ОСЛОЖНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНОЙ ИНТРААРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ИНТРАОКУЛЯРНОЙ РЕТИНОБЛАСТОМОЙ

И.В. Погребняков¹, Т.Л. Ушакова^{2,3}, И.А. Трофимов¹, О.В. Горовцова², Н.В. Матинян^{2,4}, Э.Р. Виршке¹, В.Г. Поляков^{2,3,4}, Б.И. Долгушин¹

- ¹ НИИ клинической и экспериментальной радиологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24;
- ² НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24;
- ³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;
- ⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Москва, ул. Островитянова, 1.

Контакты: Погребняков Игорь Владимирович, i.pogr@mail.ru

Реферат

Селективная интраартериальная химиотерапия (СИАХТ) при лечении детей с интраокулярной ретинобластомой (РБ) благодаря своей эффективности признана мировыми офтальмоонкологическими сообществами и получила широкое распространение в ведущих специализированных учреждениях. Вместе с тем, применение данного вида лечения может привести к осложнениям, возникающим как в ходе самой процедуры СИАХТ, так и в послеоперационном периоде. Побочные проявления могут носить как системный, влияющий на ход самой процедуры, так и локальный характер, связанный с внутриглазными изменениями.

<u>Цель</u>: Провести анализ осложнений, установить их причину, характер и частоту при проведении СИАХТ у детей с инраокулярной ретинобластомой.

Материал и методы: В исследование включены результаты лечения 110 детей (129 глаз) с диагнозом одно- и двухсторонней ретинобластомы, получивших СИАХТ как из-за недостаточной эффективности ранее проведенного лечения при резистентных и рецидивных формах РБ (99 детей/116 глаз), так и в качестве первичной локальной химиотерапии без предшествующего лечения (11 пациентов/13 глаз). Выполнено 313 процедур, из них лечебный этап завершен в 303 случаях. В зависимости от гемодинамических особенностей кровоснабжения глаза и области орбиты были применены 2 методики доставки химиопрепарата: 1) микрокатетерная техника (выполнено 245 процедур; 81 % наблюдений) 2) микробаллонная техника (выполнено 58 процедур; 19 % наблюдений).

Результаты: Структура осложнений выглядела следующим образом. 1. Группа интраоперационных осложнений включала: спазм внутренней сонной артерии (ВСА), мозговых артерий — 4 случая (1,3 %), острые кардио-респираторные проявления и гемодинамическая нестабильность — 93 (29,7 %). 2. Группа общих осложнений: нарушение мозгового кровообращения — 3 случая (0,9 %), гематологическая токсичность — 14 (4,5 %). 3. Группа локальных осложнений: А) Наружные внеглазные проявления: транзиторный отек век — 49 (15,7 %), артериит лобной области — 2(0,6 %), птоз верхнего века — 11 (3,5 %), птоз и девиация глазного яблока — 2 (0,6 %), некроз мягких тканей — 1 (0,3 %). В) Внутриглазные проявления: отслойка сетчатки — 13 (4,2 %), хориоретинальная атрофия — 4 (1,2 %), отек диска зрительного нерва (ДЗН) — 2 (0,6 %), атрофия ДЗН — 1 (0,3 %), гемофтальм — 3 (0,9 %).

Заключение: Современные рентгенэндоваскулярные технологические приемы, своевременное предотвращение и лечение жизнеугрожающих анестезиологических осложнений (тригемино-кардиальный рефлекс) позволяют обеспечить безопасное проведение СИАХТ, минимизируя количество возможных осложнений, как правило, не несущих опасности для пациента.

Ключевые слова: ретинобластома, органосохраняющее лечение, локальная химиотерапия, интервенционная радиология, селективная интраартериальная химиотерапия (СИАХТ), тригемино-респираторный, тригемино-кардиальный рефлекс

Для цитирования: Погребняков И.В., Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Горовцова О.В., Матинян Н.В., Виршке Э.Р., Поляков В.Г., Долгушин Б.И. Осложнения селективной интраартериальной химиотерапии у детей с интраокулярной ретинобластомой. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(2):69-83.

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-69-83

Введение

Современная концепция лечения детей с ретинобластомой (РБ) в качестве основной задачи предусматривает не только спасение жизни ребенка, но и сохранение глазного яблока как функционирующего органа. Обнадеживающие результаты для решения данной задачи продемонстрировала целенаправленная доставка химиопрепарата в глаз путем селективной интраартериальной химиотерапии (СИАХТ) [1-6]. Применение данного метода лечения позволяет уменьшить концентрацию химиопрепарата в системном кровотоке, тем самым снижая токсичность и минимизируя побочные эффекты (нейтропению, анемию, развитие вторичных опухолей). Работы современных авторов показывают, что данный способ лечения обеспечивает повышение выживаемости, увеличение количества сохраненных глаз и улучшение качества жизни [1, 3, 7, 8].

Вместе с тем, применение лечения данного вида может привести к осложнениям, возникающим как в ходе самой процедуры СИАХТ, так и в послеоперационном периоде. Побочные проявления могут носить как системный, влияющий на ход самой процедуры, так и локальный характер, связанный с внутриглазными изменениями. Поэтому нами выделены следующие группы осложнений:

1. Группа интраоперационных осложнений:

- спазм внутренней сонной артерии (ВСА), мозговых артерий;
- окуло-респираторный рефлекс, тригемино-кардиальный рефлекс.
- 2. Группа общих осложнений:
- нарушение мозгового кровообращения;
- гематологическая токсичность.
- 3. Группа локальных осложнений:
- ◊ Наружные внеглазные проявления
- транзиторный отек век;
- артериит лобной области;
- птоз верхнего века;
- птоз и девиация глазного яблока;
- некроз мягких тканей.

◊ Внутриглазные проявления

- отслойка сетчатки;
- хориоретинальная атрофия;
- отек диска зрительного нерва (ДЗН);
- атрофия ДЗН;
- гемофтальм.

В группе интраоперационных осложнений наиболее важны изменения гемодинамических и дыхательных показателей разной степени выраженности, которые при несвоевременном оказании специализированной помощи могу привести к серьезным, вплоть до летального исхода, осложнениям. Существенной особенностью проведения сеансов СИАХТ является возникновение в момент катетеризации глазной артерии (a. ophtalmica), в основном при повторных процедурах (2-я, 3-я и далее), такого жизнеугрожающего осложнения, как тригемино-пульмонарный, тригемино-кардиальный рефлекс, приводящего к бронхоспазму, альвеолоспазму, десатурации, а при отсутствии или задержке интенсивного лечения — к остановке кровообращения (брадикардия, асистолия) [4, 7, 9-13]. Примечательно, что у пациентов с двусторонней ретинобластомой при катетеризации контрлатеральной глазной артерии жизнеугрожающий рефлекс не возникает.

