Ji, J.H. Francis [et al.]. – Text: immediate // *British Journal of Ophthalmology*. – 2019. – Vol. 103. – № 4. – P. 488-493.

51. Abramson D.H. Simultaneous Bilateral Ophthalmic Artery Chemosurgery for Bilateral Retinoblastoma (Tandem Therapy) / D.H. Abramson, B.P. Marr, J.H. Francis [et al.]. – Text: immediate // *PLOS ONE*. – 2016. – Vol. 11. – № 6. – P. 1-11.

52. Abramson D.H. Transpupillary thermotherapy as initial treatment for small intraocular retinoblastoma / D.H. Abramson, A. C. Scheffler – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2004. – Vol. 111. – № 5. – P. 984-991.

53. Abramson D. H. Update on Retinoblastoma / D.H. Abramson, A.C. Scheffler – Text: immediate // *Retina*. – 2004. – Vol. 24. – № 6. – P. 828-848.

54. Abramson D. H. Treatment of Retinoblastoma in 2015 / D.H. Abramson, C.L. Shields, F.L. Munier [et al.]. – Text: immediate // *JAMA Ophthalmology*. – 2015. – Vol. 133. – № 11. – P. 1341

55. Ancona-Lezama D. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review / D. Ancona-Lezama, L. Dalvin, C. Shields – Text: immediate // *Indian Journal of Ophthalmology*. – 2020. – Vol. 68. – № 11. – P. 2356.

56. Bagshaw M.A. Supervoltage Linear Accelerator Radiation Therapy / M.A. Bagshaw, H.S. Kaplan – Text: immediate // *Radiology*. – 1966. – Vol. 86. – № 2. – P. 242-246.

57. Bauman C.R. Surgical repair of rhegmatogenous retinal detachment after treatment for retinoblastoma. / C.R. Bauman, C.L. Shields, J.A. Shields [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 1998. – Vol. 105. – № 11. – P. 2134-9.

58. Biewald E. Feasibility of Proton Beam Therapy as a Rescue Therapy in Heavily Pre-Treated Retinoblastoma Eyes / E. Biewald, T. Kiefer, D. Geismar [et al.]. – Text: immediate // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13. – № 8. – P. 1862.

59. Brinkert A.W. Distribution of tumors in the retina in hereditary retinoblastoma patients / A.W. Brinkert, A.C. Moll, M.J. Jager [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmic*

Genetics. – 1998. – Vol. 19. – № 2. – P. 63-67.

60. Buys R.J. Radiation Regression Patterns After Cobalt Plaque Insertion for Retinoblastoma / R.J. Buys, D.H. Abramson, R.M. Ellsworth [et al.]. – Text: immediate // Archives of Ophthalmology. – 1983. – Vol. 101. – № 8. – P. 1206-1208.

61. Chantada G. L. Experience with chemoreduction and focal therapy for intraocular retinoblastoma in a developing country / G.L. Chantada, A.C. Fandiño, E.C. Raslawski [et al.]. – Text: immediate // Pediatric Blood & Cancer. – 2005. – Vol. 44. – № 5. – P. 455-460.

62. Chao A.-N. Diffuse chorioretinal atrophy after a single standard low- dose intravitreal melphalan injection in a child with retinoblastoma: a case report / A.-N. Chao, L.-Y. Kao, L. Liu [et al.]. – Text: immediate // BMC Ophthalmology. – 2016. – Vol. 16. – № 1. – P. 27.

63. Chawla B. Conservative treatment modalities in retinoblastoma / B. Chawla, A. Jain, R. Azad – Text: immediate // Indian Journal of Ophthalmology. – 2013. – Vol. 61. – № 9. – P. 479.

64. Chawla B. Recent advances and challenges in the management of retinoblastoma / B. Chawla, R. Singh – Text: immediate // Indian Journal of Ophthalmology. – 2017. – Vol. 65. – № 2. – P. 133.

