

Эффективность локального лечения на разных стадиях ретинобластомы

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

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России; Россия, 127486, Москва, Бескудниковский бул., 59а

Контактные данные: Денис Павлович Володин volodin.den2016@yandex.ru

Актуальность. На сегодняшний день локальные методы занимают важное место в лечении ретинобластомы (РБ). Несмотря на имеющиеся в литературе публикации по локальному лечению, на сегодняшний день нет научных работ по сравнительному анализу его результатов в зависимости от стадии опухолевого процесса.

Цель исследования — оценить эффективность локальных офтальмологических методов лечения РБ на разных стадиях опухолевого процесса.

Материалы и методы. В исследование вошли 274 пациента (357 глаз) с РБ, пролеченных с 2007 по 2022 г. Средний возраст больных на момент лечения составил 15 мес (от 0 до 74 мес), 58 % пациентов ($n = 158$) были мальчики, 42 % ($n = 116$) — девочки. Бинокулярная РБ имела место у 193 (70 %) пациентов, монокулярная — у 81 (30 %). У 59 (22 %) локальное лечение проводилось на единственном глазу. Распределение по стадиям и группам согласно классификации TNM и ABC-классификации РБ было следующим: стадия T1a (группа A) — 74 (21 %) глаза, T1b (группа B) — 122 (34 %), T2a (группа C) — 56 (15 %), T2b (группа D) — 104 (29 %), T3 (группа E) — 3 (1 %) глаза. В качестве локальных офтальмологических методов применялись лазерная термотерапия, криодеструкция и брахитерапия. Срок наблюдения составил от 6 до 158 мес (медиана — 49 мес).

Результаты. Результаты локального лечения оценивались по следующим критериям: локальный контроль над опухолью, осложнения, сохранность глаз, компонентность лечения (количество методов для достижения регрессии опухоли), средние сроки регрессии и выживаемость (общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ)). Результаты оценивались как в целом, так и в аспекте сравнительного анализа лечения на разных стадиях опухолевого процесса.

Локального контроля над опухолью удалось достичь в 93 % случаев ($n = 328$), в 7 % ($n = 26$) был отмечен продолженный рост/рецидив опухоли. Осложнения локального лечения наблюдались в 23 % случаев ($n = 82$). Удалось сохранить 329 (93 %) глаз, 25 (7 %) глаз были энуклеированы. Все 3 показателя были достоверны ниже в глазах пациентов с РБ группы D ($p < 0,01$).

При сравнительном анализе эффективности лечения на разных этапах стадия опухоли достоверно оказывала влияние на уровень локального контроля ($p = 0,0012$), процент осложнений ($p = 0,001$) и уровень сохранности глаз ($p < 0,0001$) и не оказывала влияния на сроки регрессии опухоли ($p = 0,3$), компонентность лечения ($p = 0,3$) и показатели ОВ ($p = 0,74$) и БРВ ($p = 0,3$).

Заключение. Локальные методы показали высокую эффективность в лечении РБ. Исходная стадия заболевания имеет большое значение в прогнозировании эффективности лечения. Лечение пациентов с РБ группы D по-прежнему остается трудной задачей, как в аспекте достижения локального контроля, так и сохранения глаза.

Ключевые слова: ретинобластома, локальное лечение, эффективность, стадии, сравнительный анализ

Для цитирования: Яровой А.А., Володин Д.П., Яровая В.А., Чочаева А.М. Эффективность локального лечения на разных стадиях ретинобластомы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2024;11(1):19–26.

Информация об авторах

А.А. Яровой: д.м.н., заведующий отделом офтальмоонкологии и радиологии НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: yarovoyaa@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2219-7054>, SPIN-код: 9401-4489

Д.П. Володин: врач-офтальмолог, аспирант НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: volodin.den2016@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3660-7803>, SPIN-код: 7404-9620

В.А. Яровая: к.м.н., врач-офтальмолог отдела офтальмоонкологии и радиологии НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: verandreevna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8937-7450>, SPIN-код: 4000-0180

А.М. Чочаева: врач-офтальмолог, аспирант НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: chochaevaamina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0072-8275>, SPIN-код: 1637-9792

Вклад авторов

А.А. Яровой: научное и клиническое руководство, участие в концепции лечения, разработка концепции и дизайна статьи, научное редактирование статьи

Д.П. Володин: разработка концепции и дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме

В.А. Яровая: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и анализ данных

А.М. Чочаева: обзор публикаций по теме статьи, подготовка иллюстративного материала

Local treatment efficacy in different stages of retinoblastoma

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

National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia; 59a Beskudnikovskiy Blvd., Moscow, 127486, Russia

Background. Nowadays local modalities play an important role in retinoblastoma (Rb) treatment. Despite a great number of publications in scientific literature about local treatment there are no scientific works about comparative analysis of treatment results depending on tumor stage.

Purpose of the study – to evaluate the efficacy of local ophthalmological modalities of Rb treatment in different tumor stages.

Materials and methods. The study includes 274 patients (357 eyes) with Rb treated from 2007 to 2022. The mean patients' age at the time of treatment was 15 months (from 0 to 74 months), 58 % patients were male, 42 % – female. 193 (70 %) patients presented with binocular Rb, 81 (30 %) – with monocular. In 59 (22 %) patients local treatment was performed on the single eye. Tumors' distribution by stages was as followed: T1a stage (group A) – 74 (21 %) eyes, T1b (group B) – 122 (34 %) eyes, T2a (group C) – 56 (15 %) eyes, T2b (group D) – 104 (29 %) eyes, T3 (group E) – 3 (1 %) eyes. As local methods thermotherapy, cryotherapy and brachytherapy were applied. The follow-up varied from 6 to 158 months (median – 49 months).

