

APPLICATION OF 0.15 % SOLUTION OF HYALURONIC ACID («OXYAL») IN THE DRY EYE SYNDROME IN PATIENTS WITH SEVERE EYE BURN OUTCOMES

Yakimenko S. A., Buznyk O. I., Shyshkova G. G.

Odessa, Ukraine

There was evaluated the influence of 0.15 % solution of hyaluronic acid («Oxyal») on the subjective and objective symptoms of the dry eye syndrome (DES) in patients with outcomes of severe eye burns in whom ocular and eyelid surface were covered with oral mucous grafts.

It was a randomized, cross-over study where patients who finished treatment by both preparations were added («Oxyal» and placebo — saline). The treatment period for each preparation was 1 week. At the beginning of the study, in 1 and 2 weeks frequency of side effects and symptoms of DES were assessed by the DES questionnaire (OSDI).

The application of «Oxyal» led to significant improvement of the DES symptoms ( $p = 0.016$ , 95 % reliable interval is from 11.3 to -1.2) and was well tolerated by the patients (difference in side effects frequency was non-significant compared with placebo —  $p = 0.235$ ).

Thus, 0.15 % solution of hyaluronic acid («Oxyal») is safe and effective preparation for treatment of severe DES in patents with consequence of eye burns in whom ocular and eyelid surface are covered with oral mucous grafts.



УДК 617.735–006.487–085:615.28

**КОМБИНИРОВАННАЯ (ИНТРАВИТРЕАЛЬНАЯ И ВНУТРИВЕННАЯ) ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ В СИСТЕМЕ ОРГАНОСОХРАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕТИНОБЛАСТОМЫ**

**Н. Ф. Боброва, проф., Т. А. Сорочинская, к. м. н.**

«ГУ Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова АМН Украины»

*Розроблено нову методіку комбінованої поліхіміотерапії — інтравітреальних ін'єкцій мелфалана (алкерана) та внутрішньовенної хеморедукції (VEC-Протокол) в системі органозберігаючого лікування ретинобластоми у 29 дітей (35 очей). Ускладнень при введенні препарату не спостерігалось. Через 5–6 тижнів з початку лікування в 93,7 % очей виявлені регресивні зміни пухлини: ущільнення, розфрагментація, кальцинація великих вогнищ із зменшенням їх розмірів, розсмоктування або атрофія невеликих вогнищ в сітківці та клонів у скловидному тілі. У віддаленому періоді на 14 очах в стадії T1-T3a після комбінованої поліхіміотерапії в комбінації з наступними місцевими засобами деструкції пухлини відмічено значне покращення стану або повний регрес пухлини. Зроблено висновок, що запропонований метод є новим ефективним засобом для органозберігаючого лікування ретинобластоми, особливо як первинна терапія, а також при прориві пухлини та її клонів в скловидне тіло.*

**Ключевые слова:** ретинобластома, комбинированная полихимиотерапия, интравитреальное введение Мелфалана (Алкерана).

**Ключові слова:** ретинобластома, комбінована поліхіміотерапія, інтравітреальне введення Мелфалану (Алкерану).

**Введение.** Ретинобластома (РБ) является наиболее частой злокачественной внутриглазной опухолью детского возраста, составляя 89,3–98,2 % всех внутриглазных новообразований у детей и причиной летальных исходов от них в 1 % случаев [5, 7, 31, 41]. Уровень заболеваемости РБ в мире за последние два десятилетия увеличился более чем в 2 раза и составляет в настоящее время 1 случай на 10–15 тысяч живых новорожденных [6, 14, 20, 24, 37], увеличилось количество врожденных и наследственных форм заболевания, больных с бинокулярным поражением и мультифокальным типом роста, а также поздних проявлений РБ у детей старше 5 лет [5, 8, 15, 26].

В большинстве случаев (77–91 %) РБ диагностируется в далекозашедшей — T3-T4 стадии, когда органосохранное лечение малоперспективно [2, 3, 9, 40]. Поскольку РБ обладает высокой степенью злокачественности, первичная энуклеация продолжает оставаться основным методом лечения при односторонних РБ, составляя 66–75 %; а при двусторонних — 17–43 % [20, 37, 40]. Вовремя проведенная энуклеация в сочетании с комплексной терапией позволила увеличить выживаемость детей с монокулярной РБ до 97 %, а с бинокулярной — до 88 % [8].

© Н. Ф. Боброва, Т. А. Сорочинская, 2011

С 1996 г. с целью сохранения глаза при «больших» РБ Т3 стадии начали применять общую неадьювантную внутривенную полихимиотерапию (ПХТ) — хеморедуктацию — для лечения одно- и двусторонних (в первую очередь) РБ в качестве первичного воздействия на опухоль с целью уменьшения ее размеров для обеспечения возможности применения последующих методов локальной деструкции [23, 33, 39]. Основана хеморедуктация на использовании препарата группы платиновых производных — карбоплатина, который проникает через гематоофтальмический барьер и избирательно действует на герминативные опухолевые клетки, подавляя биосинтез нуклеиновых кислот, что приводит к гибели клеток ретинобластомы. Наиболее известным является VEC-протокол, разработанный американскими учёными С. Shields с соавт. [39], согласно которому внутривенное введение карбоплатина сочетается с эпопозидом и винкристином.

