

Научная статья

УДК 617.735-006.487-07-08

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-3-22-29>

Неполная регрессия ретинобластомы после химиотерапии: возможно ли динамическое наблюдение без дополнительного лечения?

А.А. Яровой, Д.П. Володин, В.А. Яровая, А.М. Чочаева

ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фегорова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

Цель. Оценить безопасность динамического наблюдения пациентов с неполной регрессией ретинобластомы (РБ) с определением предикторов продолженного роста опухоли на основе статистического анализа. **Материал и методы.** Нами проанализированы данные 80 пациентов (84 глаза, 89 опухолевых очагов) с неполной регрессией РБ после системной и/или локальной химиотерапии, при ведении которых была выбрана тактика динамического наблюдения. Обязательным условием было наличие полупрозрачной бессосудистой остаточной опухолевой ткани без признаков продолженного роста. Возраст пациентов составил от 1 до 62 месяцев (Me 14 мес.). Из них 46 детей были мальчики (58%), 34 — девочки (42%). У 64% пациентов (n = 51) наблюдалась бинокулярная РБ, у 29 пациентов (36%) — монокулярная. В 11% случаев (n = 9) имели место единственные глаза. Распределение глаз по стадиям было следующим: T1b, группа В — 20 глаз (24%), T2a, группа С — 18 глаз (21%), T2b, группа D — 42 глаза (50%), T2c, группа E — 4 глаза (5%). Большинство очагов имели центральную локализацию (n = 60, 67%), 22 очага (25%) — постэкваториальную, 7 очагов (8%) — преэкваториальную. Из них 33% опухолевых очагов (n = 29) имели признаки, соответствующие

2-му типу регрессии, 67% (n = 60) — 3-му типу регрессии. **Результаты.** В 55% случаев (n = 49) мы наблюдали дальнейшую регрессию опухолевых очагов во времени; 19 очагов (21%) не демонстрировали изменения размеров опухоли в сроки от 8 до 105 месяцев (Me 20 мес.), что было расценено как стабилизация процесса. Практически в четверти случаев (n = 21, 24%) нами был отмечен продолженный рост опухоли в сроки от 2 до 23 мес. (Me 6 мес.). Методом Каплана — Мейера нами было показано, что пик прогрессии опухоли приходится на первые 12 месяцев наблюдения. Осложнения дополнительного локального лечения отмечены на 5 глазах (23%). Всего нам удалось сохранить 96% глаз (n = 81). Единственным статистически значимым предиктором продолженного роста был 3-й тип регрессии опухоли (p = 0,01). **Заключение.** Динамическое наблюдение является возможной тактикой ведения пациентов с химиорезистентной РБ, в особенности при локализации опухоли в центральных отделах глазного дна. Опухоли, имеющие признаки 2-го типа регрессии РБ, достоверно реже прогрессируют со временем. Продолженный рост опухоли происходит исключительно в первые 2 года наблюдения.

Ключевые слова: ретинобластома, неполная регрессия, динамическое наблюдение, локальное лечение, химиотерапия

Для цитирования: Яровой А.А., Володин Д.П., Яровая В.А., Чочаева А.М. Неполная регрессия ретинобластомы после химиотерапии: возможно ли динамическое наблюдение без дополнительного лечения? Российская детская офтальмология. 2024;3(49): 22–29.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-3-22-29>

Автор, ответственный за переписку: Денис Павлович Володин, volodin.den2016@yandex.ru

ABSTRACT

Original article

Incomplete retinoblastoma regression after chemotherapy: is follow-up without adjuvant treatment a possible option?

A.A. Yarovoy, D.P. Volodin, V.A. Yarovaya, A.M. Chochaeva

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

Purpose. To evaluate the safety of dynamic follow-up without adjuvant treatment in patients with incomplete retinoblastoma regression and to determine predictors of tumor progression by univariate statistical analysis. **Material and methods.** We analyzed medical history and data of 80 patients (84 eyes, 89 tumors) with incomplete retinoblastoma regression, treated by

systemic and/or local chemotherapy, which underwent dynamic follow-up without adjuvant treatment. The obligate criterion was translucent, avascular tumor without signs of continued tumor growth. Patients' age varied from 1 to 62 months (Me 14 mo.). 46 patients (58%) were male, 34 — female (42%). 51 patients (64%) presented with bilateral retinoblastoma, 29 patients (36%) — with

monocular. In 9 cases (11%) the only eye was present. Eye distribution according to tumor stages was the following: T1b, group B – 20 eyes (24%), T2a, group C – 18 eyes (21%), T2b, group D – 42 eyes (50%), T2c, group E – 4 eyes (5%). Most of the tumor had central localization (n=60, 67%), 22 tumors (25%) – postequatorial, 7 tumors (8%) – preequatorial. 29 tumors (33%) had signs of 2nd regression type, 60 tumors (67%) – of 3rd type. **Results.** In 55% of cases (n=49) we observed continuous tumor regression in time. Nineteen tumors (21%) were stable without change of size in the mean follow-up of 20 months (range, 8–105 mo.). In almost quarter of tumors (n=21, 24%) we noted tumor progression within 2 to 23 months (Me 6 mo.). Analysis by