Results. Local treatment modalities were analyzed by following criteria: local tumor control, complications, eye salvage, number of applied treatment modalities, mean regression period and survival (overall and disease-free). Results were analyzed overall and by comparative analysis on different tumor stages.

Local tumor control was achieved in 93 % of cases ($n = 328$), in 7 % ($n = 26$) tumor relapse was observed. Local treatment complications were observed in 23 % of cases ($n = 82$). 329 eyes (93 %) were salvaged, 25 eyes (7 %) were enucleated. All of these criteria were significantly lower in eyes of patients with Rb of group D ($p < 0.01$).

Comparative analysis in different stages showed that tumor stage significantly affected local tumor control ($p = 0.0012$), complications' frequency ($p = 0.001$), eye salvage percentage ($p < 0.0001$) and doesn't affect regression period ($p = 0.3$), number of treatment modalities ($p = 0.3$), overall ($p = 0.74$) and disease-free survival ($p = 0.3$).

Conclusion. Local methods showed high efficacy in Rb treatment. Initial tumor stage is relevant in the prognosis of the treatment efficacy. Treatment of patients with Rb of group D still remains to be challenging in aspects of local tumor control and eye salvage.

Key words: retinoblastoma, local treatment, efficacy, tumor stages, comparative analysis

For citation: Yarovoy A.A., Volodin D.P., Yarovaya V.A., Chochaeva A.M. Local treatment efficacy in different stages of retinoblastoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(1):19–26.

Information about the authors

A.A. Yarovoy: Dr. of Sci. (Med.), Head of Ocular Oncology and Radiology Department of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: yarovoyaa@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2219-7054>, SPIN-code: 9401-4489

D.P. Volodin: Ophthalmologist, Postgraduate Student of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: volodin.den2016@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3660-7803>, SPIN-code: 7404-9620

V.A. Yarovaya: Cand. of Sci. (Med.), Ophthalmologist of Ocular Oncology and Radiology Department of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: verandreevna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8937-7450>, SPIN-code: 4000-0180

A.M. Chochaeva: Ophthalmologist, Postgraduate Student of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: chochaevaamina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0072-8275>, SPIN-code: 1637-9792

Authors' contributions

A.A. Yarovoy: scientific and clinical leadership, participation in the treatment concept, concept development and article design, scientific editing of the article
D.P. Volodin: concept development and article design, review of publications on the topic of the article, collection and analysis of the material, writing of the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume

V.A. Yarovaya: concept development and article design, data collection and analysis

A.M. Chochaeva: review of publications on the topic of the article, preparation of illustrative material

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Актуальность

На сегодняшний день лечение ретинобластомы (РБ) включает в себя двухэтапный подход с применением на 1-м этапе системной, а также локальной химиотерапии (ХТ) в целях хеморедукции опухоли с последующим разрушением остаточной опухоли с использованием локальных офтальмологических методов, таких как брахитерапия (БТ), криодеструкция (КД) и транспупиллярная лазерная термотерапия (ТТ) [1–3].

Несмотря на то, что в имеющейся отечественной и зарубежной литературе есть достаточное количество публикаций, посвященных оценке эффективности локальных методов лечения как изолированно, так и в комбинации, в настоящее время нет ни одного исследования, касающегося сравнительной оценки эффективности локального офтальмологического лечения в зависимости от стадии опухолевого процесса, что, безусловно, может иметь влияние на результаты лечения РБ [4–13].

Цель исследования — оценить эффективность локальных офтальмологических методов лечения РБ на разных стадиях опухолевого процесса.

Материалы и методы

Всего в период с 2007 по 2022 г. на базе отдела офтальмоонкологии и радиологии головной организации ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (г. Москва) с применением локальных офтальмологических методов лечения (БТ, КД и ТТ) пролечены 317 пациентов с РБ, из них у 43 локальное лечение продолжается в настоящий момент либо не было закончено ввиду того, что больные не явились на контрольный осмотр, данные пациенты были исключены из исследования.

В исследование вошли 274 пациента (357 глаз), средний возраст которых на момент лечения составил 15 мес (от 0 до 74 мес), 58 % больных ($n = 158$) были мальчики, 42 % ($n = 116$) — девочки.

Бинокулярная РБ имела место у 193 (70 %) пациентов, у 6 из которых было выявлено метакхронное поражение, монокулярная РБ — у 81 (30 %). У 59 (22 %) больных локальное лечение проводилось на единственном глазу.

Распределение по стадиям и группам согласно классификации TNM [14] и ABC-классификации РБ [15] было следующим: T1a стадия (группа А) — 74 (21 %) глаза, T1b (группа В) — 122 (34 %), T2a (группа С) — 56 (15 %), T2b (группа D) — 104 (29 %), T3 (группа Е) — 3 (1 %) глаза. Для последующего корректного статистического анализа глаза пациентов с РБ группы Е были исключены, учитывая их малое количество ($n = 3$).