По мнению большинства исследователей [2, 6, 9, 26, 40, 41], именно хеморедуктация должна быть тем первичным воздействием на РБ при больших размерах опухоли (Т2 и Т3 стадии по международной классификации ВОЗ), либо на РБ, расположенную в заднем полюсе глаза — макулярной области, рядом с головкой зрительного нерва, при инфильтративном либо мультифокальном типе роста — так называемую РБ среднего и высокого риска по классификации Reese-Ellsworth.

Последовательные курсы ПХТ, приводя к уменьшению опухоли в объёме, позволяют приступить к методам локальной деструкции, каждый из которых имеет свои показания в зависимости от размеров и локализации РБ (лазеркоагуляция, криодеструкция, брахитерапия, транспупиллярная термотерапия — ТТТ) [1, 23, 33, 39].

Наряду с достаточно высокой эффективностью хеморедуктации, доказанной многими авторами [2, 9, 18, 40, 41], использование её не лишено недостатков в виде общих побочных реакций, таких как нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, миелосупрессия, присоединение вторичной инфекции, выраженная нейротоксичность, алопеции и др. [11, 22, 27, 30, 35].

В связи с вышеуказанным продолжается поиск новых химиопрепаратов и путей их введения для локального воздействия на опухоль, позволяющих уменьшить негативное влияние системной ПХТ на организм ребенка.

**Цель исследования.** Разработать новую методику комбинированной полихимиотерапии путем сочетания локальных интравитреальных инъекций Мелфалана (Алкерана) с внутривенной хеморедуктацией (VEC- протокол) в системе органосохранного лечения ретинобластомы.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Комбинированная ПХТ, сочетающая локальную интравитреальную химиотерапию с

внутривенной хеморедуктацией, была проведена 29 детям (35 глаз) с ретинобластомой (РБ) в возрасте от 3 месяцев до 6 лет (средний возраст  $24 \pm 11$  мес.). Односторонняя РБ была у 14 детей, двусторонняя — у 15 (21 глаз). Согласно TNM-классификации ВОЗ, преобладала Т3 стадия РБ — 24 глаза, Т2 была на 8 глазах и Т1 — только на 3. Прорывы опухоли в стекловидное тело и (или) витреальные клоны выявлены на 22 глазах с различными Т-стадиями.

Стандартное офтальмологическое обследование проводилось в динамике каждые 6–8 недель с углубленным осмотром под наркозом обоих глаз с максимально расширенным зрачком и использованием нескольких способов офтальмоскопии — бинокулярной, прямой, биомикроскопии на щелевой лампе с панретиальной линзой или линзой Гольдмана, а также с призматической контактной фундус-линзой под операционным микроскопом с фото- и видеорегистрацией изображений глазного дна. Размеры опухоли измерялись на ультразвуковом аппарате CineScan. Один раз в 6–12 месяцев проводилась МРТ головного мозга и орбит.

Комбинированная полихимиотерапия ретинобластомы заключалась в сочетании локальной химиотерапии — интравитреальном введении цитостатика Мелфалана (Алкерана) — и системной ПХТ — хеморедуктации по VEC-протоколу (Патент Украины А61F 9/007 от 27.12.2010г.). Интравитреальная инъекция 0.01 мг мелфалана в 0.1–0.15 мл физиологического раствора производилась через плоскую часть цилиарного тела в 4 мм от лимба иглой 27 gauge в различных меридианах в зависимости от локализации очага РБ под общей анестезией и контролем посредством операционного микроскопа с контактной призматической фундус-линзой. Количество интравитреальных инъекций в один глаз составило по показаниям от 1 до 4, число курсов хеморедуктации по VEC-протоколу — от 3 до 4.

Мелфалан — новый противоопухолевый цитостатик, бифункциональное алкилирующее соединение, зарегистрированное в Украине под торговой маркой Алкеран. Алкилирует много внутриклеточных молекул, включая ДНК и РНК. Образует перекрёстные связи молекулы ДНК, что приводит к нарушению деления клеток опухоли либо клеток лимфоидной ткани и их гибели. Рекомендуются для парентерального введения при лечении поздних стадий нейробластомы у детей.

На 30 глазах локальная химиотерапия применялась как альтернатива энуклеации при категорическом отказе родителей от удаления глаза. На 22 глазах интравитреальная инъекция мелфалана была произведена после недостаточной эффективности предшествующего органосохранного лечения, на 13 — как первичная терапия.

Отдаленные результаты спустя 3–14 месяцев (в среднем  $6.3 \pm 1.2$  мес.) прослежены у 15 детей (19 глаз).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** Во всех случаях интравитреальной инъекции мелфалана осложнений при введении препарата и в послеоперационном периоде не наблюдалось. При осмотре на следующий день после операции глаза были спокойны, среды прозрачны, внутриглазное давление в пределах нормы, геморрагии отсутствовали.