65. Chhablani J. 106 Ruthenium brachytherapy for ciliary recurrence with supraciliary effusion in retinoblastoma / J. Chhablani, A. Romanzo, A. Balmer [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmic Genetics. – 2010. – Vol. 31. – № 4. – P. 190-192.

66. Demirci H. Histopathologic Findings in Eyes With Retinoblastoma Treated Only With Chemoreduction / H. Demirci – Text: immediate // Archives of Ophthalmology. – 2003. – Vol. 121. – № 8. – P. 1125.

67. Dimaras H. Retinoblastoma, the visible CNS tumor: A review / H. Dimaras, T.W. Corson – Text: immediate // Journal of Neuroscience Research. – 2019. – Vol. 97. – № 1. – P. 29-44.

68. Dimaras H. Retinoblastoma / H.Dimaras, T.W. Corson, D. Cobrinik [et al.]. – Text: immediate // Nature Reviews Disease Primers. – 2015. – Vol. 1. – № 1. – P. 15-21.

69. Dunphy E.B. The story of retinoblastoma / E.B. Dunphy – Text: immediate //

- Transactions - American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology. American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology. – 1964. – Vol. 68. – P. 249-64.
70. Echeagaray J.J. Episcleral brachytherapy for retinoblastoma / J.J. Echeagaray, Y.A. Al-Zahrani, A. Singh – Text: immediate // British Journal of Ophthalmology. – 2020. – Vol. 104. – № 2. – P. 208-213.
71. Eldebawy E. Stereotactic radiotherapy as an alternative to plaque brachytherapy in retinoblastoma / E. Eldebawy, H. Patrocinio, M. Evans [et al.]. – Text: immediate // Pediatric Blood & Cancer. – 2010. – Vol. 55. – № 6. – P. 1210-1212.
72. Ericson L.A. Present therapeutic resources in Retinoblastoma / L.A. Ericson, B. H.O. Rosengren – Text: immediate // Acta Ophthalmologica. – 1961. – Vol. 39. – № 4. – P. 569-576.
73. Fabian I.D. Global Retinoblastoma Presentation and Analysis by National Income Level / I.D. Fabian, E. Abdallah, S.U. Abdullahi [et al.]. – Text: immediate // JAMA Oncology. – 2020. – Vol. 6. – № 5. – P. 685.
74. Fabian I.D. The management of retinoblastoma / I.D. Fabian, Z. Onadim, E. Karaa [et al.]. – Text: immediate // Oncogene. – 2018. – Vol. 37. – № 12. – P. 1551-1560.
75. Fass D. Cobalt60 plaques in recurrent retinoblastoma / D. Fass, B. McCormick, D. Abramson [et al.]. – Text: immediate // International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. – 1991. – Vol. 21. – № 3. – P. 625-627.
76. Finger P.T. Plaque Radiotherapy of Retinoblastoma / P.T. Finger, S. Packer – Text: immediate // Ophthalmology. – 1993. – Vol. 100. – № 9. – P. 1277.
77. Francis J.H. Indocyanine green enhanced transpupillary thermotherapy in combination with ophthalmic artery chemosurgery for retinoblastoma / J.H. Francis, D.H. Abramson, S.E. Brodie [et al.]. – Text: immediate // British Journal of Ophthalmology. – 2013. – Vol. 97. – № 2. – P. 164-168.
78. Francis J.H. Efficacy and Toxicity of Second-Course Ophthalmic Artery Chemosurgery for Retinoblastoma / J.H. Francis, D.H. Abramson, Y.P. Gobin [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2015. – Vol. 122. – № 5. – P. 1016-1022.
79. Francis J.H. Salvage/Adjuvant Brachytherapy After Ophthalmic Artery Chemosurgery for Intraocular Retinoblastoma / J.H. Francis, C.A. Barker, S.L. Wolden

[et al.]. – Text: immediate // International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics. – 2013. – Vol. 87. – № 3. – P. 517-523.