Kaplan – Meier estimates showed tumor progression peak in first year of follow-up. Complications of adjuvant treatment had been observed in 5 of treated eyes (23%). Overall, 96% of eyes were preserved. The only significant variable identified by univariate analysis was 3rd regression type (p=0.01). **Conclusion.** Dynamic follow-up is a possible option for patients with chemoresistant retinoblastoma, especially for central tumor localization. Tumors with type 2 regression significantly less often demonstrate tumor progression in time. Tumor progression occurs in first 2 years of follow-up.

Key words: *retinoblastoma, incomplete regression, follow-up, local treatment, chemotherapy*

For citation: Yarovoy A.A., Volodin D.P., Yarovaya V.A., Chocheava A.M. Incomplete retinoblastoma regression after chemotherapy: is follow-up without adjuvant treatment a possible option? *Rossiyskaya detskaya oftalmologiya.* 2024;3(49): 22–29.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-3-22-29>

Corresponding author: Denis P. Volodin, volodin.den2016@yandex.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Химиотерапия (ХТ) в настоящее время является важнейшей составляющей лечения пациентов с ретинобластомой (РБ) как в аспекте достижения локального контроля над опухолью, так и в профилактике системного метастазирования, что и позволило достичь высоких показателей выживаемости в развитых странах [1–3].

На сегодняшний день выделяют 4 варианта ответа РБ на органосохраняющее лечение: 1-й тип регрессии (полная регрессия опухоли с формированием кальцината), 2-й тип (неполная регрессия опухоли без формирования кальцината), 3-й тип (неполная регрессия опухоли с формированием кальцината), 4-й тип (полная регрессия опухоли с формированием плоского хориоретинального рубца) [4]. В то время как достижение полной регрессии опухоли является желаемым результатом, в клинической практике нередко приходится сталкиваться с неполной регрессией РБ, что может быть чревато продолженным ростом опухоли. Так, опубликованные ранее работы по гистологическому исследованию энуклеированных глаз свидетельствуют о том, что опухоли со 2-м и 3-м типом регрессии могут содержать в себе живые опухолевые клетки и, соответственно, быть источником продолженного роста опухоли [5, 6]. В связи с этим данный вариант ответа опухоли на лечение таит в себе важнейший вопрос: проводить дополнительное локальное лечение при резистентности опухоли или нет?

При расположении опухоли вне центральных отделов глазного дна и малом размере опухолевых очагов дополнительное локальное лечение позволяет полностью разрушить опухолевые очаги, при этом с минимальным риском осложнений [7–10]. В случа-

ях неполной регрессии более крупных очагов, расположенных в функционально значимых отделах глазного дна, в особенности на единственном глазу, задача полного разрушения опухоли с проведением дополнительного агрессивного лечения может повлечь за собой фатальные для глаза последствия как в анатомическом, так и в функциональном отношении.

Возможной тактикой ведения пациентов в данном случае может быть динамическое наблюдение с небольшим интервалом между контрольными осмотрами. Показаниям к проведению дополнительного лечения или динамическому наблюдению при неполной регрессии РБ ранее не уделялось внимание в имеющейся литературе. Таким образом, все вышесказанное подчеркивает высокую актуальность данной проблемы, что и послужило импульсом к проведению этого исследования.

ЦЕЛЬ

Оценить безопасность динамического наблюдения пациентов с неполной регрессией РБ с определением предикторов продолженного роста опухоли на основе статистического анализа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проанализированы данные 193 пациентов (226 глаз) с интраокулярной РБ, которые были направлены в отдел офтальмоонкологии и радиологии головной организации ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России с неполной регрессией РБ в период с 2011 по 2023 г.