В подавляющем большинстве случаев ($n = 252$, 92 %) локальные методы использовались после проведения ХТ (после ее завершения либо в межкурсовом периоде), при этом у 40 % пациентов ($n = 108$) локальным методам предшествовала системная ХТ (от 1 до 10 курсов по схемам VEC, VC, SEC, SVC), у 9 % ($n = 25$) — локальная ХТ: использовались как селективная интраартериальная ХТ (СИАХТ), от 1 до 11 курсов (в среднем — 3 курса; в качестве препаратов применялись мелфалан, топотекан и карбоплатин), так и интравитреальная ХТ (ИВХТ), от 1 до 12 курсов (в среднем — 3 курса; в качестве препаратов использовались мелфалан и топотекан). У 43 % пациентов ($n = 119$) применялось сочетание системной и локальной ХТ.

У 22 (8 %) пациентов с РБ группы А локальные офтальмологические методы использовались в качестве первичного лечения РБ без предшествующей ХТ.

В качестве локальных офтальмологических методов применялись ТТ, КД и БТ.

Лазерная ТТ проводилась с использованием транспупиллярного и трансклерального способов доставки лазерного излучения. Параметры лазерного излучения были следующие: длина волны — 810 нм, диаметр пятна — 1000–1200 мкм, мощность лазер-

ного излучения — от 180 до 850 мВт (медиана (Me) — 400 ± 156 мВт), плотность мощности — от 15 до 75 Вт/см² (Me — $33 \pm 12,5$ Вт/см²). Использовались как аппликационный, так и сканирующий режимы лазерного воздействия.

КД выполнялась по стандартной технологии с использованием крионаконечника диаметром 3–5 мм, двух- или трехкратной экспозицией 60 с по «классической» технологии («замораживание—оттаивание»). В качестве хладагента во всех случаях использовался углекислый газ (–78 °С).

Для проведения БТ применяли офтальмоаппликаторы, содержащие изотопы Ru-106 + Rh-106 и Sr-90 + Y-90. При использовании рутениевых офтальмоаппликаторов апикулярная доза варьировалась от 70 до 115 Гр (средняя — 89 Гр), склеральная доза от 132 до 1000 Гр (средняя — 330 Гр). При применении стронциевых офтальмоаппликаторов апикулярная доза составляла от 126 до 180 Гр (средняя — 162 Гр), склеральная доза от 288 до 1123 Гр (средняя — 680 Гр).

Детальная характеристика подходов локального лечения более подробно представлена в ранее проведенных исследованиях [8–10, 16, 17].

Сроки наблюдения в нашем исследовании составили от 6 до 158 мес (Me — 49 мес, в среднем — 53 ± 33 мес).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерных программ MedCalc 19.5.3 и Microsoft Office Excel 2019 и включала в себя методы описательной статистики, анализ выживаемости с помощью метода Каплана—Майера; для проверки достоверности различий между средними рангами двух выборок использовался непараметрический U-критерий Манна—Уитни. Для сравнения качественных признаков между группами использовали критерий χ^2 .

Результаты

Результаты локального лечения оценивались по следующим критериям: локальный контроль над опухолью, осложнения, сохранность глаз, компонентность лечения (количество методов для достижения регрессии опухоли), средние сроки регрессии и выживаемость (общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ)). Результаты оценивались как в целом, так и в аспекте сравнительного анализа лечения на разных стадиях опухолевого процесса.

Локальный контроль над опухолью

Локального контроля над опухолью в результате органосохраняющего лечения удалось достичь в 93 % случаев ($n = 328$), при этом в 78 % ($n = 275$) была достигнута клинически полная регрессия опухоли по 1-му (формирование кальцината) или 4-му (формирование плоского хориоретинального рубца) типам, в 15 % случаев ($n = 53$) наблюдалась частичная регрессия опухоли по 2-му типу (частичная регрессия опухоли без формирования кальцината) или по 3-му типу (частичная регрессия опухоли с формированием кальцината).

В 5 % случаев ($n = 19$) был отмечен продолженный рост опухоли на фоне проводимого локального лечения. В 1 наблюдении, учитывая распространение опухоли на диск зрительного нерва, была проведена попытка сохранения глаза с использованием системной ХТ, однако с учетом отсутствия эффекта глаз был удален. В остальных случаях энуклеация была выполнена сразу. В 7 (2 %) глазах был выявлен отдаленный рецидив (в сроки более 12 мес после завершения локального лечения), 6 глаз были успешно пролечены с использованием локальных методов, 1 глаз был энуклеирован в связи с наличием диффузных опухолевых отсеков в передней камере.

Эффективность локального лечения на разных стадиях РБ имела статистически достоверные различия: уровень локального контроля при лечении РБ группы А составил 100 %, группы В – 95 %, группы С – 92 %, группы D – 85 % ($p = 0,0012$, рассчитан по критерию χ^2).

Осложнения локального лечения

Осложнения локального лечения наблюдались в 23 % случаев ($n = 82$) и наиболее часто были представлены постлучевой нейроретинопатией ($n = 35$, 10 %) и геморрагическими осложнениями различной степени выраженности (субретинальными, преретинальными и витреальными кровоизлияниями) ($n = 33$, 9 %). Более редко выявлялись такие осложнения, как катаракта (заднекапсулярная или полная) – в 11 (3 %) случаях, экссудативная отслойка сетчатки ($n = 9$, 2 %), субатрофия глаза ($n = 5$, 1,5 %). Крайне редко (менее чем в 1 % наблюдений) имели место разрыв сетчатки ($n = 1$), витреоретинальные тракции ($n = 3$), атрофия радужки ($n = 4$), увеит ($n = 1$), вторичная глаукома ($n = 2$), кератопатия ($n = 1$).