Первая интравитреальная инъекция мелфалана была произведена ребенку Н. с двусторонней РБ в худший левый глаз с Т3с стадией опухоли, псевдогипопионом и увеитом с целью стабилизации состояния и ограничения инвазии опухоли в оболочки

глаза перед энуклеацией. До этого ребенок получил 1 курс хеморедуктации, после чего мать самостоятельно прервала лечение на 8 месяцев, что привело к выраженному прогрессированию роста опухолей на обоих глазах (правый — лучший — с T1 стадии при первичном обращении до T3a, левый — с T3 до T3c). В первые дни после введения ребенок жалоб не предъявлял, глаз был спокоен, явлений воспаления, помутнения оптических сред, повышения внутриглазного давления и прогрессирования опухолевого процесса не обнаружено. Через 4 дня после интравитреального введения мелфалана была произведена энуклеация левого глаза по обычной методике. Патогистологическое исследование наряду с верификацией РБ показало массивный некроз опухоли, развившийся, по нашему мнению, вследствие прямого введения цитостатика в витреальную полость и его воздействия на вышедшую за пределы капсулы РБ. Распространения опухоли по инъекционному каналу и в сосудистую оболочку, по данным патогистологического исследования, выявлено не было.

Результат локальной интравитреальной химиотерапии мелфаланом в сочетании с курсом хеморедуктации оценивался через 5–6 недель. Регрессивные изменения были выявлены на 30 из 32 обследованных глаз (93,7 %) и заключались в уплотнении, расфрагментации, кальцинации или рубцевании больших опухолевых очагов с уменьшением их размеров и проминенции, в рассасывании или атрофии мелких очагов в сетчатке и клонов в стекловидном теле, что определялось при офтальмоскопии и ультразвуковом сканировании под общим наркозом.

Выраженный регресс опухолевого процесса послужил основанием для продолжения комбинированной ПХТ (1–3 курса) 10 детям (14 глаз), системной хеморедуктации — 10 детям (15 глаз), повторной локальной химиотерапии мелфаланом — 3 детям (3 глаза). После уменьшения опухолей в размерах дополнительно производилась локальная их деструкция: брахитерапия стронциевым  $\beta$ -аппликатором Sr90—5 глаз, транспупиллярная термотерапия (ТТТ) диодным лазером с длиной волны 810 нм — 6 глаз, диодная лазеркоагуляция — 5 глаз, криодеструкция — 1 глаз. Два ребенка получили курс дистанционной телегамматерапии в связи с мультифокальным ростом РБ. В шести случаях использовалась комбинация различных локальных методов деструкции опухоли.

В отдаленном периоде при проведении комбинированного органосохранного лечения наблюдались следующие осложнения (4 глаза): частичная катаракта (1), гемофтальм (2), увеит с помутнением стекловидного тела и отслойкой сетчатки (1). В связи с развившимися осложнениями три глаза в стадии T3 были энуклеированы: один — при от-

сутствии положительной динамики, один — с развитием гемофтальма, один — из-за увеита с помутнением стекловидного тела и отслойкой сетчатки. При патогистологических исследованиях во всех случаях выявлена ретинобластома: на двух глазах — с выраженными некротическими изменениями, на одном глазу с увеитом и помутнением стекловидного тела отмечен полный некроз и кальцинация РБ. Ни в одном случае не выявлено роста опухоли по инъекционным каналам и в оболочки глаза.

У трех больных (7 глаз) наступило значительное улучшение состояния с кальцинацией и частичной резорбцией очагов РБ, прилеганием отслойки сетчатки, просветлением роговицы и стекловидного тела, кальцинацией и некротизацией витреальных клонов. Эти дети продолжают лечение.

Полный регресс опухоли после комбинированной ПХТ в сочетании с последующими локальными методами деструкции произошел на 9 глазах в стадии T1–T3a, из них у одного ребенка с наследственной РБ T1 системная хеморедуктация не проводилась в связи с отказом родителей. После однократной локальной химиотерапии ему были проведены два курса ТТТ и два курса диодной лазеркоагуляции на появившийся новый очаг РБ. Через 3–7 месяцев после окончания лечения на четырех глазах появился рецидив РБ в виде свежих очагов на отдалении (2) или рядом с первичным фокусом (2), что согласуется с данными Ohshima K с соавт. [34] о сохранении активных опухолевых клеток в толще кальцинатов. В связи с этим на двух глазах проведена отдаленная повторная локальная химиотерапия мелфаланом с последующей дистанционной телегамматерапией (1 глаз), на одном — криотерапия (в дальнейшем развилась регматогенная отслойка сетчатки на фоне полной кальцинации и атрофии опухолевых очагов) и один глаз был удален в связи с отказом родителей от продолжения лечения.

В целом положительный результат комбинированного лечения достигнут в отдаленном периоде на 15 из 19 глаз (78,9 %).