В группе общих осложнений описаны единичные случаи нарушения внутримозгового кровообращения (инсульт, судороги и неврологические расстройства), связанные с применяемой техникой и анатомическими особенностями, однако соблюдение важных технических аспектов и проведение сопутствующей инфузионной терапии минимизирует описанные осложнения [7, 14]. Системные проявления миелосупрессии могут возникать, в основном, после процедур с поочередным введением двух или трех химиотерапевтических агентов (мелфалан, топотекан, карбоплатин), среди которых нейтропения — самый часто встречаемый гематологический побочный эффект [7, 15].

В группе локальных осложнений могут возникнуть осложнения, связанные с проведением самой процедуры, а именно пункцией бедренной артерии: такие как паховая гематома, окклюзия бедренной артери

терии с последующей острой ишемией конечности [16].

Введение химиопрепаратов через глазную артерию и в коллатерали при гемодинамическом перераспределении кровотока приводит к тому, что алкилирующий агент через мелкие артериолы и сеть анастомозов попадает в мягкие ткани периорбитальной области, что может сопровождаться транзиторными побочными проявлениями в области глазницы и лба в виде гиперемии, отёка век, выпадения ресниц, опущения верхнего века и отёка конъюнктивы глазного яблока, реже артериитами и в последующем токсическими некротическими язвами [17–20].

При анализе внутриглазных осложнений встречаются данные о кровотечениях в стекловидное тело, окклюзии центральной артерии сетчатки, спазме и обструкции глазной артерии, частичной ишемии сосудистой оболочки и невропатии зрительного нерва, которые, по мнению ряда авторов, могут быть вызваны цитотоксическим действием лекарственных агентов на интиму сосудов [21].

Материал и методы

Характеристика клинического материала

В исследование включены результаты обследования и лечения 110 детей (129 глаз), находившихся на лечении в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России с диагнозом одно- и двухсторонней РБ. Характеристика больных по полу и возрасту представлена в табл. 1.

Наибольшее количество больных на момент проведения первой процедуры СИАХТ находилось в возрасте до 1 года, что составило 57 %. Средний возраст всей исследуемой группы 16,0±14,7 мес.

Средний возраст на момент установки диагноза в группе с односторонней ретинобластомой составил 18,6 мес (от 4,0 до 103,6 мес), тогда как с двухсторонней — 13,6 мес (3,1 до 86,0 мес).

Таблица 1

Общая характеристика исследуемой группы

Characteristics of the study group

	Количество больных (n = 110)				
	Абс.	%			
Пол:					
мальчики	54	50,1			
девочки	56	50,9			
Возраст:					
до 1 года	63	57,3			
13-24 мес	26	23,6			
25-36 мес	9	8,2			
старше 3 лет	12	10,9			

Таблица 2

Распределение больных/глаз по форме поражения

Distribution of patients / eyes by the form of lesion

Форма поражения	Абс.	%	
Количество больных (n = 110)			
Односторонняя	63	57,3	
Двусторонняя	47	42,7	
Количество глаз (n = 129)			
Односторонняя	63	48,8	
Двусторонняя	66	51,2	

Данные о распределении больных и количеству глаз по форме поражения (односторонняя/двусторонняя) представлены в табл. 2.

У 19 из 47 детей с двусторонней РБ проведено лечение с применением СИАХТ одновременно обоих глаз — тандемная терапия. У 28 детей с двухсторонней РБ на момент включения в исследование у 16 выполнена энуклеация наиболее пораженного глаза, у 10 выявлена регрессия опухоли

Таблица 3

Распределение глаз по группам согласно Международной системе классификации интраокулярной ретинобластомы ABC, Амстердам, 2001 год

Distribution of eyes by groups according to the International Classification System of Intraocular Retinoblastoma ABC, Amsterdam, 2001

	Количество глаз (n = 129)		
Группа	Абс.	%	
A	1	0,8	
В	21	16,3	
С	20	15,5	
D	72	55,8	
E	15	11,6	

со стабилизацией, 2 получают другой вид лечения.

С целью оценки технических аспектов, непосредственной эффективности и отдаленных результатов у пациентов с билатеральным процессом дальнейший сравнительный анализ проведен по отдельным глазам.

Результаты распределения глаз по группам заболевания представлены в табл. З согласно Международной системе классификации интраокулярной ретинобластомы (Амстердам, 2001 год).

Наиболее часто в исследовании встречались глаза с интраокулярной ретинобластомой группы D, что составило 55.8% (n=72) от общего количества.

Всем детям в протокол лечения был включен метод СИАХТ как в составе комплексной терапии после предшествующего лечения, так и в качестве терапии первой линии. Было выполнено 316 (завершено 303) процедуры СИАХТ в среднем по 3 процедуры на глаз (от 1 до 6).

Все пациенты/глаза в зависимости от предшествующего лечения были разделены на 2 группы.

В І группу ранее леченых пациентов вошли 99 детей/116 глаз, которым СИАХТ

проводилась при недостаточной эффективности уже проведенного лечения при резистентных формах РБ (n = 32) или согласно мультицентровому протоколу лечения первичной РБ групп С и D (n = 84). В данную группу вошли пациенты, которые ранее были подвергнуты комбинированному органосохраняющему лечению. Основным методом предшествующего лечения во всех случаях являлась системная химиотерапия (CXT) без или с применением интавитриальной химиотерапии (ИВХТ), лучевой терапии (ЛТ) и фокальной терапии (ФокТ). Однако, несмотря на проведенное лечение, сохранялись признаки активной опухолевой ткани либо отмечался продолженный рост опухоли и/или формирование новых очагов.

Во II группе было 11 пациентов (13 глаз) с первично выявленной одно- и двусторонней РБ. Все дети получали СИАХТ первично, без предшествующего лечения, за исключением одного случая после ФокТ по поводу продолженного роста.