Частота развития осложнений локального лечения достоверно различалась на глазах с различной стадией опухолевого процесса. Так, при лечении РБ группы А осложнения наблюдались в 10 % случаев, группы В – в 20 %, группы С – в 25 %, группы D – 35 % ($p = 0,001$, рассчитан по критерию χ^2). Кроме того, с помощью метода Каплана–Майера было продемонстрировано, что осложнения достоверно чаще встречаются в глазах, подвергнутых БТ ($p < 0,0001$) (рис. 1), а также частота осложнений достоверно повышается при увеличении количества используемых локальных методов ($p = 0,0009$) (рис. 2).

Сохранность глаз

В результате лечения удалось сохранить 329 (93 %) глаз, 25 (7 %) глаз были энуклеированы по причине продолженного роста опухоли – 20 либо из-за невозможности визуального контроля за состоянием глазного дна и опухоли – 5.

Уровень сохранности глаз также достоверно отличался в зависимости от стадии опухолевого процесса. При локальном лечении РБ группы А удалось сохранить 100 % глаз, высокий процент сохраненных глаз также отмечался и при лечении РБ группы В (96 %) и группы С (98 %), в то время как при лечении РБ группы D он был достоверно ниже и соста-

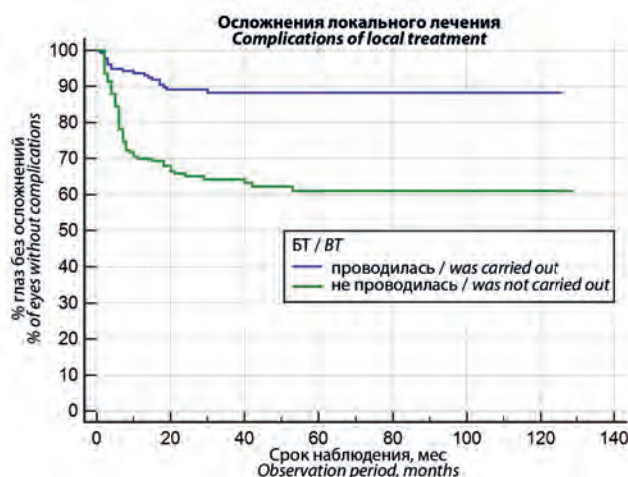


Рис. 1. Взаимосвязь частоты осложнений локального лечения с проведением БТ ($p < 0,0001$)

Fig. 1. Relationship between the frequency of local treatment complications and brachytherapy (BT) ($p < 0.0001$)

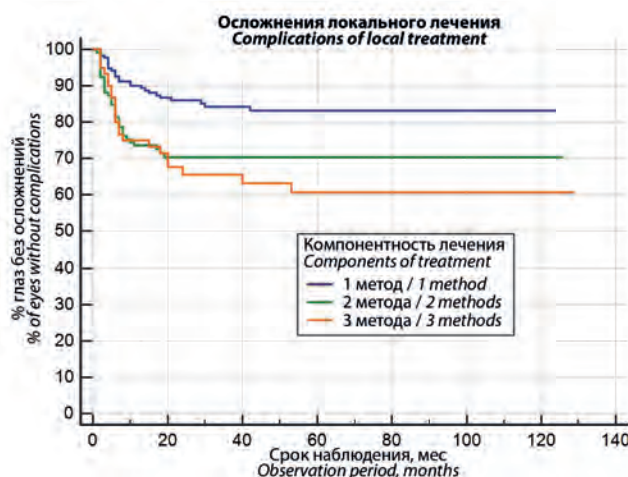


Рис. 2. Взаимосвязь частоты осложнений локального лечения с количеством применяемых методов ($p = 0,0009$)

Fig. 2. Relationship between the frequency of local treatment complications and number of treatment modalities ($p = 0.0009$)

вил 82 % ($p < 0,0001$, рассчитан по критерию χ^2). Также с помощью метода Каплана–Майера было продемонстрировано, что сохранность глаз во времени также имела статистически достоверные различия в зависимости от стадии ($p = 0,0012$) (рис. 3).

Компонентность лечения

Компонентность лечения оценивалась по количеству локальных методов, необходимых для достижения регрессии опухоли. Всего для достижения локального контроля над опухолью один метод локального лечения требовался в 49 % случаев ($n = 174$). Как правило, в качестве монотерапии использовалась лазерная ТТ ($n = 131$, 37 %), реже применялись БТ ($n = 37$, 10 %) и КД ($n = 7$, 2 %). Два метода лечения были необходимы для достижения локального контроля в 34 % случаев ($n = 120$): БТ + ТТ ($n = 71$, 20 %), КД + ТТ ($n = 39$, 11 %), БТ + КД ($n = 10$, 3 %). Все 3 локальных метода (БТ + КД + ТТ) требовались в 17 % случаев ($n = 60$) (рис. 4а).

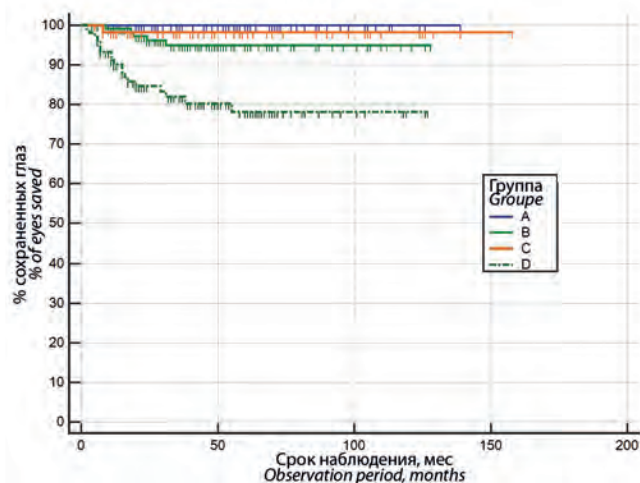


Рис. 3. Сохранность глаз в зависимости от стадии опухоли ($p < 0,0001$)