Неудовлетворенность результатами лечения далекозашедших стадий РБ обуславливает непрекращающиеся поиски новых методов лечения. Японскими учеными Yamane T, Kaneko A, Mohri M [42] была разработана методика селективной перфузии глазничной артерии системой, состоящей из специального клапана, микробаллона и катетера. При катетеризации шейного сегмента внутренней сонной артерии микробаллон продвигался к глазничной артерии, в которую вводится мелфалан при временной окклюзии дальнейшего русла внутренней сонной артерии. При лечении 187 пациентов с внутриглазной РБ технически процедуру удалось осуществить в 97,51 % случаев.

Американские авторы Abramson D, Dunkel I, Brodie et al. [12] каниюлировали глазничную артерию

подходом через бедренную артерию, используя также микрокатетер. Химиотерапия мелфаланом осуществлялась в течение 30 минутного периода. Авторы отмечали значительную регрессию опухоли, витреальных и субретинальных метастазов. Анализ отдалённых наблюдений (3–14 месяцев) тех же авторов [17] показал, что у детей с ретинобластомой после канюлирования глазничной артерии мелфаланом либо карбоплатином, наряду с регрессией опухолевых масс и витреальных метастазов развивалась отслойка сетчатки.

Субконъюнктивальные и субтеноновые инъекции карбоплатина в качестве локальной химиотерапии ретинобластомы применялись как самостоятельный вид лечения [19] и как вспомогательный — при внутривенной ПХТ для повышения интравитреальной концентрации карбоплатина [10, 25, 36]. Однако Abramson D с соавт. [10] отмечали острое реактивное воспаление с развитием фиброза периокулярных тканей в зоне введения, вызывающего ограничение подвижности глаза, некроз периорбитального жира и энтофтальм. По мнению Mulvihill A с соавт. [32], фиброз и сращения могут усложнять последующую энуклеацию с теоретическим риском разрыва глазного яблока и обсеменения опухолевыми клетками окружающих тканей.

Ericson L и Rosengren B [21] из Глазной клиники Готтенберга (Швеция) являются пионерами применения интравитреальных инъекций при лечении РБ (использовался цитостатик тиотепа). По их мнению, при введении цитостатика непосредственно в полость глаза достигается наиболее высокая его концентрация в опухоли, тогда как системная концентрация в организме сохраняется на возможном низком уровне. Шведская традиция витреальных инъекций тиотепы была продолжена Seregard S с соавторами [38] в трех случаях рецидивов на единственных сохранённых глазах с РБ, в то время как худшие глаза были удалены. В двух случаях лечение оказалось эффективным.

При лабораторных исследованиях на культуре тканей РБ было установлено, что из 12 применявшихся противоопухолевых препаратов клетки РБ наиболее чувствительны к цитостатику мелфалану [28].

В 2004 году на XI Интернациональном конгрессе по глазной Онкологии японские ученые Kaneko A и Suzuki S [29] сообщили о первых результатах лечения 43 глаз с витреальными метастазами РБ путём повторных интравитреальных инъекций мелфалана (всего было сделано 154 инъекции). Из серьёзных осложнений был отмечен один случай диффузной хориоретинальной атрофии. Экстраокулярного роста опухоли по раневым каналам выявлено не было. Успех сохранения глаз по методу Каплан-Меера составил 55,8 %.

Интравитреальное введение карбоплатина на одном глазу с ретинобластомой было произведено А. Ф. Бровкиной [6], что привело к фрагментации опухоли с постепенным регрессом и последующим замещением её холестериловыми включениями, имбибирующими стекловидное тело.

В 2009 году Ohshima K. с соавт. [34] опубликовали результаты клинико-патологического исследования энуклеированного глаза с ретинобластомой после витреальной хирургии с перфузией мелфалана, который использовался в качестве капли перед разрезом конъюнктивы, во время формирования склеральных портов и в качестве перфузионного раствора. Глаз был удален в связи с последующим рецидивом опухоли, произошедшим, по мнению авторов, вследствие сохранённых опухолевых клеток в глубине первичного кальцинированного очага, который из-за выраженной плотности невозможно было удалить витреотомом или витреальными ножницами во время операции. Спустя 12 месяцев после энуклеации не было выявлено локального рецидива в орбите, а также системных метастазов.

Обобщённый критический анализ данных литературы позволяет сделать следующее заключение:

— Внутривитреальная перфузия а.ophthalmica является технически сложным методом, требующим специального оснащения, участия многих специалистов различного профиля [13]. Значительные сложности представляет расчет дозировки цитостатика, попадающего из общего русла кровоснабжения глаза непосредственно в опухолевые очаги;

— Возможно развитие системных осложнений из-за циркуляции цитостатиков в периферической крови;

— При субконъюнктивальных и субтеноновых инъекциях наблюдается воспалительная реакция периокулярных тканей. Также не представляется возможным точно определить дозировку препарата, проникающего в ткань опухоли через склеральную капсулу;

— Интравитреальные инъекции цитостатика позволяют точно рассчитать дозировку и доставить химиотерапевтический агент непосредственно к опухоли. Однако эффект этой локальной терапии даже с последующей витректомией и удалением опухолевого очага оказался кратковременным [34, 38].