Технические особенности процедуры СИАХТ

Проведение процедуры СИАХТ осуществлялось в рентгеноперационной под общей эндотрахеальной анестезией. Диагностический этап выполнен в 313 наблюдениях, в ходе которого выполнялось ангиографическое исследование внутренней и, при необходимости, наружной сонных артерии для оценки сосудистой рентгеноанатомии и последующего выбора способа доставки химиопрепарата в зависимости от различных вариантов гемодинамического распределения кровотока в магистральных сосудах глаза и орбиты.

Были применены 2 методики доставки химиопрепарата:

1) микрокатетерная техника (выполнено 245 процедур; 81 % наблюдений) с суперселективной катетеризацией с помощью микрокатетера глазной артерии или коллатеральных ветвей наружной сонной артерии при гемодинамическом перераспределении кровотока (рис. 1);

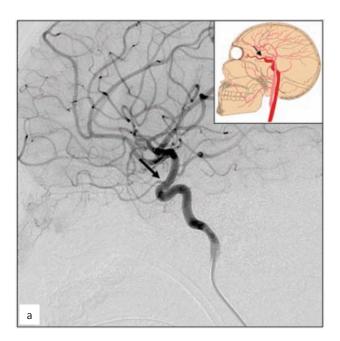




Рис. 1. Диагностическая ангиография перед СИАХТ с применением микрокатетерной технологии. а — ангиограмма: внутренняя каротидография, левая боковая проекция, ЦСА: типичное отхождение левой глазной артерии (стрелка); б — селективная катетеризация глазной артерии микрокатетером (красная стрелка): контрастирование мелких ретинальных артерий и сетчатки глаза (черная стрелка)

Fig. 1. Diagnostic angiography before SOAI using microcatheter technology. a — Angiogram: Internal carotidography, left lateral view, DSA: typical origin of the left ocular artery (arrow); 6 — Selective catheterization of the ocular artery with a microcatheter (red arrow): contrasting of small retinal arteries and retina of the eye (black arrow)

2) микробаллонная техника (было выполнено 58 процедур; 19 % наблюдений), в ходе которой проводилась временная остановка кровотока в бассейне ипсилатеральной внутренней сонной артерии дистальнее места отхождения глазной артерии с последующим введением алкилирующего агента в диагностический катетер, что создавало условия для селективного попадания химиопрепарата в сосуды глаза без риска его выброса в сосуды головного мозга (рис. 2).

Из 313 процедур неудачных попыток было 10 (4,1 %), когда после диагностического этапа по причине витальных показателей и технических трудностей не удалось выполнить лечебный этап СИАХТ.

Таким образом, всего завершено 303 процедуры с введением химиопрепарата. Из них классический способ доставки химиопрепарата через глазную артерию был применен в 64,8 % процедур, через питающие коллатеральные ветви НСА — в 16,1 % (a.meningea

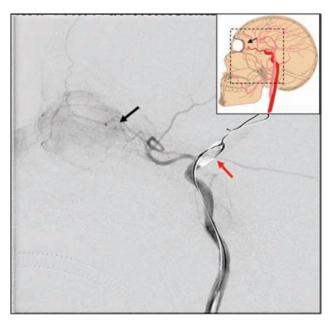


Рис. 2. Ангиограмма: СИАХТ с применением микробаллона, левая боковая проекция, ЦСА. После инсуфляции микробаллона (красная стрелка) произведено перераспределение кровотока в ВСА с отчетливым контрастированием сетчатки глаза (черная стрелка)

Fig. 2. Angiogram: SOAI using a microballoon, left lateral view, DSA. After insufflation of the microballoon (red arrow) the blood flow in the ICA was redistributed. You can see contrasting of the retina (black arrow)

media — 8,7 %, a.infraorbitalis — 6,6 %, a.temp. superficialis — 0,4 %, a.facialis — 0,4 %), и принудительное перераспределение кровотока с помощью микробаллона проведено в 19,1 % случаев.

Результаты

Переносимость лечения оценивалась по наличию (табл. 4):

- интраоперационных осложнений: окуло-пульмонарный рефлекс, вызывающий бронхоспазм с десатурацией (снижение насыщения крови кислородом) и сосудистый коллапс разной степени выраженности; спазм внутренней сонной артерии;
- серьезных общих осложнений: острое нарушение мозгового кровообращения, системных гематологических и негематологических осложнений;
- значимых локальных осложнений: транзиторный отек век, птоз века, синдром верхней глазничной щели с последующей атрофией диска зрительного нерва и хориоретинальной дистрофией.

Группа интраоперационных осложнений

В 4 случаях (1,3 %) при использовании микробаллона, когда из-за повышенной извитости ВСА возникали трудности с его позиционированием, после завершения лечебного этапа на контрольных ангиоартериограммах был отмечен выраженный спазм внутренней сонной артерии и/или мозговых артерий с отсутствием контрастирования последних (рис. 3). С целью профилактики нарушений мозгового кровообращения мы применяли интраартериальное введение раствора но-шпа или нимодипина в дозировке 0,2 мл, разбавленного в 10,0 мл физиологического раствора, что позволило во всех случаях купировать указанные проявления.

В 93 из 313 сеансов (29,7 %) в ходе процедуры мониторирования параметров дыхания на наркозно-дыхательном аппарате наблюдалось временное увеличение сопротивления потоку воздуха, что приводило к недостаточной насыщенности крови кислородом различных степеней — от умеренной

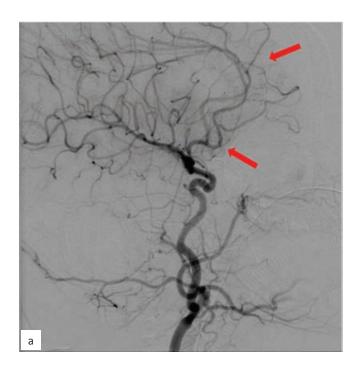
Таблица 4

Осложнения селективной интраартериальной химиотерапии

Complications of SOAI

_		0/			
Показатель	Абс.	%			
Группа интраоперационных осложнений					
Спазм ВСА, мозговых артерий	4	1,3			
Окуло-респираторный рефлекс, тригемино-кардиальный рефлекс	93	29,7			
Группа общих осложнений					
Нарушение мозгового крово- обращения	3	0,9			
Гематологическая токсичность	14	4,5			
Группа локальных осложнений					
Наружные внеглазные проявления					
транзиторный отек век	49	15,7			
артериит лобной области	2	0,6			
птоз верхнего века	11	3,5			
птоз и девиация глазного яблока	2	0,6			
некроз мягких тканей	1	0,3			
Внутриглазные проявления					
отслойка сетчатки	13	4,2			
хориоретинальная атрофия	4	1,2			
отек ДЗН	2	0,6			
атрофия ДЗН	1	0,3			
гемофтальм	3	0,9			