Fig. 3. Eye salvage depending on the tumor stage ($p < 0,0001$)

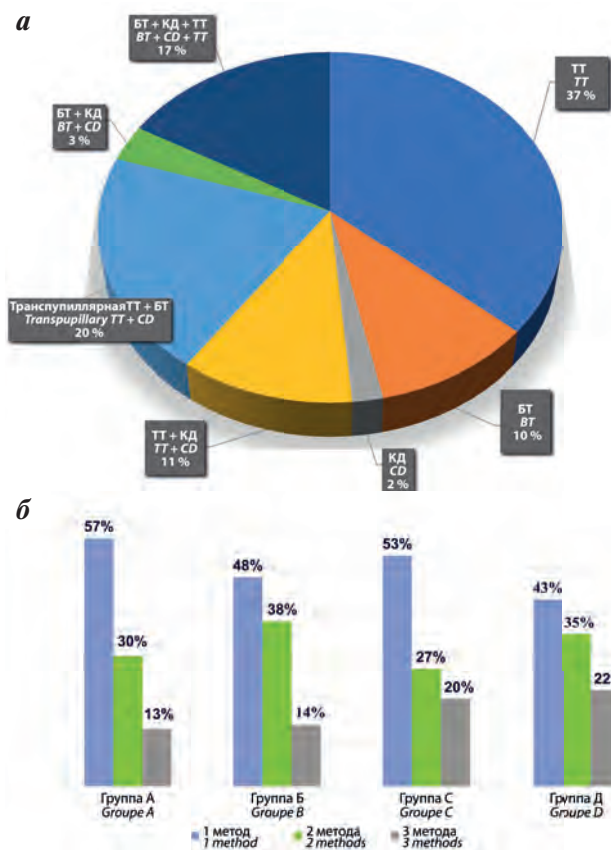


Рис. 4. Количество применяемых методов лечения: а – в целом; б – в зависимости от стадии опухоли

Fig. 4. Number of treatment modalities: a – overall; б – depending on the tumor stage

Компонентность локального лечения различалась в зависимости от стадии: при лечении РБ группы А 1 метод использовался в 57 % случаев, 2 – в 30 %, 3 – в 13 %; при лечении РБ группы В: 1 метод – в 48 % наблюдений, 2 – в 38 %, 3 – в 14 %; при лечении РБ группы С: 1 метод – в 53 % случаев, 2 – в 27 %, 3 – в 20 %; при лечении РБ группы D: 1 метод – в 43 %, 2 – в 35 %, 3 – в 22 % (рис. 4б). Несмотря на имеющиеся различия, они не были статистически значимыми ($p = 0,3$, рассчитан по критерию χ^2).

Сроки регрессии опухоли

Средний срок регрессии после локального лечения в целом составил $13,5 \pm 14$ мес (от 2 до 118 мес). Что же касается сроков регрессии опухоли при лечении на разных стадиях РБ, то в глазах с РБ группы А он составил $12 \pm 12,8$ мес (от 2 до 56 мес), с РБ группы В – $12,7 \pm 15,5$ мес (от 2 до 118 мес), с РБ группы С – $12,8 \pm 11,2$ мес (от 2 до 50 мес), с РБ группы D – 15 ± 14 мес (от 2 до 118 мес). При этом необходимо отметить, что средние сроки регрессии при сравнительном анализе как между ранними (А и В) и поздними (С и D) стадиями ($p = 0,33$, рассчитан по непараметрическому критерию Манна–Уитни), так и при сравнении между собой не имели статистически достоверных различий ($p = 0,3$, рассчитан по критерию Краскела–Уоллиса).

Выживаемость пациентов

Из 274 пациентов, которые вошли в данное исследование, 270 (99 %) живы, 4 умерли (3 больных – с трилатеральной РБ с прогрессией по центральной нервной системе, 1 пациент – с вторичной радиоиндуцированной опухолью после дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) – эстезионейробластомой). Трех- и 5-летняя ОВ, рассчитанные методом Каплана–Майера, составили 98 % (рис. 5), 3- и 5-летняя БРВ – 95,5 % (рис. 6). Важно отметить, что при оценке ОВ методом Каплана–Майера достоверных различий в выживаемости при лечении пациентов с различными стадиями выявлено не было: 3- и 5-летняя ОВ составили 98 % у пациентов с РБ группы А, 97 % – с РБ группы В, 100 % – с РБ группы С, 96,5 % – с РБ группы D ($p = 0,74$).

Аналогичным образом было показано, что достоверных различий в уровне БРВ на разных стадиях не отмечалось: 3- и 5-летняя БРВ у пациентов с РБ группы А составили 98 %, с РБ группы В – 96 % и 95 % соответственно, с РБ группы С – 98 %, с РБ группы D – 93,5 % ($p = 0,3$, рассчитан методом Каплана–Майера).

Обсуждение

Лечение РБ на сегодняшний день имеет органосохраняющую направленность и включает в себя применение ХТ, локальных офтальмологических методов и в ряде случаев, лучевой терапии. Современный уровень развития ХТ позволил добиться высоких показателей ОВ в развитых странах, которые составляют от 95 до 99 % [18]. Вместе с тем вопрос сохранения глаза, в особенности при развитых стадиях опухолевого процесса, является весьма сложным и актуальным и зачастую требует применения локальных офтальмологических методов лечения. Так, по данным J.N. Francis et al., потребность в локальных методах составляет 54 % [19], что подтверждает их незаменимую роль в структуре органосохраняющего лечения РБ.

