УДК 617.735-005.487-003-08

Особливості регресу різних стадій ретинобластоми при первинній поєднаній (інтравітреальній + системній) поліхіміотерапії та в комбінації з консолідуючою терапією

Н. Ф. Боброва, д-р мед. наук, професор; **С. А. Троніна,** канд. мед. наук;
Т. А. Сорочинська, канд. мед. наук; **Т. В. Романова,** канд. мед. наук;
Г. М. Дембовецька, канд. мед. наук; **А. В. Шилик,** мол. наук. співроб.; **О. Д. Довгань,** лікар-інтерн

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»;
Одеса (Україна)

Актуальність. *Повний регрес ретинобластоми (РБ) – це її остаточні зміни, які зазнає пухлина в ході органозберігаючого лікування. Вивчення типів регресу РБ, що формуються внаслідок застосування різних видів органозберігаючого лікування є важливим для оцінки його результатів.*

Мета *- вивчення формування типів регресу різних стадій ретинобластоми після первинної поєднаної поліхіміотерапії (ППХТ) у комбінації з консолідуючою терапією.*

Матеріал та методи. *Проаналізовані типи регресу РБ у 89 дітей (119 очей) віком від 1,5 до 77 місяців з РБ після проведення ППХТ та різних видів консолідуючого лікування. З них 37 дітей (37 очей) були з односторонньою РБ, 52 дитини (82 ока) – з двосторонньою. Найбільш часто (67,2%) спостерігалася Т3 стадія РБ (за класифікацією ВООЗ), рідше (23,6%) діагностувалася Т2 стадія. Т1стадія спостерігалась лише в 9,2% – найчастіше вона була діагностована на парному "здоровому" оці при розповсюдженій Т3 стадії контрлатерального ока. На 16 очах (13%) мав місце мультифокальний тип росту. Кількість вогнищ коливалась від 1 до 3 на одному оці, в зв'язку з чим вона перевищувала кількість очей і дорівнювала 124.*

Лікування проводилось за розробленою методикою ППХТ, яка передбачала інтравітреальне введення мелфалану в дозі 10-30 мкг в залежності від стадії пухлини, з наступною внутрішньовенною системною терапією (VEC-протокол).

Результати*. В результаті первинної ППХТ виявлено формування різних типів регресу РБ. Після І курсу ППХТ для малих пухлин стадії Т1 характерним було формування ІІ типу регресу, тоді як для стадій Т2 та Т3 найбільш поширеним (60%) був ІІІ – проміжний тип регресу, що імовірно може свідчити про мозаїчний характер пухлини з наявністю менш диференційованих і відповідно більш злоякісних типів клітин, які скоріше реагували на ППХТ шляхом кальцифікації, оточених більш диференційованими та відповідно менш злоякісними, які реагували слабкіше. Після закінчення курса ППХТ для всіх стадій РБ була поява І типу (29%), що свідчило про остаточний регрес, при тому що ІІІ тип залишався у третині (33%) випадків. Відмінними рисами регресу після первинної ППХТ були: розфрагментація великих пухлин РБ (59,3%) з появою ретинальних і, рідше, вітреальних клонів і некротичних вогнищ, які розсмоктувались або кальцифікувались в процесі лікування; наявність різних типів регресу в одному оці при мультифокальному рості; трансформація одних типів регресу в інші в процесі лікування – частіше за все ІІ типу в ІІІ, а ІІІ – в І.*

Ключові слова:
ретинобластома, органозберігаюче лікування, хіміотерапія

Актуальність. Повний регрес ретинобластоми (РБ) – це її остаточні зміни, які зазнає пухлина в ході органозберігаючого лікування. Dunphy [7], Ellsworth [8], Abramson з співавт. [5], Singh з співавт. [16] почали реєструвати стан регресу вогнищ РБ після зовнішньої променевої терапії як самого раннього методу органозберігаючого лікування. Пізніше, з появою інших методів, що застосовуються в якості першої лінії органозберігаючого лікування (поліхіміотерапія (ПХТ), лазер-, брахітерапія), описані раніше типи регресу пухлини були підтверджені. [9, 11, 12,13, 15].