80. Francis J.H. Ten-year experience with ophthalmic artery chemosurgery: Ocular and recurrence-free survival / J.H. Francis, A.M. Levin, E.C. Zabor [et al.]. – Text: immediate // PLOS ONE. – 2018. – Vol. 13. – № 5. – P. 1-17.

81. Francis J.H. Anterior Ocular Toxicity of Intravitreal Melphalan for Retinoblastoma / J.H. Francis, B.P. Marr, S.E. Brodie [et al.]. – Text: immediate // JAMA Ophthalmology. – 2015. – Vol. 133. – № 12. – P. 1459.

82. Gallie B.L. Chemotherapy With Focal Therapy Can Cure Intraocular Retinoblastoma Without Radiotherapy / B.L. Gallie – Text: immediate // Archives of Ophthalmology. – 1996. – Vol. 114. – № 11. – P. 1321.

83. Ghassemi F. Combined Intravitreal Melphalan and Topotecan for Refractory or Recurrent Vitreous Seeding From Retinoblastoma / F. Ghassemi, C.L. Shields, H. Ghadimi [et al.]. – Text: immediate // JAMA Ophthalmology. – 2014. – Vol. 132. – № 8. – P. 936.

84. Goto H. Recurrence of retinoblastoma 12 years after brachytherapy / H. Goto, A. Kousaka, S. Takano [et al.]. – Text: immediate // American Journal of Ophthalmology. – 2002. – Vol. 134. – № 5. – P. 773-775.

85. Hasanreisoglu M. Indocyanine Green-Enhanced Transpupillary Thermotherapy for Retinoblastoma: Analysis of 42 Tumors / M. Hasanreisoglu, J. Saktanasate, R. Schwendeman [et al.]. – Text: immediate // Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus. – 2015. – Vol. 52. – № 6. – P. 348-354.

86. Hernandez J. C. Conservative Treatment of Retinoblastoma / J.C. Hernandez, L.W. Brady, C.L. Shields [et al.]. – Text: immediate // American Journal of Clinical Oncology. – 1993. – Vol. 16. – № 5. – P. 397-401.

87. Inomata M. Chemosensitivity profiles of primary and cultured human retinoblastoma cells in a human tumor clonogenic assay. / M. Inomata, A. Kaneko – Text: immediate // Japanese journal of cancer research : Gann. – 1987. – Vol. 78. – № 8. – P. 858-68.

88. Inomata M. In vitro thermo- and thermochemo-sensitivity of retinoblastoma cells

- from surgical specimens / M. Inomata, A. Kaneko, T. Kunimoto [et al.]. – Text: immediate // International Journal of Hyperthermia. – 2002. – Vol. 18. – № 1. – P. 50-61.
89. Jairam V. Historical Trends in the Use of Radiation Therapy for Pediatric Cancers: 1973-2008 / V. Jairam, K.B. Roberts, J.B. Yu – Text: immediate // International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. – 2013. – Vol. 85. – № 3. – P. 151-155.
90. Kaliki S. Retinoblastoma: Achieving new standards with methods of chemotherapy / S. Kaliki, C. Shields – Text: immediate // Indian Journal of Ophthalmology. – 2015. – Vol. 63. – № 2. – P. 103.
91. Kaneko A. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. / A. Kaneko, S. Suzuki – Text: immediate // Japanese journal of clinical oncology. – 2003. – Vol. 33. – № 12. – P. 601-7.
92. Kim J.-Y. Treatment of Retinoblastoma: The Role of External Beam Radiotherapy / J.-Y. Kim, Y. Park – Text: immediate // Yonsei Medical Journal. – 2015. – Vol. 56. – № 6. – P. 1478.
93. Kingston J.E. Results of Combined Chemotherapy and Radiotherapy for Advanced Intraocular Retinoblastoma / J.E. Kingston – Text: immediate // Archives of Ophthalmology. – 1996. – Vol. 114. – № 11. – P. 1339.
94. Kiratli H. Comparison of intravitreal melphalan with and without topotecan in the management of vitreous disease in retinoblastoma / H. Kiratli, I. Koç, E. Öztürk [et al.]. – Text: immediate // Japanese Journal of Ophthalmology. – 2020. – Vol. 64. – № 4. – P. 351-358.
95. Kleinerman R. A. Risk of New Cancers After Radiotherapy in Long-Term Survivors of Retinoblastoma: An Extended Follow-Up / R.A. Kleinerman, M.A. Tucker, R.E. Tarone [et al.]. – Text: immediate // Journal of Clinical Oncology. – 2005. – Vol. 23. – № 10. – P. 2272-2279.
96. Krasin M.J. Intensity-modulated Radiation Therapy for Children with Intraocular Retinoblastoma: Potential Sparing of the Bony Orbit / M.J. Krasin, B.T. Crawford, Y. Zhu [et al.]. – Text: immediate // Clinical Oncology. – 2004. – Vol. 16. – № 3. – P. 215-222.
97. Krenqli M. Proton radiation therapy for retinoblastoma: Comparison of various intraocular tumor locations and beam arrangements / M. Krenqli, E.B. Hug, J.A. Adams