Важно подчеркнуть, что количество публикаций в отечественной и зарубежной литературе, посвященных вопросу локального лечения РБ, невелико, при этом большая часть публикаций посвящена либо

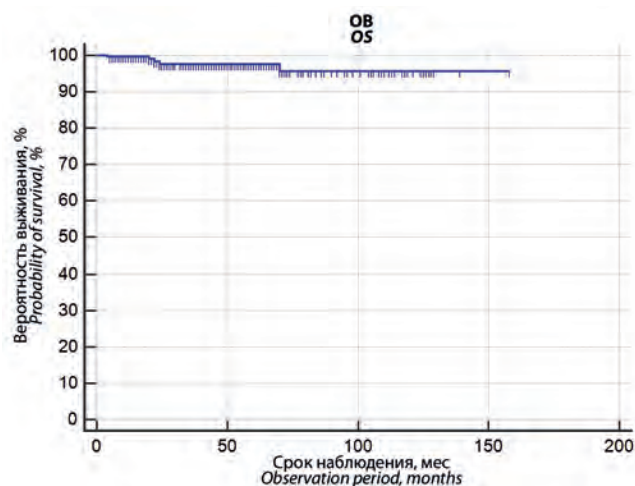


Рис. 5. Кривая ОВ пациентов

Fig. 5. Patient OS curve

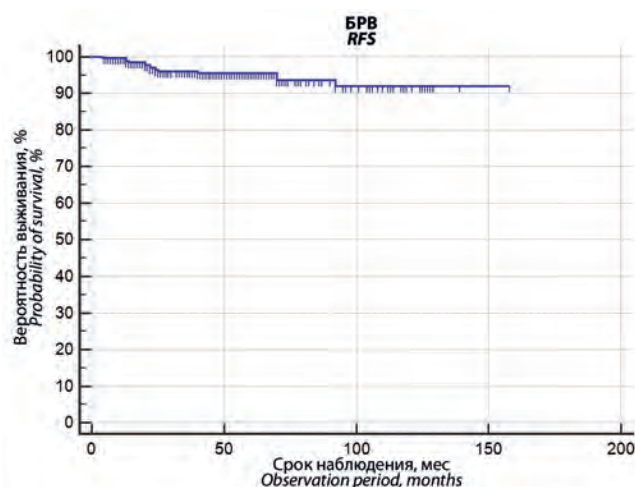


Рис. 6. Кривая БРВ пациентов

Fig. 6. Patient RFS curve

оценке эффективности каждого локального метода в отдельности, либо оценке локального лечения на фоне или после проводимой ХТ [4–13]. Кроме того, сравнительный анализ эффективности локального лечения в зависимости от стадии опухолевого процесса ранее не проводился. Опубликованные в зарубежной литературе работы посвящены либо оценке выживаемости в зависимости от гистологической стадии опухоли после энуклеации, либо анализу сохранности глаз и выживаемости после органосохраняющего лечения, причем большая часть данных публикаций опубликована в эру системной ХТ и/или ДЛТ [5, 20–23].

Целью нашего исследования было провести оценку эффективности терапии, а также локальной и системной безопасности локальных офтальмологических методов лечения РБ на разных стадиях опухолевого процесса согласно международной классификации по группам (ABC) и классификации TNM [14, 15]. Чтобы всесторонне оценить результаты локального лечения нами были проанализированы локальный контроль

над опухолью, процент осложнений, сохранность глаз, компонентность лечения, сроки регрессии опухоли, ОВ и БРВ, которые оценивались как в целом, так и в аспекте сравнительного анализа на разных стадиях опухолевого процесса.

В результате проведения локального лечения нами были отмечены высокие показатели локального контроля (93 %), однако стадия опухоли достоверно оказывала влияние на эффективность локального лечения. При этом процент локального контроля достоверно снижался по мере более развитой стадии с наименьшим уровнем локального контроля на глазах с РБ группы D, составившим 85 %. Процент осложнений локального лечения также достоверно различался на глазах с различной стадией опухолевого процесса с увеличением частоты осложнений на глазах с более развитой стадией. Наибольший процент осложнений на глазах с РБ группы D, связь осложнений с БТ и количеством применяемых методов являются ожидаемым и закономерным явлением.

В результате проведения локального лечения нам также удалось добиться высокого показателя сохранности глаз (93 %) с 3- и 5-летним уровнем, равным 92 % и 91,5 % соответственно, что превосходит данные зарубежной литературы, однако важно отметить, что данное исследование посвящено результатам именно локального офтальмологического лечения и не учитывает данные пациентов, у которых применялась только ХТ [5, 23]. Что же касается сохранности глаз на разных стадиях, при лечении глаз с РБ групп А, В и С отмечался весьма высокий процент сохраненных глаз (96–100 %), в то время как при РБ группы D он был существенно и достоверно ниже (82 %), что свидетельствует о том, что, несмотря на все успехи в развитии лечения РБ, терапия пациентов с РБ группы D по-прежнему является трудной задачей, сопряжена с большим процентом осложнений и более низким показателем локального контроля, что подтверждает ранее опубликованные данные [24]. Подобный анализ ранее проводился С.Л. Shields et al., по результатам которого авторы свидетельствуют о более высоком уровне сохранности глаз на стадиях I–IV по классификации Reese–Ellsworth (85 %) по сравнению с РБ стадии V, при лечении которой этот показатель составил 47 % [5]. В нашем исследовании мы не включали пациентов с РБ группы E в сравнительный анализ, учитывая их малое число, а также необходимость индивидуального подхода в каждом конкретном случае при решении вопроса о сохранении глаза, однако больший процент энуклеаций у пациентов с РБ группы D свидетельствует о том, что исходная стадия опухоли по-прежнему остается значимым фактором, влияющим на успех лечения.