Описані наступні типи регресу РБ [5,17,18]:

- нульовий (“0”) – пухлина повністю зникає, не залишаючи наслідків;

- І тип – пухлина повністю кальцинується і на місці колишнього вогнища РБ з'являється кальцинат яскраво-білого кольору з повним заміщенням тканини пухлини солями кальцію, зовнішнім виглядом схожий на сир або «козячий сир»;

- ІІ тип – пухлина набуває вигляду, так званого, «риб’ячого м'яса» (fishflesh) – напівпрозорої сірого кольору тканини;

© Боброва Н. Ф., Троніна С. А., Сорочинська Т. А., Романова Т. В., Дембовецька Г. М., 2023

- III тип супроводжується частковою кальцинацією (поєднання I та II типів);

- IV тип – формування атрофічного хоріоретинального рубця на місці колишнього пухлинного вогнища.

В 2010 році Н. Ф. Бобровою та Т. А. Сорочинською [3] був розроблений новий варіант органозберігаючого лікування РБ – первинна поєднана поліхіміотерапія: поєднання одномоментної локальної інтравітреальної хіміотерапії цитостатиком мелфалан з системною внутрішньовенною ПХТ групою цитостатиків – карбоплатином, етапозитом та вінкрістином (хеморедуктацією).

Мета роботи. Вивчення формування типів регресу різних стадій РБ після первинної поєднаної поліхіміотерапії (ППХТ) у комбінації з консолідуючою терапією.

Матеріал та методи дослідження

У відділі офтальмопатології дитячого віку на лікуванні знаходилось 89 дітей (119 очей) з РБ віком від 1,5 до 77 місяців. З них 37 дітей (37 очей) були з односторонньою РБ, 52 дитини (82 ока) – з двосторонньою. Стадії пухлинного процесу в досліджуваній групі при первинному огляді були різними – найбільш часто (67,2%) спостерігалася Т3 стадія РБ (за класифікацією ВООЗ) (рис. 1Аа, 2А – див. 3 стор. обкладинки), рідше (23,6%) діагностувалася Т2 стадія. Т1 стадія спостерігалась рідко (9,2%) – найчастіше вона була діагностована на парному "здоровому" оці при розповсюдженій Т3 стадії контрлатерального ока.

На 16 очах (13%) мав місце мультифокальний тип росту. Кількість вогнищ коливалась від 1 до 3 на одному оці, в зв'язку з чим кількість вогнищ перевищувала кількість очей і дорівнювала 124.

Методика ППХТ описана нами раніше [3] – інтравітреально: вводився мелфалан у дозі 10-30 мкг [4], наступного дня дитина отримувала внутрішньовенну системну терапію. Всього проведено 273 інтравітреальних ін'єкцій – від 1 до 13 в кожне око залежно від стадії та стану регресу РБ. Кількість курсів системної ПХТ коливалась від 1 до 6, не перевищуючи максимуму в 6 курсів. За показаннями для досягнення остаточного регресу РБ на 67 очах (78 вогнищ) проводилась консолідуюча терапія – ТТТ, лазеркоагуляція, кріо- та брахітерапія за розробленими методиками [1, 2].

Термін віддалених спостережень після досягнення регрессу РБ коливався від 17 до 125 місяців, в середньомускладаючи 60,69±25,87 міс.

Результати

Через 3 тижні після першого курсу ППХТ на 106 очах (89%) відзначені початкові регресивні зміни, які характеризувались зменшенням проміненції та зміною структури пухлини, характер та ступінь яких залежали від первинних розмірів РБ (рис. 1Б, 2Б – див. 3 стор. обкладинки). Враховуючи мультифокальний характер росту, кількість вогнищ РБ, що позитивно відреагували на ППХТ, перевищувала кількість очей та складала 124.

При невеликих пухлинах початкової Т1стадії після I курсу ППХТ найчастіше – в 7 з 13, мало місце формування II типу регресу з або без зменшення розмірів вогнищ. У 5 випадках спостерігався III тип регресу – поява кальцинатів в структурі пухлини сірого кольору. Тільки 1 вогнище з 13 досягло повної кальцинації з розвитком регрессу I типу, що свідчить про повний його регрес. В жодному випадку не було відзначено 0 та IV типів (табл. 1). Після закінчення курсів ППХТ у випадках Т1 стадії РБ, вогнища зазнали наступних змін: з'явився “0” тип регресу в 1 випадку, I та II типи регресу відзначені у 3-х випадках кожний, III тип – в 4-х випадках, IV – в 2-х випадках вогнищ.

II та III типи регресу РБ, на нашу думку, були проміжними стадіями процесу, у зв’язку з чим вогнища в такому стані були піддані наступному консолідуючому впливу за допомогою лазерної, кріо- або брахітерапії, результатом чого стався їх перехід відповідно у I та IV тип регресу (табл. 3). Лише в 1 випадку зберігся III тип регресу вогнища, стан якого продовжує контролюватись.