- [et al.]. – Text: immediate // International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics. – 2005. – Vol. 61. – № 2. – P. 583-593.
98. Lagendijk J.J. A microwave heating technique for the hyperthermic treatment of tumours in the eye, especially retinoblastoma / J.J. Lagendijk – Text: immediate // Physics in Medicine and Biology. – 1982. – Vol. 27. – № 11. – P. 1313-1324.
99. Leclerc R. An Overview of Retinoblastoma and Enucleation in Pediatric Patients / R. Leclerc, J. Olin – Text: immediate // AORN Journal. – 2020. – Vol. 111. – № 1. – P. 69-79.
100. Levy C. Role of chemotherapy alone or in combination with hyperthermia in the primary treatment of intraocular retinoblastoma: preliminary results / C. Levy, F. Doz, E. Quintana [et al.]. – Text: immediate // British Journal of Ophthalmology. – 1998. – Vol. 82. – № 10. – P. 1154-1158.
101. Lommatzsch P. [A new way in the conservative therapy of intraocular tumors by means of beta-irradiation (Ruthenium 106) with preservation of vision]. / P. Lommatzsch, R. Vollmar – Text: immediate // Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. – 1966. – Vol. 148. – № 5. – P. 682-99.
102. Lucas J.T. Prior non-irradiative focal therapies do not compromise the efficacy of delayed episcleral plaque brachytherapy in retinoblastoma / J.T. Lucas, R. McGee, C.A. Billups [et al.]. – Text: immediate // British Journal of Ophthalmology. – 2019. – Vol. 103. – № 5. – P. 699-703.
103. Lumbroso L. Diode laser thermotherapy and chemothermotherapy in the treatment of retinoblastoma. / L. Lumbroso, F. Doz, C. Levy [et al.]. – Text: immediate // Journal français d'ophtalmologie. – 2003. – Vol. 26. – № 2. – P. 154-9.
104. Lumbroso L. Chemothermotherapy in the management of retinoblastoma / L. Lumbroso, F. Doz, M. Urbieta [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2002. – Vol. 109. – № 6. – P. 1130-1136.
105. Manjandavida F. Intra-arterial chemotherapy in retinoblastoma – A paradigm change / F. Manjandavida, C. Stathopoulos, J. Zhang [et al.]. – Text: immediate // Indian Journal of Ophthalmology. – 2019. – Vol. 67. – № 6. – P. 740.
106. Mendoza P.R. Therapeutic Options for Retinoblastoma / P.R. Mendoza, H.E.

Grossniklaus [et al.]. – Text: immediate // *Cancer Control*. – 2016. – Vol. 23. – № 2. – P. 99-109.