В нашем исследовании мы не получили достоверных различий в зависимости от стадии опухоли при оценке таких показателей, как сроки регрессии, компонентность лечения, ОВ и БРВ. Их отсутствие

в выживаемости пациентов объясняется современным уровнем развития ХТ, а также успехами в развитии локальных методов лечения. Полученные результаты сравнения количества методов лечения, необходимых для достижения регрессии опухоли при той или иной стадии, можно объяснить возможностью развития мультифокального поражения, в том числе и на периферии глазного дна, при любой стадии опухолевого процесса, что зачастую требует многократного применения нескольких локальных методов, что и объясняет отсутствие значимых различий как в сроках регрессии, так и в компонентности лечения на разных стадиях заболевания. При этом в нашем исследовании впервые проведена оценка сроков регрессии опухоли как для локального лечения в целом, так и в зависимости от стадии. Ранее в зарубежной литературе проводилась только оценка лечения в зависимости от типов регрессии опухоли, но не в зависимости от сроков регрессии [25].

Таким образом, наше исследование показало результаты, свидетельствующие о том, что стадия опухолевого процесса достоверно оказывает влияние

на уровень локального контроля ($p = 0,0012$), процент осложнений ($p = 0,001$) и уровень сохранности глаз ($p < 0,0001$) и не оказывает влияния на сроки регрессии опухоли ($p = 0,3$), компонентность лечения ($p = 0,3$) и показатели ОВ ($p = 0,74$) и БРВ ($p = 0,3$), что необходимо учитывать в офтальмоонкологической практике при лечении детей с РБ.