Таким чином, для невеликих вогнищ ТІ стадії РБ характерним є формування II та III типів регресу як після першого, так і остаточних курсів ППХТ із перевагою III типу наприкінці лікування, які потребували додаткової консолідуючої терапії. Така відносна резистентність маленьких пухлин до інтравітреальної хіміотерапії може пояснюватися їх частим субретинальним розташуванням, а до системної хеморедуктації – відсутністю кровопостачання, що робить їх мало досяжним для обох складових ППХТ.

При РБ Т2 стадії після першого курсу ППХТ найчастіше – майже в половині вогнищ (в 15 з 34) також спостерігалось формування III типу регресу, на 10 вогнищах – II типу, у 6 випадках – I типу (табл. 1). Слід звернути увагу на 3 випадки 0 типу регресу, коли спо-

Таблиця 1. Типи регресу ретинобластоми (РБ) різних стадій після I курсу ППХТ

Типи регресу	Стадії РБ						Всього n (%)
	T1	T2	T3 у т.ч	T3a	T3b	T3c	
0	-	3	1	-	1	-	4 (3,2%)
I	1	6	4	-	2	-	11 (9%)
II	7	10	18	6	8	1	35 (28%)
III	5	15	54	10	28	1	74 (60%)
IV	-	-	-	-	-	-	-
Всього, n (%)	13 (7%)	34 (19%)	77 (42%)	16 (9%)	39 (22%)	2 (1%)	124 (100%)

Примітка: ППХТ – поєднана поліхіміотерапія, n – кількість хворих.

Таблиця 2. Тип регресу ретинобластоми (РБ) різних стадій після закінчення ППХТ

Типи регресу	Стадії РБ						Всього, n (%)
	T1	T2	T3 у т.ч	T3a	T3b	T3c	
0	1	3	2	-	1	-	6 (5%)
I	3	10	23	3	14	1	36 (29%)
II	3	5	18	3	9	1	26 (21%)
III	4	8	29	5	14	-	41 (33%)
IV	2	3	10	3	4	-	15 (12%)
Всього, n (%)	13 (7%)	29 (16%)	82 (45%)	14 (8%)	42 (23%)	2 (1%)	124 (100%)

Примітка: ППХТ – поєднана поліхіміотерапія, n – кількість хворих.

Таблиця 3. Типи регресу ретинобластоми (РБ) різних стадій після закінчення ППХТ та консолідуючої терапії

Типи регресу	Стадії РБ						Всього, n (%)
	T1	T2	T3 у т.ч	T3a	T3b	T3c	
0	-	3	1	-	1	-	4 (5%)
I	3	11	19	4	12	1	33 (42%)
II	-	-	1	-	-	-	1 (1%)
III	1	1	11	1	5	-	13 (17%)
IV	5	13	9	3	5	-	27 (35%)
Всього, n (%)	9 (8%)	27 (25%)	40 (37%)	8 (7,5%)	22 (21%)	1 (1%)	78 (100%)

Примітка: ППХТ – поєднана поліхіміотерапія, n – кількість хворих.

стерігалось повне безслідне розсмоктування «свіжих» ендофітних вогнищ при мультифокальному рості РБ. Проведення наступних курсів ППХТ призвело до повної кальцинації більшості вогнищ (10 із 29) з розвитком I типу регресу, повного розсмоктування (0 тип) 3-х вогнищ та повного рубцювання (IV тип) також 3-х вогнищ. Проміжні типи регресу (II та III) зберігалися на 5 та 8 вогнищах відповідно (табл. 2). Після консолідуючої терапії (табл. 3) відзначено переважне формування IV та I типів повного регресу РБ (13 та 11 вогнищ відповідно). У 2-х випадках мало місце повне розсмоктування вогнищ і лише одне вогнище залишилося в III типі регресу та залишається під подальшим наглядом.