до сильной. В результате этого отмечено снижение насыщаемости кислородом крови менее 90 % у 88 пациентов и менее 50 % у 5 пациентов. Последние 5 случаев сопровождались брадикардией и выраженной гипотонией, что в 3 случаях потребовало остановить процедуру. Данные кардио- и респираторные проявления (тригеминопульмональный рефлекс) достоверно чаще отмечены при способе доставки химиопрепарата через глазную артерию (p < 0.05) (после введения микрокатетера в кавернозный сегмент внутренней сонной артерии или во время катетеризации глазной артерии), однако в редких случаях (n = 4) наблюдались,



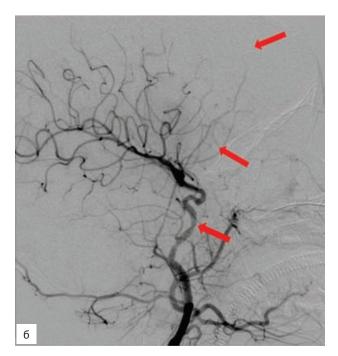


Рис. 3. Ангиограмма. Общая каротидография. Правая боковая проекция, ЦСА. а — адекватное контрастирование правой передней мозговой артерии (стрелка) при проведении диагностического этапа СИАХТ; б — контрольное ангиографическое исследование в той же проекции после лечебного этапа. Спазм глазного, мозгового сегмента внутренней сонной артерии справа с отсутствием контрастирования бассейна передней мозговой артерии (стрелка)

Fig. 3. Angiogram. General carotidography. Right lateral projection, DSA. a — Normal contrasting of the right anterior cerebral artery (arrow) during the diagnostic stage of SOAI; 6 — Control angiographic examination in the same projection after the treatment stage. Spasm of the ocular, cerebral segment of the internal carotid artery on the right with a lack of contrast in the anterior cerebral artery (arrow)

когда доставка лекарства осуществлялась через ветви наружной сонной артерии. Статистический анализ показал достоверное увеличение частоты данных проявлений во время последующих 2-го, 3-го и 4-го курсов СИАХТ ($t=5,65,\ p<0,05$), однако единичные проявления были отмечены и во время 1-ой процедуры (табл. 5).

Группа общих осложнений

В 6 наблюдениях (1,9 %) у пациентов в связи с развившимися на фоне процедуры ге-

модинамическими изменениями (лечебный этап осуществлялся во всех случаях через внутреннюю сонную артерию с применением в 3 наблюдениях микрокатетера и в 3 — микробаллона) после пробуждения отмечалась клиника острого нарушения мозгового кровообращения в виде снижения подвижности в конечностях на контралатеральной стороне (6 случаев), девиацией языка и офтальмоплегией (1 наблюдение), однако в 3 случаях по данным методов визуализации изменений в веществе головного мозга вы-

Таблица 5

Частота развития окуло-респираторного рефлекса при проведении процедуры СИАХТ

The frequency of development of the oculo-respiratory reflex during the SOAI

Курсы	1	2	3	4	5	6	Всего
Всего процедур	129	103	65	14	3	2	313
Количество гемодинамических изменений	8	59	22	4	0	0	93
Гемодинамические изменения, %	4,7	57,2	33,8	28,6	0	0	29,7

явлено не было. У 3 (0,9 %) пациентов имелись признаки нарушения мозгового кровообращения в виде появления ишемических очагов в бассейне передней или средней мозговых артерий, носивших транзиторный характер, — в 2 случаях, и обширные зоны поражения в бассейне передней и средней мозговых артерий с последующей глиозной трансформацией, сохранением стойкой клинической картиной левостороннего гемипареза и офтальмоплегией — в 1 случае (рис. 4).

После 14 процедур (4,5 %) в группе у ранее леченых пациентов (у 5 детей за одну сессию инфузия проводилась в 2 глаза) после проведения СИАХТ (во всех случаях выполнялась длительная инфузия химиопрепарата через перфузор, после 12 процедур в течение недели проводилась СХТ по схеме VEC) достоверно чаще (t = 2,71;р < 0,05) отмечались проявления панцитопении 2-4 степени, в 3 наблюдениях сопровождавшиеся развитием пневмонии на фоне нейтропении, в 3 — токсической энтеропатии, потребовавших проведения дополнительной трансфузионной и антибактериальной терапии. Во всех наблюдениях СИАХТ проводилась только препаратом мелфалан: 10 процедур (13 глаз) — до

3,5 мг (расчетная доза 5 мг/м²), 3 процедуры — 3,5–5,0 мг (расчетная доза 7,5 мг/м²), 1 процедура (2 глаза) — 5 мг (согласно протоколу).

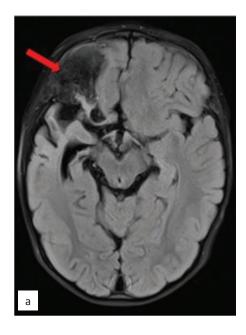
Группа локальных осложнений

Все локальные осложнения были разделены на 2 группы: внеглазные и внутриглазные.

- 1. Наружные внеглазные проявления:
- Общее количество составило n = 78 (25 %):

 в 49 случаях (15,7 %) после завершения инфузии отмечался транзиторный отек век и периорбитальных мягких тканей (рис. 5A), купировавшийся внутритканевым введением интраоперационно бетаметазона и проведением в периоперационном периоде противовоспалительной терапии. В двух случаях отмечалась клиника острого артериита лба продолжительностью до 4 нед, потребовавшего проведения дополнительной терапии;
- в 11 наблюдениях (3,5 %) после купирования отека отмечен птоз верхнего века разной степени выраженности (рис. 5Б), что в одном случае повлекло отмену последующей процедуры.