Решение о возможности динамического наблюдения принималось при обязательном наличии сле-

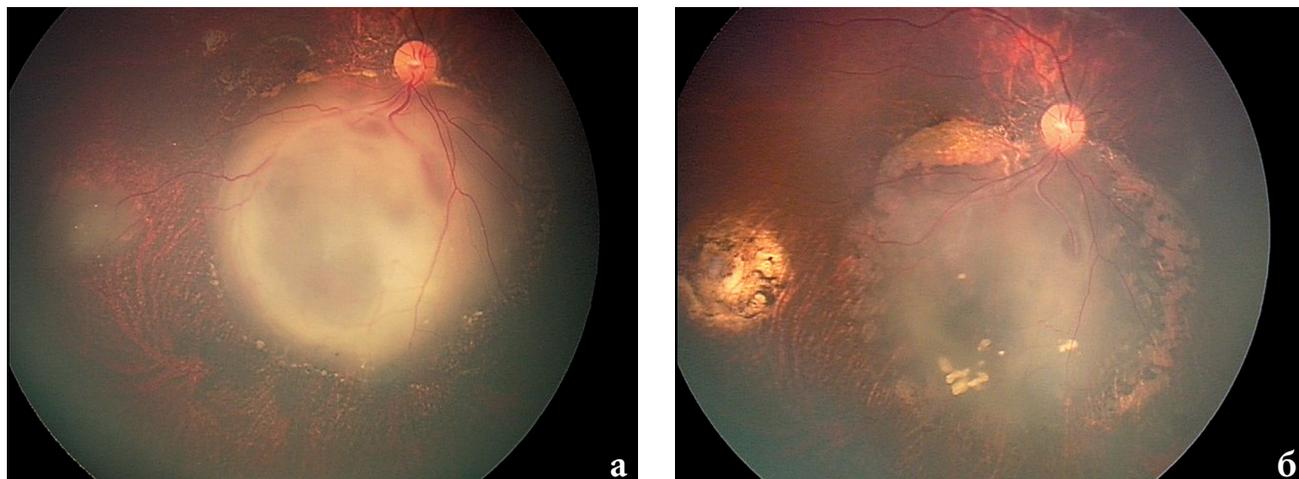


Рис. 1. Клинический пример дальнейшей регрессии опухоли после химиотерапии при сроке наблюдения 43 месяца: а) – опухолевый очаг на момент обращения; б) опухолевый очаг спустя 43 месяца

Fig. 1. Case report of continuous tumor regression after chemotherapy with 43 months follow-up: а) tumor at presentation; б) tumor 43 months later

дующих признаков: полупрозрачный характер остаточной опухолевой ткани, бессосудистый характер опухоли (отсутствие новообразованных сосудов на поверхности очага и собственной сосудистой сети по результатам флуоресцентной ангиографии), а также при отсутствии продолженного роста опухоли в сравнении с предыдущими осмотрами по месту проведения ХТ (при наличии у пациентов данных фоторегистрации и ультразвукового В-сканирования).

В результате нами были отобраны 80 пациентов (84 глаза, 89 опухолевых очагов) с неполной регрессией РБ, при ведении которых была выбрана тактика динамического наблюдения с обязательной оценкой размеров опухолевых очагов в динамике при помощи ультразвукового исследования и фоторегистрации с использованием широкоугольной ретинальной камеры RetCam III.

Возраст пациентов на момент обращения составил от 1 до 62 месяцев (медиана (Me) 14 мес.). Из них 46 детей были мальчики (58%), 34 – девочки (42%). У 64% пациентов (n=51) наблюдалась бинокулярная РБ, у 29 пациентов (36%) – монокулярная. В 11% случаев (n=9) имели место единственные глаза.

Всем пациентам до направления в наше учреждение была проведена ХТ в необходимом объеме: системная ХТ – у 12 пациентов (15%), комбинированная системная и локальная (селективная интраартериальная и интравитреальная) ХТ – у 58 детей (73%), только локальная ХТ – у 10 (12%). У 4 пациентов на момент обращения была проведена дистанционная лучевая терапия.

Распределение глаз по стадиям опухолевого процесса согласно классификации TNM и международ-

ной классификации РБ было следующим: T1b, группа В – 20 глаз (24%), T2a, группа С – 18 глаз (21%), T2b, группа D – 42 глаза (50%), T2c, группа Е – 4 глаза (5%).

Большинство очагов располагались в функционально значимых зонах глазного дна (n=60, 67%): юкстапапиллярно – 17 очагов (19%), макула – 29 очагов (32%), парамакулярно – 14 очагов (16%); 22 очага (25%) располагались постэкваториально вне центральных отделов, 7 очагов (8%) имели преэкваториальную локализацию на средней и крайней периферии глазного дна. Высота опухолевых очагов варьировалась от 1,5 до 6,1 мм (Me 3,0 мм), максимальная протяженность – от 2,5 до 17,2 мм (Me 8,0 мм). Из них 33% опухолевых очагов (n=29) имели признаки, соответствующие 2-му типу регрессии, 67% (n=60) – 3-му типу регрессии.