Для великих пухлин T3 стадії після первинної ППХТ найбільш характерним був розвиток регресу III типу (54 вогнища з 77 – 41,6%) (рис. 2 в), рідше спостерігався II тип (18 вогнищ – 23,4%), I тип та 0 – зустрічалися вкрай рідко – 4 та 1 вогнище відповідно. IV тип регресу був відсутній (табл. 1). При закінченні ППХТ III та I типи спостерігалися частіше всього – 29% і 23% відповідно (рис. 1в, 2 в), не змінилося число вогнищ з II типом регресу (18 вогнищ – 21,9%). З'явився IV тип (10 вогнищ – 12,2 %) та 2 дрібних вогнища (2,4%) повністю розсмоктались (0 тип). Привертає увагу збільшення числа вогнищ РБ до 82 в ході лікування у порівнянні з початковим числом – 77, що обумовлено розпадом великих пухлин на менші, а також появою нових вогнищ в процесі лікування. Додатково 40 вогнищ були піддані консолідуючої терапії, що призвело до збільшення числа I типу регресу – 19 із 40 (42 %), та IV типу – 9 з 40 (35%). 12 вогнищ залишилися у стані II та переважно III типів регресу, які потребують продовження нагляду та можливого лікування.

Таким чином, особливостями регресу великих пухлин, що спостерігались як після першого, так і після останнього курсів ППХТ, була їх розфрагментація на більш дрібні (64 вогнища T2-T3 стадії на 108 очах – 59,3%). Частіше це виявлялося у зменшенні великого вогнища пухлини з його ущільненням та появою навколо нього множинних дрібних ретинальних клонів на тлі дистрофічних змін сітківки (рис. 2 в), які в процесі лікування розсмоктувалися або кальцифікувалися. У 12 випадках спостерігалася поява навколо основного вогнища некротичних жовтого кольору ділянок, які під впливом подальшої хіміотерапії розсмоктувалися або заміщалися пігментом.

Загалом при аналізі реакції 124 вогнищ РБ після первинного курсу ППХТ відзначалось, що найчастіше пухлина реагувала за III типом регресу (60 %), рідше спостерігався II тип – 28%, ще більш рідким було формування I типу з повною кальцинацією – 9%. Повне розсмоктування новоутворення спостерігалось дуже рідко – у 4 випадках (3,2%). Формування хоріоретинального рубця IV типу не спостерігалось.

На заключному етапі проведення курсу ППХТ III тип (проміжний регрес) спостерігався, як і раніше, найчастіше – у 41 випадку (33%), значно збільшилась кількість випадків I типу – повного регресу 36 вогнищ (29%); II тип проміжного регресу залишався на 26 вогнищах – (21%), з'явився IV тип остаточного регресу – 15 вогнищ (12%) та зросла кількість повного розсмоктування – 6 вогнищ (5%).

Проведення консолідуючої терапії 78 вогнищ призвело до формування I та IV типів регресу відповідно 33 (42%) та 27 (35%) вогнищ, 4 вогнища розсмоктались (0 тип – 5%), а II та III типи проміжного регресу зберігались відповідно в 1 (1%) та 13 вогнищах (17%).

Регресивні зміни після першої ППХТ не спостерігалися на 13 очах. Це були очі з великими вогнищами з високим вторинним відшаруванням сітківки, з наявністю субретинальних вогнищ, а також при мультифокальному рості. Не дивлячись на відсутність проявів регресу, відзначалась стабілізація зростання пухлини, що спонукало до продовження лікування. Після закінчення курсів ППХТ та консолідуючої терапії у зв'язку

з неможливістю досягнення регресу 12 очей з Т3 стадією РБ з повним контролем пухлинного росту були енуклейовані.

Обговорення

Чинники, що впливають на формування того чи іншого типу регресу РБ, остаточно не визначені. Однак, як виявилося, одним з основних факторів є початковий розмір новоутворення. Розподіл типів регресу РБ після зовнішньої променевої терапії встановило таку закономірність: I тип регресу мав місце за будь-яких розмірів вогнищ, але найчастіше при «великих» пухлинах; II і III типи регресу спостерігалися переважно у випадках невеликих і середніх розмірів вогнищ; нульовий тип – лише після лікування маленьких пухлин. Після зовнішньої променевої терапії Ellsworth [8] зробив висновок, що I тип найбільш часто зустрічається при регресі РБ, тоді як Abramson з співав. [5] дійшли висновку, що найчастіше мав місце II тип регресу. При цьому автори вважають, що I тип регресу характерний для менш диференційованих і, відповідно, більш злоякісних клітинних типів РБ. II тип регресу, на їхню думку, формували пухлинні клітини більш диференційовані, менш злоякісні і отже менше реагуючи на радіацію. Цей тип, на думку авторів, більше турбує клініцистів, оскільки клінічно виглядає, як достатньо активна пухлина.