Данные побочные явление достоверно чаще отмечались при способе доставки химиопрепарата в виде длительной инфузии в



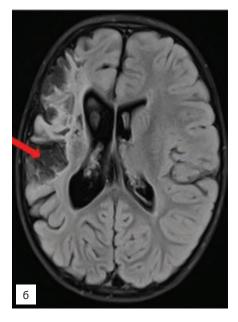


Рис. 4. MPT головного мозга, T_1 ВИ, 6 мес после процедуры СИАХТ. Стрелками указаны зоны обширной глиозной трансформации в бассейне передней (а) и средней (б) мозговых артерий справа Fig. 4. MRI of the brain, T_1 WI, 6 months after the SOAI. The arrows indicate the zones of extensive gliosis transformation in the basin of the anterior (a) and middle (б) cerebral arteries on the right

глазную артерию (t = 3,03; p < 0,05), однако, по нашему мнению, не являются значимыми.

При перераспределении кровотока в глазную артерию с помощью микробаллона в 15 случаях (4,8 %) отмечена транзиторная гиперемия кожи половины лба, не требующая дополнительной коррекции (рис. 5В);

- в двух случаях отмечены птоз и девиация глазного яблока (рис. 5Г);
- в одном случае отмечался некроз мягких тканей спинки носа с формированием длительно текущей токсической язвы при способе доставки химиопрепарата через ветви наружной сонной артерии (HCA).

Количество указанных осложнений было незначительным, чтобы пытаться сделать достоверные статистические выводы и ассоциировать их с тем или иным способом доставки лекарства.

- 2. Внутриглазные проявления
- Общее количество составило n = 22 (7,1 %):
- в 13 случаях (4,2 %) при контрольном исследовании глазного дна на ретинальной камере отмечалась частичная (n=7) или тотальная (n=6) отслойка сетчатки с последующей атрофией диска зрительного нерва (n=1) (рис. 6A, Б);
- в 4 наблюдениях (1,3 %) отмечалось появление участков хориоретинальной дистрофии (без проведения ИВХТ) (рис. 6 В);
- в 2 случаях (0,6 %) возникал отек диска зрительного нерва;
- после 3 процедур (0,9%) выявлен частичный (n=2) или полный (n=1) гемофтальм (в 1 случае после ИВХТ), потребовавший проведения дополнительной рассасывающей терапии (рис. 6Γ).

Во всех наблюдениях указанные проявления возникали при способе доставки хи-





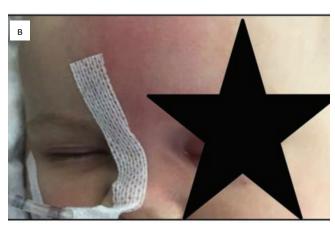




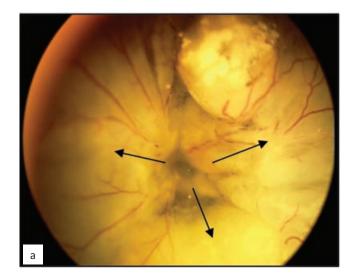
Рис. 5. Фото: наружные внеглазные осложнения после селективной интраартериальной химиотерапии. а — выраженный отек век и периорбитальных мягких тканей; б — птоз верхнего века 2-ой степени; в — транзиторная гиперемия кожи лба; г — птоз и девиация глазного яблока слева Fig. 5. Photo: external extraocular complications after selective intra-arterial chemotherapy. а — severe edema of the eyelids and periorbital soft tissues; б — ptosis of the upper eyelid of the 2nd degree; в — transient hyperemia of the forehead skin; г — ptosis and deviation of the eyeball on the left

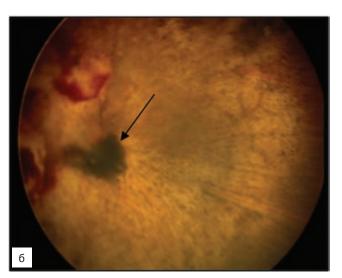
миопрепарата в виде длительной инфузии преимущественно в глазную артерию или ветви наружной сонной артерии (p < 0.05).

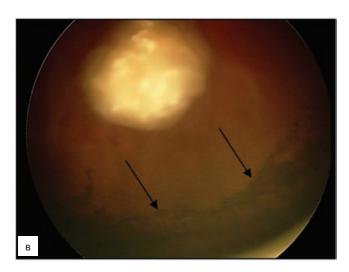
Обсуждение

Относительно осложнений процедуры СИАХТ полученные данные соответствуют другим исследованиям [22–25]. Серьезные общие осложнения в виде нарушения мозгового кровообращения редко описываются в литературе и соответствуют полученным нами данным (до 0,9 %) [24].

Большинство авторов нередко отмечают возникновение кардио-респираторных проявлений, связанных с катетеризацией глазной артерии. Патофизиологический механизм этих осложнений до сих пор окончательно не изучен, и мы не встретили единого мнения по поводу их профилактики и своевременного купирования. Yamane T. et al отмечали, что при селективном интраартериальном введении контрастного вещества и химиопрепарата всегда возникала брадикардия, но это явление было временным и не требовало специфического лечения [4]. В своем первом иссле-







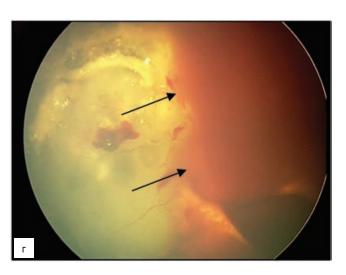


Рис. 6. Изображения RetCam. Внутриглазные осложнения после селективной интраартериальной химиотерапии: а — тотальная отслойка сетчатки; б — атрофия диска зрительного нерва; в — участки хориоретинальной атрофии; г — частичный гемофтальм

Fig. 6. Images of RetCam. Intraocular complications after selective intra-arterial chemotherapy: a — total retinal detachment; 6 — atrophy of the optic nerve head; β — areas of chorioretinal atrophy; r — partial hemophthalmos

довании Gobin Y.P. et al сообщали, что при селективном введении химиопрепарата в глазную артерию в 15 % случаев происходил рефлекторный бронхоспазм, который купировался введением бронхорасширяющих препаратов [13]. В исследовании Gobin Y.P. и соавторы отметили 24 случая серьезного бронхоспазма из 259 процедур катетеризации глазной артерии (т.е. в 9,2 %) [7].

По мнению авторов, несвоевременное проведение лечения при анестезиологическом обеспечении могло бы привести к возникновению и усилению бронхоспазма с последующим развитием брадикардии и гипотензии, вплоть до асистолии. Возможно, что они представляют собой автономный рефлекторный ответ на раздражение тригерной зоны в устье глазной артерии и на повышение давления в бассейне глазной артерии, сходный с окулокардиальным или окулореспираторным рефлексами [26, 27].