В течение первого года наблюдения контрольные осмотры проводились 1 раз в 2 месяца, в течение второго года – 1 раз в 3 месяца, затем – 1 раз в 6 месяцев при отсутствии продолженного роста опухоли.

Медиана срока наблюдения составила 42 месяца (от 7 до 125 мес.).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного обеспечения программ MedCalc 19.5.3 и Microsoft Office Excel 2019 и включала в себя методы описательной статистики, ROC-анализ и анализ выживаемости методом Каплана – Мейера. Различия считались статистически значимыми, если $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Системной диссеминации опухоли не наблюдалось ни у одного ребенка. Из 80 вошедших в данное

исследование пациентов 79 (99%) живы, один умер из-за трилатеральной РБ с прогрессией опухоли по центральной нервной системе (ЦНС).

Нами не было отмечено признаков локальной прогрессии при динамическом наблюдении за 76% опухолей (n=68). В 55% случаев (n=49) мы наблюдали дальнейшую регрессию опухолевых очагов (в среднем на 0,7 мм высоты и 1,0 мм протяженности опухоли) при медиане срока наблюдения 42 месяца (от 7 до 102 мес.). Пример дальнейшей регрессии опухолевого очага представлен на *рисунке 1*. При динамическом наблюдении 19 очагов (21%) не демонстрировали изменения размеров опухоли в сроки от 8 до 105 месяцев (Me 20 мес.), что было расценено как стабилизация процесса.

Практически в четверти случаев (n=21, 24%) нами был отмечен продолженный рост опухоли в сроки от 2 до 23 месяцев (Me 6 мес.). Методом Каплана – Мейера нами было показано, что пик прогрессии опухоли приходится на первые 12 месяцев наблюдения (*рис. 2*). В двух случаях прогрессия основного опухолевого очага сопровождалась прогрессией по сетчатке в виде появления новых очагов в непосредственной близости с очагом. Пример прогрессии опухоли через 6 месяцев представлен на *рисунке 3*.

Данные очаги были успешно пролечены с применением различных методов локального лечения в 19 случаях (селективная интраартериальная ХТ – 5 очагов, брахитерапия – 11 очагов, транспупиллярная лазерная термотерапия – 3 очага) с достижением полной регрессии. Два глаза были энуклеированы: один глаз был удален в связи с продолженным ростом опухолевой ткани на вершине крупного

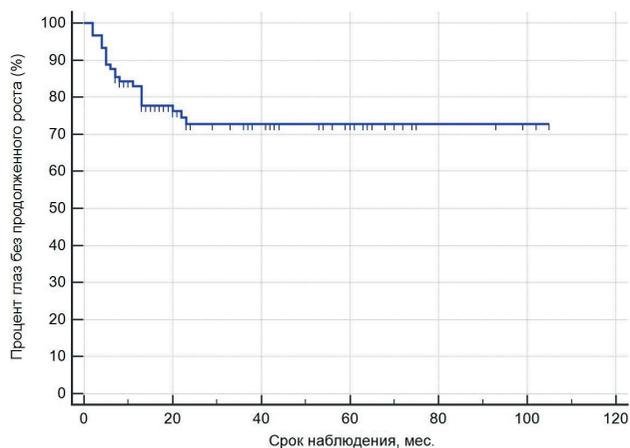


Рис. 2. Кривая возникновения продолженного роста опухоли во времени (метод Каплана – Мейера)

Fig. 2. Tumor progression curve (Kaplan – Meier estimates)

кальцината (высотой 5,5 мм), другой – на фоне продолженного роста опухоли после лазерной термотерапии с распространением опухоли на диск зрительного нерва. В результате проведения локального лечения на 5 глазах (23%) отмечались осложнения различной степени выраженности (непролиферативная ретинопатия – во всех 5 глазах, частичный гемофтальм и нейропатия – в 2 глазах, тотальный гемофтальм и экссудативная отслойка сетчатки – в одном случае). В 4 глазах осложнения были успешно купированы консервативно, однако в одном случае тотальный гемофтальм и вторичная субтотальная экссудативная отслойка сетчатки не