Анализ собственных результатов показал, что наиболее эффективное воздействие мелфалан оказывает на опухоль с прорывом или клонами в стекловидном теле при его первичном интравитреальном введении с параллельным назначением внутривенной хеморедукции [4, 16].

В качестве примера приводим следующий клинический случай:

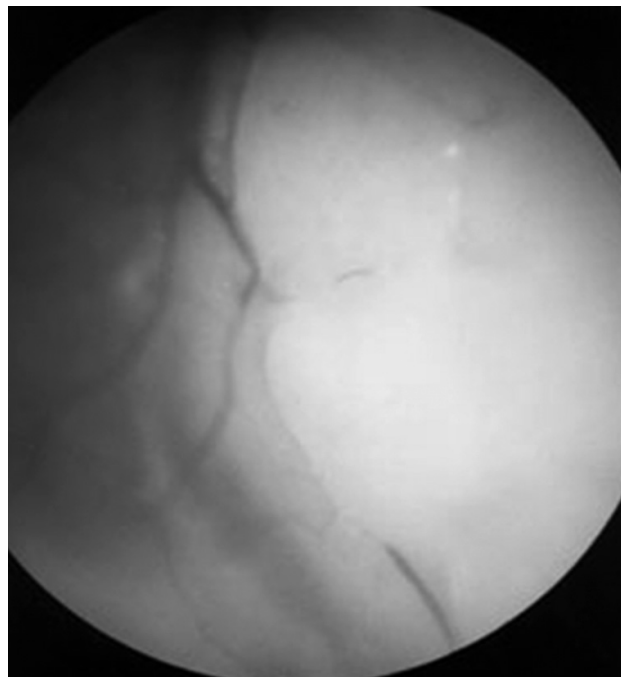
Ребенок Б., 5 месяцев. Диагноз: Двусторонняя мультифокальная РБ. Правый глаз — T2N0M0, левый глаз — T3N0M0. Острота зрения обоих глаз — светоощущение. На обоих глазах большие очаги опухоли расположены центрально, рядом с диском зрительного нерва (ДЗН), на левом глазу прикрывая его нижнюю половину и отслаивая макулу (рис.1а). В экваториальной зоне на обоих глазах на 12 час располагались небольшие около 2–3ДД очаги, на левом глазу — еще один очаг на 12.30 впереди экватора. В худший левый глаз в связи с отказом родителей от энуклеации произведена первичная интравитреальная инъекция мелфалана и проведен курс хеморедуктации. При осмотре через 6 недель центральные опухолевые очаги уменьшились на обоих глазах с освобождением ДЗН: на лучшем правом глазу — с Н=3.5 мм и S=7.5 мм до 1.8 мм и 5 мм соответственно, а на худшем левом — с Н=6 мм и S=11 мм (рис. 2а) до 1.3 мм и 7 мм соответственно, периферические очаги также значительно сократились, причем процессы рубцевания и кальцинации были значительно более выражены на худшем глазу, чем на лучшем, что позволило приступить к локальной их деструкции — ТТТ на все очаги. В дальнейшем ребенок получил еще три курса хеморедуктации (всего 4 курса) и два курса ТТТ. На фоне лечения отмечалось появление новых очагов опухоли на обоих глазах, мелкие очаги подверглись атрофии после лазерного воздействия (ТТТ + диодная лазеркоагуляция). На лучшем правом глазу через 3,5 месяцев после начала лечения появился обширный очаг РБ в назальной периферии сетчатки, в связи с чем проведен курс комбинированной ПХТ, в результате которого через месяц произошла полная резорбция очага.

В настоящее время время срок наблюдения после начала лечения составляет 10 месяцев. Острота зрения правого глаза 0.13 по оптотипам Теллера, левого глаза — светоощущение. Расходящееся косоглазие с углом девиации до 15° левого глаза. Оба глаза спокойны, передний отдел не изменен. На правом глазу среды прозрачны, на левом — частичная заднекапсулярная катаракта. На обоих глазах достигнута стабилизация опухолевого процесса. Крупные парацентральные очаги опухоли в состоянии полного регресса с кальцинацией и рубцеванием (рис. 1б), мелкие очаги (на каждом глазу по 3 фокуса) в состоянии полной атрофии. Сканографически у ДЗН пристеночно на обоих глазах определяются средне-высокой экзогенности плоские образования высотой 0,8 мм и протяженностью на правом глазу 2,5 на 3,5 мм, на левом — 5,5 на 5,5 мм (рис.2б). Остальные очаги не дифференцируются.