Оба рефлекса вызываются стимуляцией сенсорных ответвлений тройничного нерва [27-29]. При окулокардиальном рефлексе эта стимуляция вызывает сердечную аритмию в диапазоне от синусовой брадикардии до асистолии совместно с системной гипотензией [26, 28, 30]. Кардиоваскулярные изменения происходят, в первую очередь, из-за увеличения тонуса блуждающего нерва и могут быть купированы введением холинолитиков. Напротив, окулореспираторный рефлекс характеризуется сокращением частоты дыхания и объема вдоха, что в итоге может привести к асфиксии и остановке дыхания (если пациент оперируется с сохраненным самостоятельным дыханием). Рефлекторная дуга окулореспираторного рефлекса всё ещё требует более тщательного изучения. Ряд авторов полагает, что она активируется центральной нервной системой и не затрагивает блуждающий нерв. В результате ни холинолитики, ни ваготомия не оказывают воздействия на этот рефлекс [27].

При анализе большинства работ с описанием выявленных респираторных изменений отмечается, что побочные реакции возникают как правило только при второй, третьей и т.д. процедурах. Предполагается, что первая процедура селективного введения контрастного вещества или химиопрепарата

в глазную артерию приводит к сенсибилизации рефлекторных дуг. Дополнительное тепловое или механическое раздражение во время последующих процедур вызывает повышенную рефлекторную реакцию и описанные выше побочные окулокардиореспираторные эффекты.

Во всех работах отмечено, что ни кардио-, ни респираторные, ни эмболические осложнения не наблюдались, когда доставка химиопрепарата осуществлялась через ветви наружной сонной артерии. Нами были отмечены единичные случаи возникновения тригеминопульмонарного рефлекса при катетеризации и введении контрастного препарата в максимально дистальные отделы ветвей НСА, однако в большинстве случаев процедура протекала бессимптомно.

Среди осложнений СИАХТ в работе Shields CL et al описаны гематома в месте катетеризации, транзиторная панцитопения из-за подавления костного мозга [16]. Осложнения со стороны ЦНС были редки: это спазм сонной артерии, инсульт и локальное нарушение мозгового кровообращения. Местные токсические эффекты СИАХТ, по мнению авторов, связаны с сосудистыми повреждениями глазной артерии, артерии сетчатки или сосудов хориоидеи.

Системные побочные явления в нашей работе, в основном, панцитопения, не отмечены в группе первичной локальной химиотерапии, но достоверно чаще выявлены в группе у ранее пролеченных пациентов (4,5%), очевидно, благодаря накопительному эффекту от параллельно проведенной СХТ.

Большинство локальных наружных внеглазных побочных проявлений (транзиторный отек периорбитальных мягких тканей, птоз век) носили транзиторный характер и встречались в 25 % случаев. Нами отмечено, что частота их возникновения напрямую зависела от способа доставки химиопрепарата в виде длительных инфузий в глазную артерию или в ветви НСА (p < 0.05), однако, по нашему мнению, данные проявления не являются значимыми и купируются своевременным проведением противовоспалительной терапии.

Локальные внутриглазные побочные проявления (хориоретинальная дистрофия,

атрофия диска зрительного нерва, гемофтальм) наблюдались у 7,7 % глаз, что незначительно меньше по сравнению с другими исследованиями. Миеп et al описали следующие побочные эффекты после проведения СИАХТ: паралич черепных нервов в 40 %, отек век/глаз — 20 %, отслойка сетчатки — 20 %, гемофтальм — 7 % и перераспределение пигмента на сетчатке в 47 % случаев [31].

Во всех наблюдениях в нашем исследовании указанные проявления также возникали преимущественно при способе доставки химиопрепарата в виде длительной инфузии в глазную артерию или ветви наружной сонной артерии (p < 0.05).

Заключение

Селективная интраартериальная химиотерапия при лечении детей с интраокулярной ретинобластомой в настоящее время признана мировыми офтальмоонкологическими сообществами и получила широкое распространение в ведущих специализированных учреждениях. Современные рентгеноэндоваскулярные технологические приемы позволяют обеспечить безопасное проведение СИАХТ, повышая эффективность каждой процедуры и лечения в целом. Процент серьезных общих осложнений невысок, что позволяет считать процедуру СИАХТ безопасной для пациента. Указанные проявления возникают, в основном, на этапе освоения методики в клинике, но при соблюдении всех мер профилактики и использования инструментария минимально возможного диаметра и жесткости удается избегать тяжелых калечащих последствий. Локальные внеглазные и внутриглазные проявления, как правило, носят транзиторный характер и не несут опасности для пациента при своевременном проведении профилактических мероприятий и сопутствующей терапии.

Безусловно, представленное высокотехнологичное лечение может и должно выполняться только в специализированных онкологических учреждениях на регулярной основе при наличии педиатрической,

анестезиолого-реанимационной и интервенционной радиологической служб.

Список литературы

- 1. Abramson DH, Marr BP, Francis JH, et al. Simultaneous Bilateral Ophthalmic Artery Chemosurgery for Bilateral Retinoblastoma (Tandem Therapy). PLoS One. 2016 Jun 3;11(6): e0156806. DOI: 10.1371/journal.pone.0156806.
- 2. Kaneko A, Kaneko T, Mohri M, et al. Our recent modifications of local chemotherapies for preservation of eyes with retinoblastoma. ISOO Meeting. Cambridge, UK, Abstracts book. 2009. P. 280.
- 3. Shields CL, Say EA, Pointdujour-Lim R, et al. Rescue intra-arterial chemotherapy following retinoblastoma recurrence after initial intra-arterial chemotherapy. J Fr Ophtalmol. 2015 Jun;38(6):542-9. DOI: 10.1016/j.jfo.2015.03.004.
- 4. Yamane T, Kaneko A, Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. Int J Clin Oncol 2004;9:69-73. DOI: 10.1007/s10147-004-0392-6.
- 5. Погребняков ИВ. Селективная интраартериальная химиотерапия (СИАХТ) при лечении детей с интраокулярной ретинобластомой. Сибирский онкологический журнал. 2018;17(1):64-71. [Pogrebnyakov IV. Selective intra-arterial chemotherapy (IAC) in treatment at children with the intraocular retinoblastoma. Siberian Journal of Oncology. 2018;17(1):64-71. (In Russian)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-64-71.
- 6. Ушакова ТЛ, Трофимов ИА, Горовцова ОВ и др. 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, et al. A new era of organ-preserving treatment in pediatric intraocular retinoblastoma in Russia: a multicenter cohort study. Oncopediatrics. 2018;5(1):51-69. (In Russian)]. DOI: 10.15690/onco.v5i1.1866.
- 7. Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, et al. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience. Arch Ophthalmol. 2011;129(6):732-7. DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.5.
- 8. Долгушин БИ, Ушакова ТЛ, Погребняков ИВ и др. Роль селективной интраартериальной и интравитреальной химиотерапии в органосохраняющем лечении детей с ретинобластомой. Забайкальский медицинский вестник. 2018;(1):7-24. [Dolgushin BI, Ushakova TL, Pogrebnyakov IV, et al. The role of selective intra-arterial and intravitreal chemotherapy in organ-preserving treatment of children with retinoblastoma. Transbaikal Medical