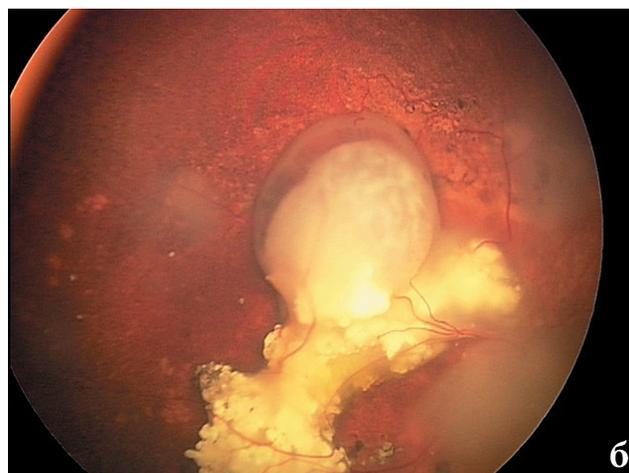
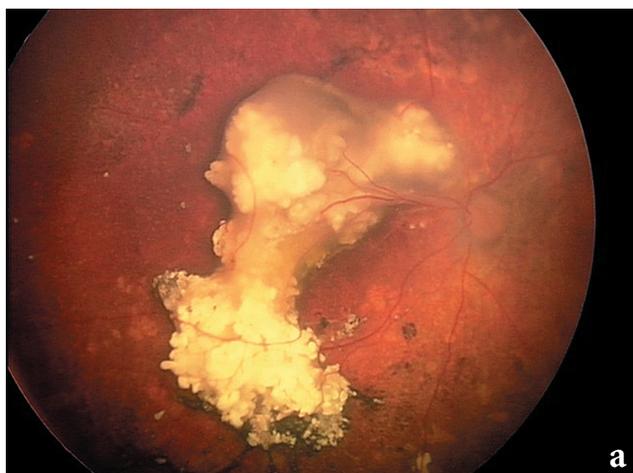


Рис. 3. Клинический пример продолженного роста опухоли после химиотерапии спустя 4 месяца динамического наблюдения: а) опухолевый очаг на момент обращения; б) продолженный рост опухоли через 4 месяца

Fig. 3. Case report of tumor progression 4 months after chemotherapy: а) tumor at presentation; б) tumor progression 4 months later

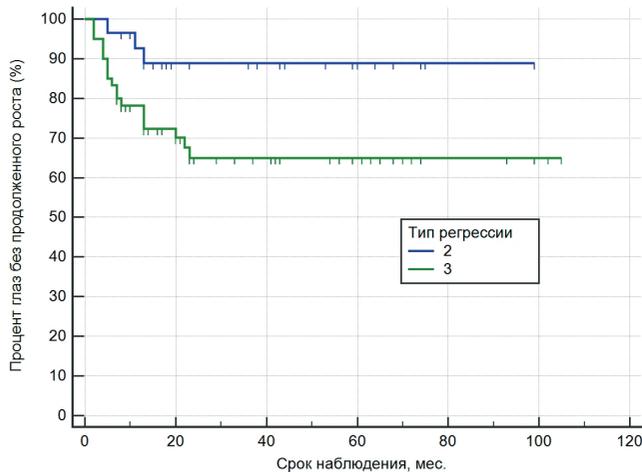


Рис. 4. Влияние типа регрессии на вероятность продолженного роста опухоли во времени ($p=0,01$)

Fig. 4. Relationship between regression pattern and tumor progression rate ($p=0.01$)

позволяли адекватно оценивать состояние опухоли и глазного дна в динамике, и данный глаз был энуклеирован. Признаков прогрессии опухоли при гистологическом исследовании в данном случае выявлено не было. Таким образом, при выборе тактики динамического наблюдения нам удалось сохранить 96% глаз ($n=81$).

В рамках определения предикторов продолженного роста опухоли нами были проанализированы пол и возраст пациентов, высота и протяженность опухоли, вид предшествующей ХТ, количество курсов ХТ, схема ХТ (двух- или трехкомпонентная), стадия опухолевого процесса, локализация опухоли и тип регрессии. При оценке количественных переменных проводился ROC-анализ для определения порогового значения признака (точка «cut-off»).

Было продемонстрировано, что возраст пациентов ($p=0,2$), пол ($p=0,09$), высота ($p=0,36$) и протяженность опухоли ($p=0,93$), вид предшествующей ХТ ($p=0,6$), количество курсов ХТ ($p=0,96$), схема ХТ ($p=0,21$), стадия опухолевого процесса ($p=0,74$) и локализация опухоли ($p=0,85$) не оказывают достоверного влияния на возникновение продолженного роста опухоли. Единственным статистически значимым предиктором продолженного роста был тип регрессии опухоли ($p=0,01$) (рис. 4). Так, было доказано, что 3-й тип регрессии достоверно чаще сопровождается продолженным ростом (32%, 19/60 очагов), нежели 2-й тип, при котором частота продолженного роста составила лишь 7% (2/29). Обобщенные данные однофакторного анализа предикторов продолженного роста представлены в таблице.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день вопросу локального лечения РБ посвящены многочисленные публикации как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Несмотря на высокую эффективность имеющихся подходов, ни один из методов локального лечения не может гарантировать отсутствие осложнений [7–13]. Данный вопрос становится особенно актуальным и сложным при ведении пациентов с РБ на единственных или единственных зрячих глазах, в особенности при больших размерах остаточного очага.