107. Merchant T.E. Episcleral plaque brachytherapy for retinoblastoma / T.E. Merchant, C.J. Gould, M.W. Wilson [et al.]. – Text: immediate // *Pediatric Blood & Cancer*. – 2004. – Vol. 43. – № 2. – P. 134-139.

108. Moore R.F. Retinal gliomata treated by radon seeds / R.F. Moore, H.B. Stallard, J.G. Milner [et al.]. – Text: immediate // *The British journal of ophthalmology*. – 1931. – Vol. 15. – № 12. – P. 673-96.

109. Mouw K.W. Proton Radiation Therapy for the Treatment of Retinoblastoma / K.W. Mouw, R.V. Sethi, B.Y. Yeap [et al.]. – Text: immediate // *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. – 2014. – Vol. 90. – № 4. – P. 863-869.

110. Munier F.L. Classification and Management of Seeds in Retinoblastoma Ellsworth Lecture Ghent August 24th 2013 / F.L. Munier – Text: immediate // *Ophthalmic Genetics*. – 2014. – Vol. 35. – № 4. – P. 193-207.

111. Munier F.L. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications / F.L. Munier, M.-C. Gaillard, A. Balmer [et al.]. – Text: immediate // *British Journal of Ophthalmology*. – 2012. – Vol. 96. – № 8. – P. 1078-1083.

112. Munier F.L. First-line intra-arterial versus intravenous chemotherapy in unilateral sporadic group D retinoblastoma: evidence of better visual outcomes, ocular survival and shorter time to success with intra-arterial delivery from retrospective review of 20 years of / F.L. Munier, P. Mosimann, F. Puccinelli [et al.]. – Text: immediate // *British Journal of Ophthalmology*. – 2017. – Vol. 101. – № 8. – P. 1086-1093.

113. Murakami N. 106 Ruthenium Plaque Therapy (RPT) for Retinoblastoma / N. Murakami, S. Suzuki, Y. Ito [et al.]. – Text: immediate // *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. – 2012. – Vol. 84. – № 1. – P. 59-65.

114. Murphree A.L. Chemotherapy Plus Local Treatment in the Management of Intraocular Retinoblastoma / A.L. Murphree – Text: immediate // *Archives of Ophthalmology*. – 1996. – Vol. 114. – № 11. – P. 1348.

115. Murphree A.L. Intraocular Retinoblastoma: the Case for a New Group

Classification / A.L. Murphree – Text: immediate // Ophthalmology Clinics of North America. – 2005. – Vol. 18. – № 1. – P. 41-53.

116. Nag S. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of uveal melanomas / S. Nag, J.M. Quivey, J.D. Earle [et al.]. – Text: immediate // International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. – 2003. – Vol. 56. – № 2. – P. 544-555.

117. Palamar M. Evolution in Regression Patterns Following Chemoreduction for Retinoblastoma / M. Palamar – Text: immediate // Archives of Ophthalmology. – 2011. – Vol. 129. – № 6. – P. 727.

118. Pekacka A. The Role of Intraarterial Chemotherapy in the Management of Retinoblastoma / A. Pekacka – Text: immediate // Journal of Ophthalmology. – 2020. – Vol. 2020. – P. 1-16.

119. Phillips C. Retinoblastoma: Review of 30 years' experience with external beam radiotherapy / C. Phillips, M. Sexton, G. Wheeler [et al.]. – Text: immediate // Australasian Radiology. – 2003. – Vol. 47. – № 3. – P. 226-230.

120. Preface, Executive Summary and Glossary – Text: electronic // Annals of the ICRP. – 2007. – Vol. 37. – № 2-4. – P. 9-34. DOI: 10.1016/j.icrp.2007.10.003

121. Rao R. Intravitreal topotecan in the management of refractory and recurrent vitreous seeds in retinoblastoma / R. Rao, S. G. Honavar, V. Sharma [et al.]. – Text: immediate // British Journal of Ophthalmology. – 2018. – Vol. 102. – № 4. – P. 490-495.