Singh з співавтор. [16], аналізуючи характер регресу 180 пухлин на 104 очах у 83 дітей при білатеральній (89%) та сімейній (37%) РБ, пролікованій за допомогою зовнішньої променевої терапії у термін спостереження понад 12 місяців, встановили наступне: найчастіше (90 очей – 50%) мав місце I тип регресу пухлини; типи 0, II, III зустрічалися з однаковою частотою. У 21 вогнищі пухлини з II (8 вогнищ) та III (13 вогнищ) типами регресу з часом відбувалася їхня трансформація. Так, II тип регрессу перетворювався переважно в «0» тип (6 пухлин) протягом 22 місяців (від 5 до 33). III тип регрессу перетворювався переважно на I (9 пухлин) та 0 (3 пухлини) типии регрессу протягом 27 (6-83) місяців.

В доступній літературі нами знайдена невелика кількість робіт, присвячених аналізу моделей регрессу РБ після ПХТ та консолідуючої терапії і не знайдені роботи, що описують регресс РБ після первинної локальної хіміотерапії, оскільки інтравітреальні ін'єкції цитостатика мелфалан в такій якості в інших центрах не застосовуються. В дослідженні Chawla з співав., 2012 [6] варіантів регресу після проведення хеморедуктації та фокальної терапії РБ в групах А та В за Міжнародною класифікацією найбільш частими були тип IV – 50,2%, та тип III – 31,7%. В іншому дослідженні Shields C. з співав., 2009 [18] і пізніше Palamar M. з співавтор., 2011 [14] повідомили про майже рівну частоту типів III та IV – 33% та 32% відповідно. Останні два дослідження аналізували типи регресу всіх стадій РБ, включаючи розповсюджені C і D. Схожі дані отримані Zafar S. з співавтор., 2016 [20], які зафіксували розвиток IV типу регресу в 39,1% і III типу – в 25,6% вогнищ в групі з 74 пухлин також стадій A-D. В серії Ghassemi F. з співавтор., 2013 [10], яка включала 100 вогнищ РБ на 57 очах 35 пацієнтів, які отримували системну хеморедуктацію та фокальну терапію, відзначено, що тип III був переважним варіантом регресу. В дослідженні, проведеному в Китаї [19]на 122 пухлинах (47 очей), що відносились до груп A-D, у 37 дітей, які отримували хеморедуктацію (VEC протокол) у комбінації з кріотерапією та ТТТ, найбільш розповсюджений був IV тип регресу. Крім того, автори відзначили, що товщина пухлини та її локалізація впливали на характер регресу. Так, пухлини з вихідною товщиною 2 мм і менше частіше регресували за IV типом, а при товщині більше 8 мм – за I або III, а периферичні вогнища частіше регресували за IV типом. Більш частий регрес IV типу в спостереженнях іноземних авторів, можливо, пояснюється більш раннім та широким призначенням консолідуючих методів лікування.

Після закінчення курсу ППХТ для всіх стадій РБ була поява I типу регресу. Застосування допоміжної консолідуючої терапії забезпечило досягнення остаточних – I типу регресу з повною кальцинацією вогнища та IV типу з формуванням плаского рубця загалом для всіх стадії РБ.

В результаті первинної ППХТ нами на 119 очах у 89 дітей (124 вогнищ) РБ виявлено формування різних типів регресу РБ. Після I курсу ППХТ для малих пухлин стадії Т1 характерним було формування II типу регресу, тоді як для стадій Т2 та Т3 найбільш поширеним (60%) був III – проміжний тип регресу, що імовірно може свідчити про мозаїчний характер пухлини з наявністю менш диференційованих і відповідно більш злоякісних типів клітин, які скоріше реагували на ППХТ шляхом кальцифікації, оточених більш диференційованими та відповідно менш злоякісними, які реагували слабкіше. Після закінчення курсу ППХТ для всіх стадій РБ була поява I типу (29%), що свідчило про остаточний регрес, при тому що III тип залишався у третині (33%) випадків.

Висновок

Встановлено, що відмінними рисами регресу після первинної ППХТ були: розфрагментація великих пухлин РБ (59,3%) з появою ретинальних і, рідше, вітреальних клонів і некротичних вогнищ, які розсмоктувались або кальцифікувались в процесі лікування; наявність різних типів регресу в одному оці при мультифокальному рості; трансформація одних типів регресу в інші в процесі лікування – частіше за все II типу в III, а III – в I.

Література

1. **Боброва НФ, Науменко ВА, Сорочинская ТА, Братишко АЮ, Комарницкая ТИ.** Комбинация локальных методов воздействия на ретинобластому. Мат. Научно-практич. конф. с междунар. участ. «Филатовские чтения-2019»: 186-187.