- Bulletin. 2018;(1):7-24. (In Russian)]. DOI: 10.15690/onco.v5i1.1866
- 9. Phillips TJ, McGuirk SP, Chahal HK, et al. Autonomic cardio-respiratory reflex reactions and superselective ophthalmic arterial chemotherapy for retinoblastoma. Paediatr Anaesth. 2013;23(10):940-5. DOI: 10.1111/pan.12162.
- 10. Kato MA, Green N, O'Connell K, et al. A retrospective analysis of severe intraoperative respiratory compliance changes during ophthalmic arterial chemosurgery for retinoblastoma. Paediatr Anaesth. 2015;25(6):595-602. DOI: 10.1111/pan.12603.
- 11. Мартынов ЛА, Матинян НВ, Белоусова ЕИ и др. Жизнеугрожающие осложнения при селективной интраартериальной химиотерапии у детей с ретинобластомой (ретроспективное когортное исследование). Онкопедиатрия. 2019;6(1):25-33. [Martynov LA, Matinyan NV, Belousova EI, et al. Life-threatening complications during superselective ophthalmic arterial chemotherapy for retinoblastoma: retrospective cohort study. Oncopediatrics. 2019;6(1):25-33. (In Russian)]. DOI: 10.15690/onco.v6i1/1995.
- 12. Schaller B, Cornelius JF, Prabhakar H, et al. The trigemino-cardiac reflex: an update of the current knowledge. J Neurosurg Anesthesiol. 2009 Jul; 21(3):187-95. DOI: 10.1097/ANA.0b013e3181a2bf22.
- 13. Vajzovic LM, Murray TG, Aziz-Sultan MA, et al. Supraselective intra-arterial chemotherapy: evaluation of treatment-related complications in advanced retinoblastoma. Clin Ophthalmol. 2011;5:171-6. DOI: 10.2147/OPTH.S12665.
- 14. Shields CL, Manjandavida FP, Lally SE, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 70 eyes: outcomes based on the international classification of retinoblastoma. Ophthalmology. 2014 Jul;121(7):1453-60. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.01.026.
- 15. Michaels ST, Abruzzo TA, Augsburger JJ, et al. Selective ophthalmic artery infusion chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma: CCHMC early experience. J Pediatr Hematol Oncol. 2016 Jan;38(1):65-9. DOI: 10.1097/MPH.00000000000000471.
- 16. Shields CL, Kaliki S, Shah SU, et al. Minimal exposure (1 or 2 cycles) of intra-arterial chemotherapy in the management of retinoblastoma. Ophthalmology. 2012 Jan;119(1):188-92. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.06.036.
- 17. Abramson DH, Francis JH, Dunkel IJ, et al. Ophthalmic artery chemosurgery for retinoblastoma prevents new intraocular tumors. Ophthalmology. 2013 Mar;120(3):560-5. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.08.023.
- 18. Abramson DH, Marr BP, Dunkel IJ, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in eyes with vitreous and/or subretinal seeding: 2-year results. Br J Ophthalmol. 2012 Apr;96(4):499-502. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-300498.

- 19. Rishi P, Sharma T, Koundanya V, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: First Indian report. Indian J Ophthalmol. 2015 Apr;63(4):331-4. DOI: 10.4103/0301-4738.158076.
- 20. Say EA, Iyer PG, Hasanreisoglu M, et al. Secondary and tertiary intra-arterial chemotherapy for massive persistent or recurrent subretinal retinoblastoma seeds following previous chemotherapy exposure: long-term tumor control and globe salvage in 30 eyes. J AAPOS. 2016 Aug;20(4):337-42. DOI: 10.1016/j.jaapos.2016.05.009.
- Eagle RC Jr, Shields CL, Bianciotto C, et al. Histopathologic observations after intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. Arch Ophthalmol. 2011 Nov;129(11):1416-21. DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.223.
- 22. Marr B, Gobin PY, Dunkel IJ, et al. Spontaneously resolving periocular erythema and ciliary madarosis following intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. Middle East Afr J Ophthalmol. 2010;17:207-9. DOI: 10.4103/0974-9233.65492
- 23. Marr BP, Hung C, Gobin YP, et al. Success of intra-arterial chemotherapy (chemosurgery) for retinoblastoma: effect of orbitovascular anatomy. Arch Ophthalmol. 2012 Feb;130(2):180-5. DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.386.
- 24. Peterson EC, Elhammady MS, Quintero-Wolfe S, et al. Selective ophthalmic artery infusion of chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma: initial experience with 17 tumors. J Neurosurg. 2011 Jun;114(6):1603-8. DOI: 10.3171/2011.1.JNS10466
- 25. Shields CL, Fulco EM, Arias JD, et al. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. Eye (Lond). 2013 Feb;27(2):253-64. DOI: 10.1038/eye.2012.175.
- 26. Blanc VF, Hardy JF, Milot J, et al. The oculocardiac reflex: a graphic and statistical analysis in infants and children. Can Anaesth Soc J. 1983 Jul;30(4):360-9. DOI: 10.1007/BF03007858.
- 27. Blanc VF, Jacob JL, Milot J, et al. The oculorespiratory reflex revisited. Can J Anaesth. 1988 Sep;35(5):468-72. DOI: 10.1007/BF03026892.
- 28. Blanc VF. Trigeminocardiac reflexes. Can J Anaesth. 1991 Sep;38(6):696-9. DOI: 10.1007/BF03008444.
- Lang S, Lanigan DT, van der Wal M. Trigeminocardiac reflexes: maxillary and mandibular variants of the oculocardiac reflex. Can J Anaesth. 1991 Sep;38(6):757-60. DOI: 10.1007/BF03008454.
- 30. Schaller B. Trigeminocardiac reflex. A clinical phenomenon or a new physiological entity? J Neurol. 2004 Jun;251(6):658-65. DOI: 10.1007/s00415-004-0458-4.
- 31. Lang S, Lanigan DT, van der Wal M. Trigeminocardiac reflexes: maxillary and mandibular variants of the oculocardiac reflex. Can J Anaesth. 1991 Sep;38(6):757-60. DOI: 10.1007/BF03008454.