122. Reese A.B. The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. / A.B. Reese, R.M. Ellsworth– Text: immediate // Transactions - American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology. American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology. – Vol. 67. – P. 164-72.

123. Reisner M.L. Retinoblastoma—comparative analysis of external radiotherapy techniques, including an IMRT technique / M.L. Reisner, C.M.P. Viégas, R.Z. Grazziotin [et al.]. – Text: immediate // International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. – 2007. – Vol. 67. – № 3. – P. 933-941.

124. Rodriguez-Galindo C. Retinoblastoma / C. Rodriguez-Galindo, D.B. Orbach, D. VanderVeen – Text: immediate // Pediatric Clinics of North America. – 2015. – Vol. 62.

– № 1. – P. 201-223.

125. Rouic L. L.-L. Conservative Treatments of Intraocular Retinoblastoma / L.L.-L. Rouic, I. Aerts, C. Lévy-Gabriel [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2008. – Vol. 115. – № 8. – P. 1405-1410.

126. Scheffler A.C. Recent advancements in the management of retinoblastoma and uveal melanoma / A.C. Scheffler, R.S. Kim – Text: immediate // *F1000Research*. – 2018. – Vol. 7. – P. 476..

127. Schueler A.O. Thermochemotherapy in hereditary retinoblastoma / A.O. Schueler – Text: immediate // *British Journal of Ophthalmology*. – 2003. – Vol. 87. – № 1. – P. 90-95.

128. Schueler A.O. Beta-Ray Brachytherapy of Retinoblastoma: Feasibility of a New Small-Sized Ruthenium-106 Plaque / A.O. Schueler, D. Flüh, G. Anastassiou [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmic Research*. – 2006. – Vol. 38. – № 1. – P. 8-12.

129. Schueler A.O. β -Ray brachytherapy with ^{106}Ru plaques for retinoblastoma / A.O. Schueler, D. Flüh, G. Anastassiou [et al.]. – Text: immediate // *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. – 2006. – Vol. 65. – № 4. – P. 1212-1221.

130. Sealy R. The treatment of ophthalmic tumours with low-energy sources / R. Sealy, L.M. le Roux, F. Rapley [et al.]. – Text: immediate // *The British Journal of Radiology*. – 1976. – Vol. 49. – № 582. – P. 551-554.

131. Shields C. Plaque radiotherapy for retinoblastoma Long-term tumor control and treatment complications in 208 tumors / C. Shields – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2001. – Vol. 108. – № 11. – P. 2116-2121.

132. Shields C.L. Retinoblastoma Regression Patterns Following Chemoreduction and Adjuvant Therapy in 557 Tumors / C.L. Shields – Text: immediate // *Archives of Ophthalmology*. – 2009. – Vol. 127. – № 3. – P. 282.

133. Shields C.L. Thermochemotherapy for Retinoblastoma / C.L. Shields – Text: immediate // *Archives of Ophthalmology*. – 1999. – Vol. 117. – № 7. – P. 885.

134. Shields C.L. Retinoblastoma Control With Primary Intra-arterial Chemotherapy: Outcomes Before and During the Intravitreal Chemotherapy Era / C.L. Shields, A.E. Alset, E.A. T. Say [et al.]. – Text: immediate // *Journal of Pediatric Ophthalmology &*

Strabismus. – 2016. – Vol. 53. – № 5. – P. 275-284.

135. Shields C.L. Factors predictive of recurrence of retinal tumors, vitreous seeds, and subretinal seeds following chemoreduction for retinoblastoma. / C.L. Shields, S.G. Honavar, J.A. Shields [et al.]. – Text: immediate // Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960). – 2002. – Vol. 120. – № 4. – P. 460-4.