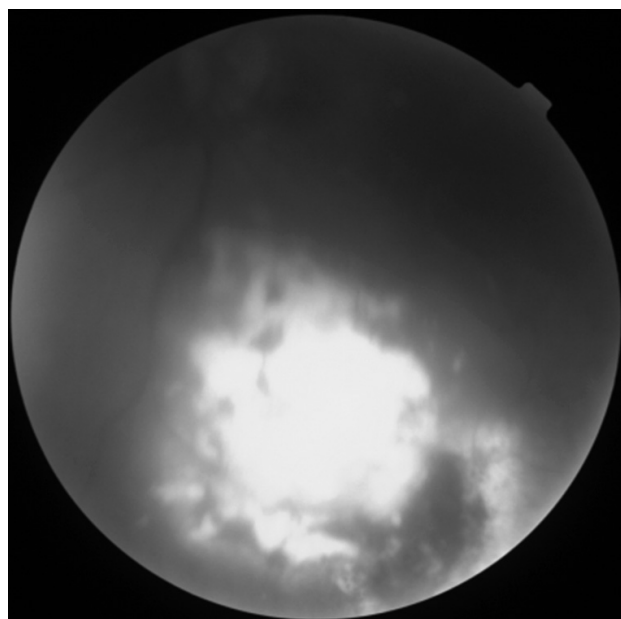
Ребенок находится под наблюдением с регулярными осмотрами каждые 4–6 недель.

**Заключение.** Сочетание интравитреального введения Мелфалана (Алкерана) и внутривенной хеморедуктации является новым эффективным и безопасным методом в системе органосохранного лечения РБ. Положительный результат после курса комбинированного лечения достигнут в 93,7 % случаев, а в отдаленном периоде — через 3–14 месяцев — на 15 из 19 глаз (78,9 %).

Местное введение алкилирующего цитостатика мелфалана в полость стекловидного тела оказывает воздействие непосредственно на опухоль и витреальные клоны, а внутривенная ПХТ обеспечивает достаточную концентрацию других противоопухолевых препаратов в периферической крови ребёнка.



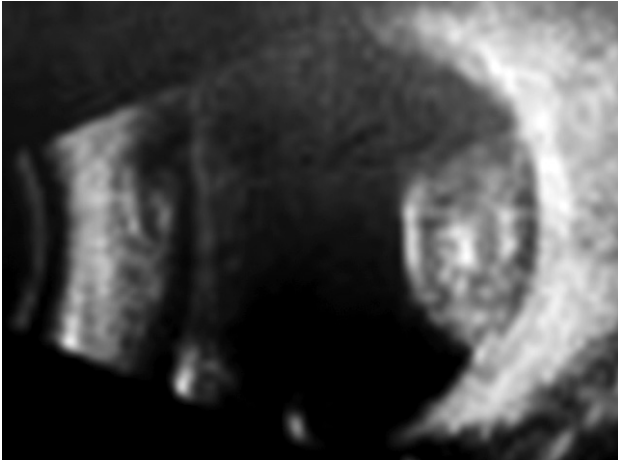
а)



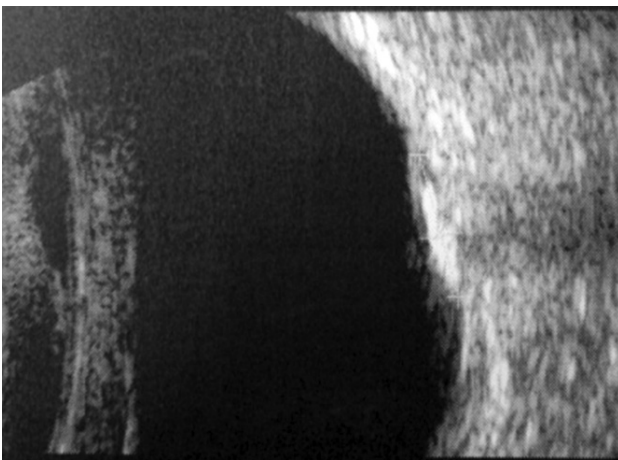
б)

**Рис. 1.** Картина глазного дна левого глаза ребенка Б. — очаг ретинобластомы в заднем отделе: а) до лечения; б) после лечения

Одновременное использование такого сочетания является перспективным направлением в органосохранном лечении ретинобластомы при недостаточной эффективности других методов как альтернатива энуклеации, и особенно — в качестве первичной терапии, а также при наличии прорыва опухоли и (или) ее клонов в стекловидном теле. Применение комбинации локальной химиотерапии с системной позволило снизить число курсов последней и, таким образом, уменьшить ее общее негативное влияние на организм ребенка.