Заключение

Локальные офтальмологические методы показали высокую эффективность в терапии РБ, тем самым доказав, что их применение является необходимой и эффективной составляющей в системе органосохраняющего лечения заболевания и нередко — единственной возможностью сохранить глаз. Исходная стадия РБ имеет большое значение в прогнозировании не только эффективности, но также и локальной безопасности применения локального офтальмологического лечения. Терапия пациентов с РБ группы D по-прежнему остается трудной задачей как в аспекте достижения локального контроля, так и сохранения глаза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chantada G.L., Fandino A.C., Raslawski E.C., Manzitti J., de Dávila M.T., Casak S.J., Scopinaro M.J., Schwartzman E. Experience with chemoreduction and focal therapy for intraocular retinoblastoma in a developing country. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(5):455–60. doi: 10.1002/pbc.20259.
- Sohajda Z., Damjanovich J., Ba E., Kiss C. Combined local treatment and chemotherapy in the management of bilateral retinoblastomas in Hungary. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;28(6):399–401. doi: 10.1097/00043426-200606000-00016.
- Поляков В.Г. Клинические рекомендации «Интраокулярная ретинобластома». Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2017. [Polyakov V.G. Clinical Recommendations “Intraocular retinoblastoma”. Ministry of Health of the Russian Federation, 2017. (In Russ.)].
- Яровой А.А., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г., Булгакова Е.С., Криво-вяз О.С., Горовцова О.В. Результаты локального лечения ретинобластомы при недостаточной эффективности полихимиотерапии. *Офтальмохирургия*. 2014;(1):79–84. [Yarovoy A.A., Ushakova T.L., Polyakov V.G., Bulgakova E.S., Krivoviyaz O.S., Gorovtsova O.V. Results of local treatment of retinoblastoma after polychemotherapy. *Oftal'mokhirurgiya = Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2014;(1):79–84. (In Russ.)].
- Shields C.L., Honavar S.G., Meadows A.T., Shields J.A., Demirci H., Singh A., Friedman D.L., Naduvilath T.J. Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(5):657–64. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01348-x.
- Desjardins L., Chefchaoui M.C., Lumbroso L., Levy C., Asselain B., Bours D., Vedrenne J., Zucker J.M., Doz F. Functional results after treatment of retinoblastoma. *J AAPOS*. 2002;6(2):108–11. doi: 10.1067/mpa.2002.121451.
- Shields C.L., Santos M.C.M., Diniz W., Gündüz K., Mercado G., Cater J.R., Shields J.A. Thermotherapy for Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(7):885–93. doi: 10.1001/archophth.117.7.885.
- Яровой А.А., Володин Д.П., Яровая В.А., Ушакова Т.Л., Котова Е.С., Чочаева А.М., Поляков В.Г. Лазерная транспупиллярная термотерапия ретинобластомы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2021;8(3):43–9. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-3-43-49. [Yarovoy A.A., Volodin D.P., Yarovaya V.A., Ushakova T.L., Kotova E.S., Chochaeva A.M., Polyakov V.G. Transpupillary laser thermotherapy of retinoblastoma. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2021;8(3):43–9. (In Russ.)].
- Яровой А.А., Володин Д.П., Яровая В.А., Ушакова Т.Л., Котова Е.С., Чочаева А.М. Криодеструкция ретинобластомы: 13-летний опыт применения. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2022;9(3):48–55. doi: 10.21682/2311-1267-2022-9-3-48-55. [Yarovoy A.A., Volodin D.P., Yarovaya V.A., Ushakova T.L., Kotova E.S., Chochaeva A.M. Cryotherapy of retinoblastoma: 13-years' experience. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2022;9(3):48–55. (In Russ.)].
- Яровой А.А., Яровая В.А., Котова Е.С., Ушакова Т.Л., Голанов А.В., Чочаева А.М., Володин Д.П., Поляков В.Г. Брахитерапия ретинобластомы: результаты 13 лет применения. *Злокачественные опухоли*. 2021;11(2):5–12. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-2-5-12. [Yarovoy A.A., Yarovaya V.A., Kotova E.S., Ushakova T.L., Golanov A.V., Chochaeva A.M., Volodin D.P., Polyakov V.G. Brachytherapy of retinoblastoma: 13-years' experience. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors*. 2021;11(2):5–12. (In Russ.)].
- Shields J.A., Shields C.L., De Potter P. Cryotherapy for retinoblastoma. *Int Ophthalmol Clin*. 1993;33(3):101–5. doi: 10.1097/00004397-199303330-00015.
- Shields C.L., Shields J.A., De Potter P., Minelli S., Hernandez C., Brady L.W., Cater J.R. Plaque radiotherapy in the management of retinoblastoma: use as a primary and secondary treatment. *Ophthalmology*. 1993;100(2):216–24. doi: 10.1016/s0161-6420(93)31667-2.
- Abouzeid H., Moeckli R., Gaillard M.C., Beck-Popovic M., Pica A., Zografos L., Balmer A., Pampallona S., Munier F.L. (106)Ruthenium brachytherapy for retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(3):821–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.004.
- TNM8: The updated TNM classification for retinoblastoma. *Community Eye Health*. 2018;31(101):34. PMID: 29915471.
- Shields C.L., Mashayekhi A., Au A.K., Czyz C., Leahey A., Meadows A.T., Shields J.A. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2276–80. doi: 10.1016/j.opht.2006.06.018.
- Яровой А.А., Володин Д.П., Логинов Р.А. Первый опыт транс-склеральной лазерной термотерапии ретинобластомы. *Офтальмохирургия*. 2023;(1):18–24. doi: 10.25276/0235-4160-2023-1-18-24. [Yarovoy A.A., Volodin D.P., Loginov R.A. First experience of transscleral thermotherapy of retinoblastoma. *Oftal'mokhirurgiya = Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2023;(1):18–24. (In Russ.)].
- Котова Е.С., Яровой А.А., Голанов А.В., Ушакова Т.Л., Яровая В.А. Многопольная брахитерапия мультифокальной ретинобластомы. *Вопросы онкологии*. 2022;68(4):481–8. doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-4-481-488. [Kotova E.S., Yarovoy A.A., Golanov A.V., Ushakova T.L., Yarovaya V.A. Multi-field brachytherapy of multifocal retinoblastoma. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology*. 2022;68(4):481–8. (In Russ.)].
- Fabian I.D., Abdallah E., Abdullahi S.U., Abdulqader R.A., Boubacar S.A., Ademola-Popoola D.S., Adio A., Afshar A.R., Aggarwal P., Aghaji A.E., Ahmad A. Global retinoblastoma presentation and analysis by national income level. *JAMA Oncol*. 2020;6(5):685–95. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6716.
- Francis J.H., Levin A.M., Zabor E.C., Gobin Y.P., Abramson D.H. Ten-year experience with ophthalmic artery chemosurgery: ocular and recurrence-free survival. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197081. doi: 10.1371/journal.pone.0197081.
- Schwartzman E., Chantada G., Fandiño A., De Dávila M.T., Raslawski E., Manzitti J. Results of a stage-based protocol for the treatment of retinoblastoma. *J Clin Oncol*. 1996;14(5):1532–6. doi: 10.1200/JCO.1996.14.5.1532.
- Howarth C., Meyer D., Hustu H.O., Johnson W.W., Shanks E., Pratt C. Stage-related combined modality treatment of retinoblastoma. Results of a prospective study. *Cancer*. 1980;45(5):851–8. doi: 10.1002/1097-0142(19800301)45:5<851::AID-CNCR2820450505>3.0.CO;2-P.
- Yousef Y., Mahameed I., Mehryar M., Barham R., Nazzal R.M. External Beam radiation therapy for retinoblastoma resistant to Chemotherapy and Focal treatment: outcome and predictive Factors. *J Clin Exp Oncol*. 2015;4(2):2–6. doi: 10.4172/2324-9110.1000140.
- Naseripour M., Nazari H., Bakhtiari P., Modarreszadeh M., Vosough P., Ansari M.R., Ahadian A. Outcomes and Prognosis of Treatment for Retinoblastoma with Primary Chemotherapy and Focal Treatment. *J Ophthalmol*. 2008;14(1):3–9. PMID: 165142.
- Scelfo C., Francis J.H., Khetan V., Jenkins T., Marr B., Abramson D.H., Shields C.L., Pe'er J., Munier F., Berry J., Harbour J.W. An international survey of classification and treatment choices for group D retinoblastoma. *Int J Ophthalmol*. 2017;10(6):961. doi: 10.18240/ijo.2017.06.20.
- Shields C.L., Palamar M., Sharma P., Ramasubramanian A., Leahey A., Meadows A.T., Shields J.A. Retinoblastoma regression patterns following chemoreduction and adjuvant therapy in 557 tumors. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(3):282–90. doi: 10.1001/archophth.2008.626.