136. Shields C.L. Unilateral Retinoblastoma Managed With Intravenous Chemotherapy Versus Intra-Arterial Chemotherapy. Outcomes Based on the International Classification of Retinoblastoma / C.L. Shields, R. Jorge, E.A.T. Say [et al.]. – Text: immediate // Asia-Pacific Journal of Ophthalmology. – 2016. – Vol. 5. – № 2. – P. 97-103.

137. Shields C.L. Intravenous and intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma / C.L. Shields, S. Kaliki, D. Rojanaporn [et al.]. – Text: immediate // Current Opinion in Ophthalmology. – 2012. – Vol. 23. – № 3. – P. 202-209.

138. Shields C.L. Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma in 70 Eyes / C.L. Shields, F.P. Manjandavida, S.E. Lally [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2014. – Vol. 121. – № 7. – P. 1453-1460.

139. Shields C.L. The International Classification of Retinoblastoma Predicts Chemoreduction Success / C.L. Shields, A. Mashayekhi, A.K. Au [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2006. – Vol. 113. – № 12. – P. 2276-2280.

140. Shields C.L. Chemoreduction for retinoblastoma. Analysis of tumor control and risks for recurrence in 457 tumors / C.L. Shields, A. Mashayekhi, J. Cater [et al.]. – Text: immediate // American Journal of Ophthalmology. – 2004. – Vol. 138. – № 3. – P. 329-337.

141. Shields C.L. Iodine 125 Plaque Radiotherapy as Salvage Treatment for Retinoblastoma Recurrence after Chemoreduction in 84 Tumors / C.L. Shields, A. Mashayekhi, H. Sun [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2006. – Vol. 113. – № 11. – P. 2087-2092.

142. Shields C.L. Superselective catheterization of the ophthalmic artery for intraarterial chemotherapy for retinoblastoma. / C.L. Shields, A. Ramasubramanian, R. Rosenwasser [et al.]. – Text: immediate // Retina (Philadelphia, Pa.). – 2009. – Vol. 29. – № 8. – P. 1207-9.

143. Shields C.L. Retinoblastoma management: advances in enucleation, intravenous chemoreduction, and intra-arterial chemotherapy / C.L. Shields, J.A. Shields – Text: immediate // *Current Opinion in Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 21. – № 3. – P. 203-212.
144. Shields C.L. Treatment of Retinoblastoma With Indirect Ophthalmoscope Laser Photocoagulation / C.L. Shields, J.A. Shields, H. Kiratli [et al.]. – Text: immediate // *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*. – 1995. – Vol. 32. – № 5. – P. 317-322.
145. Shields C.L. Regression of Retinoblastoma After Plaque Radiotherapy / C.L. Shields, J.A. Shields, S. Minelli [et al.]. – Text: immediate // *American Journal of Ophthalmology*. – 1993. – Vol. 115. – № 2. – P. 181-187.
146. Shields C.L. Plaque Radiotherapy in the Management of Retinoblastoma / C.L. Shields, J.A. Shields, P. De Potter [et al.]. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 1993. – Vol. 100. – № 2. – P. 216-224..
147. Shields C. The role of intravitreal chemotherapy for retinoblastoma / C. Shields, F. Manjandavida – Text: immediate // *Indian Journal of Ophthalmology*. – 2015. – Vol. 63. – № 2. – P. 141.
148. Shields J.A. The Role of Cryotherapy in the Management of Retinoblastoma / J. A. Shields, H. Parsons, C.L. Shields [et al.]. – Text: immediate // *American Journal of Ophthalmology*. – 1989. – Vol. 108. – № 3. – P. 260-264.
149. Shields J.A. Decreasing Frequency of Enucleation in Patients With Retinoblastoma / J.A. Shields, C.L. Shields, V. Sivalingam – Text: immediate // *American Journal of Ophthalmology*. – 1989. – Vol. 108. – № 2. – P. 185-188.
150. Simpson E.R. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma / E.R. Simpson, B. Gallie, N. Laperriere [et al.]. – Text: immediate // *Brachytherapy*. – 2014. – Vol. 13. – № 1. – P. 1-14.
151. Smith S.J. Evaluating the risk of extraocular tumour spread following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review / S.J. Smith, B.D. Smith – Text: immediate // *British Journal of Ophthalmology*. – 2013. – Vol. 97. – № 10. – P. 1231-1236.