Вклад авторов

- И.В. Погребняков: проведение СИАХТ, сбор данных, поиск литературы, ее систематизация, написание текста статьи.
- Т.Л. Ушакова: участие в разработке концепции лечения, разработка дизайна статьи, литературное редактирование.
- И.А. Трофимов: проведение СИАХТ, сбор данных.
- О.В. Горовцова: ведение пациентов, сбор данных, подготовка иллюстративного материала.
- H.B. Матинян: анестезиологическое обеспечение СИАХТ, редактирование текста статьи.
- Э.Р. Виршке, В.Г. Поляков, Б.И. Долгушин: участие в разработке концепции лечения, научное редактирование статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. All patients signed informed consent to participate in the study.

Сведения об авторах

Погребняков Игорь Владимирович — кандидат медицинских наук, и.о. заведующего отделением, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 2533-4861.

Ушакова Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онколо-

гии им. Н.Н. Блохина Минздрава Росси, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, SPIN-код: 2065-8779.

Трофимов Игорь Александрович — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 6796-0328.

Горовцова Ольга Валерьевна — врачофтальмолог НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, SPIN-код: 1606-1039.

Матинян Нуне Вануновна — доктор медицинских наук, заведующая отделением анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, SPIN-код: 9829-6657.

Виршке Эдуард Рейнгольдович — доктор медицинских наук, заведующий рентгенооперационным блоком отдела интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 8054-1162.

Поляков Владимир Георгиевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением, советник директора НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, SPIN-код: 8606-3120.

Долгушин Борис Иванович — академик РАН, доктор медицинских наук профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе — директор НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 2623-8259.

COMBINED METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Complications of Selective Intraarterial Chemotherapy in Children with Intraocular Retinoblastoma

I.V. Pogrebnyakov¹, T.L. Ushakova^{2,3}, I.A. Trofimov¹, O.V. Gorovtsova², N.V. Matinyan^{2,4}, E.R. Virshke¹, V.G. Polyakov^{2,3,4}, B.I. Dolgushin¹

- ¹ Research Institute of Clinical and Experimental radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478; E-mail: i.pogr@mail.ru;
- ² Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478;
- ³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 st. Barrikadnaya, building 1, Moscow, Russia 125993;
- ⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova, Moscow, Russia 117997.

Abstract

<u>Introduction</u>: Selective ophthalmic arterial injection (SOAI) therapy for intraocular retinoblastoma is currently recognized by the world ophthalmic-oncological communities and this method is used in leading specialized institutions. However, the using of this type of treatment can lead to complications. Side effects can be both systemic, affecting the course of the procedure itself, and local in nature, associated with intraocular changes.

Purpose: Conduct an analysis of complications during SOAI in children with intraocular retinoblastoma. Material and methods: The study includes the results of treatment of 110 children (129 eyes) with unilateral and bilateral retinoblastoma who received SOAI both with insufficient efficacy of previous treatment for resistant and recurrent forms of RB (99 children / 116 eyes), and as primary local chemotherapy without previous treatment (11 patients / 13 eyes). 313 procedures were performed, of which the treatment stage was completed in 303 cases. Depending on the hemodynamic characteristics of the blood supply to the eye and the orbital region, 2 methods of delivering of the chemotherapy were used: 1) microcatheter technique (245 procedures performed; 81.0 %) 2) microballoon technique (58 procedures performed; 19.0 %).

Results: The structure of the complications was as follows. 1. The group of intraoperative complications included: spasm of the ICA, cerebral arteries — 4 cases (1.3 %), acute cardio-respiratory manifestations and hemodynamic instability — 93 (29.7 %). 2. Group of general complications: cerebrovascular accident — 3 cases (0.9 %), hematological toxicity — 14 (4.5 %). 3. Group of local complications. A) External extraocular manifestations: transient eyelid edema — 49 (15.7 %), frontal arteritis — 2 (0.6 %), ptosis of the upper eyelid — 11 (3.5 %), ptosis and deviation of the eyeball — 2 (0.6 %), soft tissue necrosis — 1 (0.3 %). B) Intraocular manifestations: retinal detachment — 13 (4.2 %), chorioretinal atrophy — 4 (1.2 %), edema of the optic nerve head — 2 (0.6 %), atrophy of the optic nerve head — 1 (0.3 %), hemophthalmia — 3 (0.9 %).

<u>Conclusion</u>: Modern interventional endovascular methods allow to carry out the SOAI safety and reduce the number of possible complications.

Key words: retinoblastoma, organ-preserving treatment, intervention radiology, selective inraarterial chemotherapy (IAC), selective ophthalmic arterial injection (SOAI), trigemino-cardiac reflex

For citation: Pogrebnyakov IV, Ushakova TL, Trofimov IA, Gorovtsova OV, Matinyan NV, Virshke ER, Polyakov VG, Dolgushin BI. Complications of Selective Intraarterial Chemotherapy in Children with Intraocular Retinoblastoma. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2021;4(2):69-83 (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-69-83

Information about the authors:

Pogrebnyakov I.V. https://orcid.org/0000-0002-4587-4153. Ushakova T.L. https://orcid.org/0000-0003-3263-6655. Trofimov I.A. https://orcid.org/0000-0002-5800-8684. Gorovtsova O.V. https://orcid.org/0000-0001-5402-062X. Matinyan N.V. https://orcid.org/0000-0001-7805-5616. Virshke E.R. https://orcid.org/0000-0002-4006-3642. Polyakov V.G. https://orcid.org/0000-0002-8096-0874. Dolgushin B.I. https://orcid.org/0000-0001-7185-7165.