Несмотря на появление перспективных и высокоэффективных методик локального химиотерапевтического разрушения опухоли, некоторые опухоли не поддаются полной регрессии ввиду необходимости прерывания курсов ХТ из-за ее токсичности либо химиорезистентности опухоли [14–16]. Это главным образом относится ко 2-му типу регрессии, в особенности в случае выявления признаков высокой дифференцировки («кавитарной» РБ). Подобные опухоли являются не только химио-, но также и радиорезистентными [17–19]. Кроме того, с учетом большого размера опухолевых очагов и их «излюбленной» локализации в центральных отделах глазного дна, применение единственного оптимального для данных ситуаций метода – брахитерапии – сопряжено с достоверным риском развития постлучевых осложнений, что было описано ранее [10, 13].

Учитывая возможность продолженного роста РБ при неполной регрессии по 2-му или 3-му типу, обязательным условием для дальнейшего динамического наблюдения мы считали отсутствие признаков «активности» опухоли: собственной сосудистой сети, белесой бугристой ткани с новообразованными сосудами на поверхности, а также отсутствие признаков роста опухоли в динамике в сравнении с предыдущими обследованиями [5, 6]. В настоящее время из-за отсутствия на отечественном рынке препарата флуоресцеина натрия флуоресцентная ангиография недоступна, однако на начальных этапах исследования данный метод являлся весьма ценным при выборе тактики ведения данной категории пациентов.

В половине случаев в нашем исследовании под наблюдением находились пациенты с опухолевыми очагами высотой более 3,0 мм и протяженностью более 8,0 мм, однако особенностью данной работы являлось включение более маленьких опухолей. Так, самый маленький очаг в нашем исследовании имел высоту 1,5 мм и протяженность 2,5 мм. Включение подобных очагов объясняется их интимной близостью или непосредственным расположением в фовеа.

Невзирая на возможный скепсис в отношении выжидательной тактики при ведении пациентов с

Однофакторный анализ предикторов продолженного роста опухоли

Table

Univariate analysis of tumor progression predictors

Фактор Predictor	p
Высота опухоли Tumor thickness	0,36
Протяженность опухоли Tumor basal diameter	0,93
Вид предшествующей химиотерапии (системная/системная + локальная/локальная) Type of previous chemotherapy (systemic/systemic + local/local)	0,6
Количество курсов химиотерапии Number of chemotherapy courses	0,96
Схема химиотерапии (двух- или трехкомпонентная) Chemotherapy scheme (two- or three-component)	0,21
Пол (м/ж) Gender (male/female)	0,09
Возраст пациентов Age of patients	0,2
Стадия опухолевого процесса (группа В/С/Д/Е) Tumor stage (group В/С/Д/Е)	0,74
Локализация опухоли (центральная/постэкваториальная/преэкваториальная) Tumor localization (central/postequatorial/preequatorial)	0,85
Тип регрессии (2-й тип/3-й тип) Regression pattern (2nd type/3rd type)	0,01

неполной регрессией злокачественной опухоли, данный подход оказался оправданным с отсутствием продолженного роста в 76% случаев; 55% очагов и вовсе продолжили регрессировать со временем, что является закономерным с учетом возможного пролонгированного действия ХТ [20].

Продолженный рост опухоли в 24% случаев оказался контролируемым явлением с возможностью разрушения активной опухоли в 90% случаев с умеренным процентом осложнений (23%), которые также были успешно купированы, за исключением одного случая.

Проведенный нами однофакторный анализ предикторов продолженного роста опухоли позволил сделать вывод о том, что при решении вопроса о выборе тактике ведения пациентов с неполной регрессией РБ необходимо ориентироваться не только на размеры и локализацию опухоли, которые не продемонстрировали статистически достоверного влияния на прогрессию опухоли, а, прежде всего, оценивать тип регрессии опухоли после ХТ.

Полученные данные о более редкой частоте прогрессии опухолевых очагов со 2-м типом регрессии имеют важное значение при определении так-

тики ведения пациентов. Отмеченный нами пик частоты прогрессии опухоли в первые 12 месяцев и возникновение всех случаев роста в первые 2 года наблюдения свидетельствуют о необходимости более частых контрольных осмотров у таких пациентов в указанные сроки, что также является важным и значимым результатом для повседневной клинической практики ведения пациентов с неполной регрессией РБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамическое наблюдение является возможной тактикой ведения пациентов с химиорезистентной РБ, а в ряде случаев приоритетным подходом при локализации опухоли в центральных отделах глазного дна на единственном или единственно зрячем глазу. Опухоли, имеющие признаки 2-го типа регрессии РБ, достоверно в меньшем проценте случаев имеют тенденцию к продолженному росту, что важно иметь в виду при принятии решения о проведении дополнительного локального лечения остаточной опухоли. Продолженный рост опухоли происходит в пер-