152. Sohajda Z. Combined Local Treatment and Chemotherapy in the Management of Bilateral Retinoblastomas in Hungary / Z. Sohajda, J. Damjanovich, E. Bardi [et al.]. – Text: immediate // Journal of Pediatric Hematology/Oncology. – 2006. – Vol. 28. – № 6. – P. 399-401.
153. Spraul C.W. Retinoblastoma Recurrence after Iodine 125 Plaque Application / C.W. Spraul, J.I. Lim, S.R. Lambert [et al.]. – Text: immediate // Retina. – 1996. – Vol. 16. – № 2. – P. 135-138.
154. Stallard H.B. Comparative Value of Radium and Deep X Rays in the Treatment of Retinoblastoma / H.B. Stallard – Text: immediate // British Journal of Ophthalmology. – 1952. – Vol. 36. – № 6. – P. 313-324.
155. Stallard H.B. Radiotherapy of malignant intra-ocular neoplasms / H.B. Stallard – Text: immediate // The British journal of ophthalmology. – 1948. – Vol. 32. – № 9. – P. 618-39.
156. Stannard C. Radiotherapy for ocular tumours / C. Stannard, W. Sauerwein, G. Maree [et al.]. – Text: immediate // Eye. – 2013. – Vol. 27. – № 2. – P. 119-127.
157. Stannard C. The use of iodine-125 plaques in the treatment of retinoblastoma / C. Stannard, R. Sealy, D. Shackleton – Text: immediate // Ophthalmic Paediatrics and Genetics. – 1987. – Vol. 8. – № 2. – P. 89-93.
158. Stathopoulos C. Current Indications of Secondary Enucleation in Retinoblastoma Management: A Position Paper on Behalf of the European Retinoblastoma Group (EURbG) / C. Stathopoulos, L. Lumbroso-Le Rouic, A. C. Moll – Text: immediate // Cancers. – 2021. – Vol. 13. – № 14. – P. 3392.
159. Suzuki S. Intravitreal injection of melphalan for intraocular retinoblastoma / S. Suzuki, Y. Aihara, M. Fujiwara [et al.]. – Text: immediate // Japanese Journal of Ophthalmology. – 2015. – Vol. 59. – № 3. – P. 164-172.
160. Suzuki S. Selective Ophthalmic Arterial Injection Therapy for Intraocular Retinoblastoma: The Long-Term Prognosis / S. Suzuki, T. Yamane, M. Mohri [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2011. – Vol. 118. – № 10. – P. 2081-2087.
161. TNM8: The updated TNM classification for retinoblastoma. – Text: electronic // Community eye health. – 2018. – Vol. 31. – № 101. – P. 34.

162. Yamane T. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma / T. Yamane, A. Kaneko, M. Mohri – Text: immediate // International Journal of Clinical Oncology. – 2004. – Vol. 9. – № 2. – P. 69-73.
163. Yoo K. H. Chemoreduction Followed by Local Therapy and Adjuvant Chemotherapy for Advanced Intraocular Retinoblastoma: A Pilot Study in a Single Center / K. H. Yoo, W. Y. Sohn, K. W. Sung [et al.]. – Text: immediate // Journal of Korean Medical Science. – 2002. – Vol. 17. – № 6. – P. 817.
164. Yu C.-L. Cause-Specific Mortality in Long-Term Survivors of Retinoblastoma / C.-L. Yu, M. A. Tucker, D. H. Abramson – Text: immediate // JNCI Journal of the National Cancer Institute. – 2009. – Vol. 101. – № 8. – P. 581-591.