2. **Боброва НФ.** Ретинобластома: монография. Одесса: Издательский центр, 2020. 324 с.
3. **Боброва НФ, Сорочинская ТА.** Комбинированная (интравитреальная и внутривенная) полихимиотерапия в системе органосохранного лечения ретинобластомы. Офтальмол. журн. 2011; 2: 38-44.
4. **Боброва НФ, Сорочинська ТА, Троніна СА, Романова ТВ, Братішко ОЮ.** Високодозова інтравітреальна хіміотерапія в лікуванні ретинобластоми високого ризику. Офтальмол. журн. 2022; 4: 23-27.
5. **Abramson DH, Gerardi CM, Ellsworth RM, McCormick B, Sussman D, Turner L.** Radiation regression patterns in treated retinoblastoma: 7 to 21 years later. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1991;28(2):108-112.
6. **Chawla B, Jain A, Seth R, Azad R, Mohan VK, Pushker N, Ghose S.** Clinical outcome and regression patterns of retinoblastoma treated with systemic chemoreduction and focal therapy: A prospective study. Indian J Ophthalmol. 2016 Jul;64(7):524-9. doi: 10.4103/0301-4738.190143.
7. **Dunphy EB.** The story of retinoblastoma: the Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol. 1964; 58: 539-552.
8. **Ellsworth RM.** The practical management of retinoblastoma. Trans Am Ophthalmol Soc. 1969;67:462-534.
9. **Friedman D, Himelstein B, Shields C, et al.** Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma. J Clin Oncol. 2000; 18: 12–17.
10. **Ghassemi F, Rahmanikhah E, Roohipoor R, Karkhaneh R, Faegh A** Regression patterns in treated retinoblastoma with chemotherapy plus focal adjuvant therapy. Pediatr Blood Cancer. 2013 Apr;60(4):599-604. doi: 10.1002/pbc.24333. Epub 2012 Oct 3.
11. **Levy J, Frenkel S, Baras M, Neufeld M, Pe'er J.** Calcification in retinoblastoma: histopathologic findings and statistical analysis of 302 cases. Br J Ophthalmol. 2011 Aug;95(8):1145-50. doi:10.1136/bjo.2010.193961.
12. **Lin CC, Tso MO.** An electron microscopic study of calcification of retinoblastoma. Am J Ophthalmol. 1983; 96:765-74.
13. **Murphree A, Villablanca J, Deegan W, et al.** Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. Arch Ophthalmol. 1996; 114: 1348–1356.
14. **Palamar M, Thangappan A, Shields CL** Evolution in regression patterns following chemoreduction for retinoblastoma. Arch Ophthalmol. 2011 Jun;129(6):727-30. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.137.
15. **Saup DN, Albert DM.** Retinoblastoma: Clinical and histopathologic features. Hum Pathol 1982 : 13; 133-47.
16. **Singh AD, Garway-Heath D, Love S, Plowman PN, Kingston JE, Hungerford JL.** Relationship of regression pattern to recurrence in retinoblastoma. Br J Ophthalmol.1993;77(1):12-16.
17. **Shields CL, Shields JA.** Diagnosis and management of retinoblastoma. Cancer Control. 2004; 11(5): 317- 327.
18. **Shields CL, Palamar M, Sharma P, Ramasubramanian A, Leahey A, Meadows AT, Shields JA** Retinoblastoma regression patterns following chemoreduction and adjuvant therapy in 557 tumors. Arch Ophthalmol. 2009 Mar;127(3):282-90. doi: 10.1001/archophthalmol.2008.626.
19. **Xue K, Qian J, Han Yue, Yi-fei Yuan, Rui Zhang** [Retinoblastoma regression patterns and results following chemoreduction and adjuvant therapy] [Article in Chinese] Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2012 Jul;48(7):625-30.
20. **Zafar SN., Siddiqui SN., Zaheer N.** Tumor Regression Patterns in Retinoblastoma. J Coll Physicians Surg Pak. 2016 Nov;26(11):896-899.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Внесок авторів. *Усі автори брали участь у розробці концепції, аналізі і інтерпретації даних, написанні статті та погодили кінцевий варіант рукопису.*

Відмова від відповідальності. *Автори заявляють, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а неофіційними позиціями установи.*

Конфлікт інтересів. *Автори засвідчують про відсутність конфліктів інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.*

Джерела підтримки: *відсутні.*

Надійшла 19.12.2022