вые 2 года наблюдения, что необходимо учитывать при планировании контрольных осмотров у данной категории пациентов, а при выявлении продолженного роста локальные методы позволяют сохранить 96% глаз.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Shields CL, Shields JA. Retinoblastoma management: advances in enucleation, intravenous chemoreduction, and intra-arterial chemotherapy. *Current opinion in ophthalmology*. 2010;21(3): 203–212. doi: 10.1097/ICU.0b013e328338676a
2. Fabian ID, Abdallah E, Abdullahi SU, Abdulqader RA, Boubacar SA, Ademola-Popoola DS, Adio A, Afshar AR, Aggarwal P, Aghaji AE, Ahmad A. Global retinoblastoma presentation and analysis by national income level. *JAMA oncology*. 2020;6(5): 685–695. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6716
3. Fernandes AG, Pollock BD, Rabito FA. Retinoblastoma in the United States: a 40-year incidence and survival analysis. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*. 2018;55(3): 182–188. doi: 10.3928/01913913-20171116-03
4. Ellsworth RM. The practical management of retinoblastoma. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1969;67: 462.
5. Demirci H, Eagle RC, Shields CL, Shields JA. Histopathologic findings in eyes with retinoblastoma treated only with chemoreduction. *Archives of Ophthalmology*. 2003;121(8): 1125–1131. doi: 10.1001/archophth.121.8.1125
6. Bechrakis NE, Bornfeld N, Schueler A, Coupland SE, Henze G, Foerster MH. Clinicopathologic features of retinoblastoma after primary chemoreduction. *Archives of Ophthalmology*. 1998;116(7): 887–893. doi: 10.1001/archophth.116.7.887
7. Яровой А.А., Володин Д.П., Яровая В.А., Ушакова Т.Л., Котова Е.С., Чочаева А.М. Криодеструкция ретинобластомы: 13-летний опыт применения. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2022;9(3): 48–55. [Yarovoy AA, Volodin DP, Yarovaya VA, Ushakova TL, Kotova ES, Chochayeva AM. Cryotherapy of retinoblastoma: 13-years' experience. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2022;9(3): 48–55. (In Russ.)] doi: 10.21682/2311-1267-2022-9-3-48-55
8. Яровой А.А., Володин Д.П., Яровая В.А., Ушакова Т.Л., Котова Е.С., Чочаева А.М., Поляков В.Г. Лазерная транспупиллярная термотерапия ретинобластомы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2021(3): 43–49. [Yarovoy AA, Volodin DP, Yarovaya VA, Ushakova TL, Kotova ES, Chochayeva AM, Polyakov VG. Transpupillary laser thermotherapy of retinoblastoma. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2021(3): 43–49. (In Russ.)] doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-3-43-49
9. Hamel P, Neon E, Gallie BL, Budning AS. Focal therapy in the management of retinoblastoma: when to start and when to stop. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2000;4(6): 334–337. doi: 10.1067/мра.2000.107902
10. Яровой А.А., Яровая В.А., Котова Е.С., Ушакова Т.Л., Голанов А.В., Чочаева А.М., Володин Д.П., Поляков В.Г. Брахитерапия ретинобластомы: результаты 13 лет применения. *Злокачественные опухоли*. 2021;11(2): 5–12. [Yarovoy AA, Yarovaya VA, Kotova ES, Ushakova TL, Golanov AV, Chochayeva AM, Volodin DP, Polyakov VG. Brachytherapy of retinoblastoma: 13-years' experience. *Malignant tumors*. 2021;11(2): 5–12. (In Russ.)] doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-2-5-12
11. Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, Shields JA, Demirci H, Singh A, Friedman DL, Naduvilath TJ. Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. *American journal of ophthalmology*. 2002;133(5): 657–664. doi: 10.1016/S0002-9394(02)01348-X
12. Shields CL, Shields JA, Cater J, Othmane I, Singh AD, Micaily B. Plaque radiotherapy for retinoblastoma: long-term tumor control and treatment complications in 208 tumors. *Ophthalmology*. 2001;108(11): 2116–2121. doi: 10.1016/S0161-6420(01)00797-7
13. Schueler AO, Flühs D, Anastassiou G, Jurklics C, Neuhäuser M, Schilling H, Bornfeld N, Sauerwein W. β -Ray brachytherapy with ^{106}Ru plaques for retinoblastoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2006;65(4): 1212–1221. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.02.002
14. Manjandavida FP, Stathopoulos C, Zhang J, Honavar SG, Shields CL. Intra-arterial chemotherapy in retinoblastoma – A paradigm change. *Indian journal of ophthalmology*. 2019;67(6): 740–754. doi: 10.4103/ijjo.IJO_866_19
15. Gombos DS, Kelly A, Coen PG, Kingston JE, Hungerford JL. Retinoblastoma treated with primary chemotherapy alone: the significance of tumour size, location, and age. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(1): 80–83. doi: 10.1136/bjo.86.1.80
16. Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Горовцова О.В., Яровой А.А., Саакян С.В., Лetyagin И.А., Матинян Н.В., Кукушкин А.В., Мартынов Л.А., Погребняков И.В., Иванова О.А. Новая эра органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой в России: мультицентровое когортное исследование. *Онкопедиатрия*. 2018;5(1): 51–69. [Ushakova TL, Trofimov IA, Gorovtsova OV, Yarovoy AA, Saakyan SV, Letyagin IA, Matinyan NV, Kukushkin AV, Martynov LA, Pogrebnyakov IV, Ivanova OA. Novaya ehra organosokhranyayushchego lecheniya detei s intraokulyarnoi retinoblastomoi v Rossii: mul'titsentrovое kogortnoe issledovanie. *Onkopediatriya*. 2018;5(1): 51–69. (In Russ.)]
17. Mashayekhi A, Shields CL, Eagle Jr RC, Shields JA. Cavitory changes in retinoblastoma: relationship to chemoresistance. *Ophthalmology*. 2005;112(6): 1145–1150. doi: 10.1016/j.optha.2005.01.041
18. Rojanaporn D, Kaliki S, Bianciotto CG, Iturralde JC, Say EA, Shields CL. Intravenous chemoreduction or intra-arterial chemotherapy for cavitory retinoblastoma: long-term results. *Archives of ophthalmology*. 2012;130(5): 585–590. doi: 10.1001/archophth.2011.2825
19. Singh AD, Shields CL, Shields JM. Lack of response to chemoreduction in presumed well differentiated retinoblastoma. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*. 2002;39(2): 107–109. doi: 10.3928/0191-3913-20020301-11
20. Greenwald MJ, Strauss LC. Treatment of intraocular retinoblastoma with carboplatin and etoposide chemotherapy. *Ophthalmology*. 1996;103(12): 1989–1997. doi: 10.1016/S0161-6420(96)30395-3