а)



б)

Рис. 2. Сканограмма левого глаза ребенка Б. — размеры очага ретинобластомы: а) до лечения Н=6мм и S=11мм б) после лечения Н=0,8мм и S=5,5 мм

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Боброва Н. Ф., Гавронская Н. М. Предварительные результаты применения хеморедукции в комплексном органосохранном лечении ретинобластомы у детей // Офтальмол. журн. — 1998. — № 5. — С. 349–352.
2. Боброва Н. Ф., Сорочинская Т. А. Новые направления в лечении ретинобластомы у детей. //Мат. Междуна-род. Науч.конф. посв. 100-летию Н. А.Пучковской, Одесса, 2008. — С. 259–260.
3. Боброва Н. Ф., Сорочинская Т. А. Клинико-диагностические особенности ретинобластомы в Украине // Мат. Научно-практич. Конф. «Актуальные проблемы офтальмологии»- Уфа, 2009. — С. 778–783
4. Боброва Н. Ф., Сорочинская Т. А. Интравитреальная химиотерапия ретинобластомы мелфаланом (предварительное сообщение). Тез.докл. XII съезда офталь-мол. Украины. Одесса, 2010
5. Бровкина А. Ф.// Офтальмоонкология: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2002. — С. 315–328.
6. Бровкина А. Ф. Современная концепция лечения ре-тинобластомы // Вестник офтальмол., 2005, № 2. — С. 48–51.
7. Поляков В. Г., Менткевич Г. Л., Ушакова Т. Л. и др. Новые технологии лечения детей с местно распро-страненной локализованной метастатической и ре-цидивной ретинобластомой. //Материалы УШ Рос. онкол. конгресса — М., 2004. — С.168–169
8. Саакян С. В. Ретинобластома (Клиника, диагностика, лечение). М., Медицина, 2005. — 200С.
9. Саакян С. В. Современные подходы к лечению рети-нобластомы //Российский Офтальмологич. Журнал. 2008, № 1. — С.33–38.
10. Abramson D, Frank C, Dunkel I. A phase I/II study of sub-conjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma // Ophthalmology, Volume 106, Issue 10, 1 October 1999, Pages 1947–1950.
11. Abramson D, Lawrence S, Beaverson K et al. Systemic car- boplatin for retinoblastoma: change in tumour size over time //British Journal of Ophthalmology 2005;89:1616– 1619.
12. Abramson D, Dunkel I, Brodie S, et al. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma: initial re- sults. //Ophthalmology 2008;115:1398–404.
13. Abramson D. Super selective ophthalmic artery deliv- ery of chemotherapy for intraocular retinoblastoma: ‘chemosurgery’The first Stallard lecture // Br J Ophthal- mol April 2010 Vol 94 No 4 P.396–399
14. Benz MS, Scott IU, Murray TG et al. Complications of systemic chemotherapy as treatment of retinoblastoma. // Arch Ophtalmol. 2000; 118: 577–578.
15. Bechrakis E, Bornfeld N et al. Clinicopathologic features of retinoblastoma after primary chemoreduction // Arch. Ophthalmol. — 1998. — Vol. 116. — P.887–893.
16. Bobrova N, Sorochynska T. Endovitreial melphalan as lo- cal retinoblastoma (RB) chemotherapy //Abstracts WOC 2010, Berlin. — P. 452
17. Brodie S, Gobin P, Dunkel I et al. Persistence of retinal function after selective ophthalmic artery chemother- apy infusion for retinoblastoma. // Ophthalmol. 2009 Aug;119(1):13–22.
18. Chan H, Gallie B, Munier F, Beck Popovic M. Chemo- therapy for retinoblastoma. //Ophthalmol Clin North Am. Mar 2005;18(1):55–63,
19. Elsayy E, Zico O, Murphree L. Subconjunctival injec- tion of Carboplatin as a sole treatment of recurrent and advanced retinoblastoma. //Abstracts of XI international Congress of Ocular Oncology, India 2004. — P.50.
20. Epstein J, Shields C, Shields J. Trends in the management of Retinoblastoma: Evaluation of 1196 consecutive eyes during 1974 to 2001// J.Ped.Oophthal&Stabismus, 2003, V.40, N4. — P.196–203.
21. Ericson L, Rosengren B. Present therapeutic resources in retinoblastoma.// Acta Ophthalmol 1961;39:569–76.
22. Friedman D, Himelstein B, Shields C et al. Chemoreduc- tion and local ophthalmic therapy for intraocular retino- blastoma.// J Clin Oncol. 2000;18:12–17.
23. Gallie B, Budning A, DeBoer G et al. Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblas- toma without radiotherapy. //Arch Ophthalmol. Nov 1996;114(11):1321–1328.
24. Gallie B, Gronsdahl P, Dimaras H et al. National Retino- blastoma Strategy Canadian Guidelines for Care. //Can J Ophthalmol —V. 44, Suppl. 2, 2009 S9
25. Ghose S, Mahindrakar A, Thavaraj V et al. Efficacy and problems of subconjunctival Carboplatin as an adjuvant