Информация об авторах

Андрей Александрович Яровой, д.м.н., зав. отделом офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, yarovoyaa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2219-7054>

Денис Павлович Володин, к.м.н., врач-офтальмолог ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, volodin.den2016@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3660-7803>

Вера Андреевна Яровая, к.м.н., врач-офтальмолог отделения офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, veraandreevna@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8937-7450>

Амина Мухаматовна Чочаева, врач-офтальмолог, аспирант ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, chochaevaamina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0072-8275>

Information about the authors

Andrey A. Yarovoy, Doctor of Science in Medicine, Head of Ocular Oncology and Radiology Department, yarovoyaa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2219-7054>

Denis P. Volodin, PhD in Medicine, Ophthalmologist of Ocular Oncology and Radiology Department, Ministry of Health of Russia, volodin.den2016@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3660-7803>

Vera A. Yarovaaya, PhD in Medicine, Ophthalmologist of Ocular Oncology and Radiology Department, verandreevna@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8937-7450>

Amina M. Chochaeva, Ophthalmologist, PhD Student of Ocular Oncology and Radiology Department of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex «Eye microsurgery», Ministry of Health of Russia, chochaevaamina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0072-8275>

Вклад авторов в работу:

А.А. Яровой: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Д.П. Володин: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

В.А. Яровая: сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных.

А.М. Чочаева: сбор, анализ и обработка материала, оформление списка литературы.

Authors' contribution:

A.A. Yarovoy: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of the material, statistical data processing, writing, editing, final approval of the version to be published.

D.P. Volodin: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of the material, writing, statistical data processing, writing of the bibliography.

V.A. Yarovaaya: collection, analysis and processing of the material, statistical data processing.

A.M. Chochaeva: collection, analysis and processing of the material, writing of the bibliography.

Финансирование: Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Авторство: Авторы подтверждают, что они соответствуют действующим критериям авторства ICMJE.

Согласие пациента на публикацию: Письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Funding: The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Authorship: Authors confirm that his meet the current ICMJE authorship criteria.

Patient consent for publication: No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Поступила: 26.03.2024

Переработана: 28.05.2024

Принята к печати: 25.06.2024

Originally received: 26.03.2024

Final revision: 28.05.2024

Accepted: 25.06.2024