- therapy in recalcitrant retinoblastoma — a preliminary report. //Abstracts of XI international Congress of Ocular Oncology, India 2004. — P.50.
26. **Gombos D, Kelly A, Coen P** et al. Retinoblastoma treated with primary chemotherapy alone: the significance of tumour size, location, and age. //Br J Ophthalmol 2002;86:80–3.
  27. **Gombos D, Hungerford J, Abramson D** et al. Secondary acute myelogenous leukemia in patients with retinoblastoma: is chemotherapy a factor? //Ophthalmology. Jul 2007;114(7):1378–1383.
  28. **Inomata M, Kaneko A.** Chemosensitivity profiles of primary and cultured retinoblastoma cells in a human tumor clonogenic assay. //Jpn J Cancer Res 1987;78:858–68.
  29. **Kaneko A, Suzuki S.** Treatment of retinoblastoma with vitreous seeding by vitreous injection of Melphalan. //Abstracts of XI international Congress of Ocular Oncology, India 2004. — P.50–51.
  30. **Lambert M, Shields C, Meadows A.** A retrospective review of hearing in children with retinoblastoma treated with carboplatin-based chemotherapy. //Pediatr Blood Cancer 2008;50:223–6.
  31. **Liu L, Krailo M, Reaman G, Bernstein L.** Surveillance, epidemiology and end results Childhood Cancer Linkage Group. Childhood cancer patients' access to cooperative group cancer programs: a population-based study //Cancer. — 2003. Mar. 1. — Vol.97, N 5. — P. 1339–1345.
  32. **Mulvihill A, Budning A, Jay V** et al. Ocular motility changes after subtenon carboplatin chemotherapy for retinoblastoma. //Arch Ophthalmol. — Aug 2003;121(8):1120–1124.
  33. **Murphree A, Villablanca J, Deegan W** et al. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. //Arch Ophthalmol-1996;114:1348–56.
  34. **Ohshima K, Kaneko T, Takagi S** et al. Clinicopathological investigation of a retinoblastoma eye enucleated after vitreous surgery with melphalan perfusion. //Jpn J Ophthalmol. 2009 Mar;53(2):186–8.
  35. **Rizzuti A, Dunkel I, Abramson D.** The adverse events of chemotherapy for retinoblastoma: what are they? Do we know? // Arch Ophthalmol 2008;126:862–5.
  36. **Rodriguez-Galindo C, Wilson M, Haik B** et al. Treatment of intraocular retinoblastoma with vincristine and carboplatin. //J Clin Oncol 2003;21:2019–25.
  37. **Seregard S.** Management of retinoblastoma in Sweden. // Joint Congress of SOE/AAO, course 2, 2007.
  38. **Seregard S, Kock B, Trampe E.** Intravitreal chemotherapy for recurrent retinoblastoma in an only eye. //Br J Ophthalmol 1995;79:194–5.
  39. **Shields C, De Potter P, Himelstein B** et al. Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. //Arch Ophthalmol 1996;114:1330–8.
  40. **Shields C, Mashayekhi A, Cater J** et al. Macular Retinoblastoma Managed With Chemoreduction. Analysis of Tumor Control With or Without Adjuvant Thermotherapy in 68 Tumors //Arch Ophthalmol. 2005;123:765–773
  41. **Shields CL, Mashayekhi A, Demirci H** et al. Practical Approach to Management of Retinoblastoma. //Arch Ophthalmol. 2004;122:729–735
  42. **Yamane T, Kaneko A, Mohri M.** The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. //Int J Clin Oncol. 2004 Apr;9(2):69–73.

**Поступила 16.12.2010**  
**Рецензент проф. Л. С. Терентьева**

### COMBINED (INTRAVITREAL AND INTRAVENOUS) POLYCHEMOTHERAPY IN THE SYSTEM OF ORGAN-PRESERVING TREATMENT OF RETINOBLASTOMA

Bobrova N. F., Sorochinskaya T. A.

Odessa, Ukraine

There was devised a new technique of combined polychemotherapy by intravitreal injections of Melfalan (Alkeran) in combination with intravenous chemoreduction (VEC-protocol) in the system of organ-preserving treatment of retinoblastoma.

Combined polychemotherapy (PCT) was given to 29 children (35 eyes) aged from 3 months to 6 years (average  $24 \pm 11$  mon.) with T1-T3b stages of retinoblastoma and consisted in combination of the local chemotherapy — intravitreal introduction of 0.01 mg of cytostatic Melfalan (Alkeran) and systemic PCT — chemoreduction by VEC-protocol (Patent of Ukraine A61F 9/007 of 27/12/2010). The number of the intravitreal injections in one eye made up 1–4, the number of chemoreduction courses was 3–4. The long-term results from 3 to 14 months (on an average  $6.3 + 1.2$  mon) were followed-up in 15 children (19 eyes).

There were no complications in introduction of the preparation and in the postoperative period. In 5–6 weeks regressive changes were revealed in 93.7 % of the eyes: consolidation, defragmentation, calcification of big tumorous foci with reduction in their size and prominence, resorption or atrophy of fine foci in the retina and clones in the vitreous body.

In 14 eyes at the stage of T1-T3a there was considerable improvement in the condition or complete regression of the tumor in the long-term period.

Combination of intravitreal injections of Melfalan (Alkeran) and intravenous chemoreduction is a new effective and safe method in the system of organ-preserving treatment of retinoblastoma, especially as a primary therapy and in presence of piercing of the tumor and its clones into the vitreous body.

