

## Современный взгляд на феномен трилатеральной ретинобластомы с позиций офтальмоонкологии и нейроонкологии. Часть I.

### Обзор литературы

А.С. Левашов<sup>1,2</sup>, Ю.А. Серов<sup>1</sup>, Т.Л. Ушакова<sup>1,3</sup>, Е.Е. Зеленова<sup>1</sup>, О.В. Горовцова<sup>1</sup>, О.В. Югай<sup>1</sup>, В.Г. Поляков<sup>1,3</sup>, М.В. Рыжова<sup>2</sup>, А.М. Строганова<sup>1</sup>, Е.А. Алексеева<sup>4</sup>, В.В. Мусатова<sup>4</sup>, С.К. Горельшев<sup>2</sup>, Ш.У. Кадыров<sup>2</sup>, М.В. Григорьева<sup>2</sup>, А.И. Шершакова<sup>2</sup>, Е.В. Михайлова<sup>1</sup>, А.Л. Кашанина<sup>1</sup>, В.А. Григоренко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>2</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

<sup>4</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, 1

**Контактные данные:** Андрей Сергеевич Левашов [andreyslevashov@mail.ru](mailto:andreyslevashov@mail.ru)

Феномен трилатеральной ретинобластомы (ТРБ) представляет собой сочетание билатеральной ретинобластомы (РБ) (в большинстве случаев) и пинеобластомы (ПБ) молекулярной группы А.

Изучение данного феномена продолжается более 30 лет, носит междисциплинарный характер и включает 2 концептуальные точки зрения с позиций офтальмоонкологии и нейроонкологии.

Частота выявления данного феномена варьирует от 0,75 до 2 % во всей исследовательской группе и от 2,1 до 3,5 % в структуре билатеральных форм. Внутриглазное поражение в 91,5 % клинических наблюдений было представлено билатеральным вариантом. Интракраниальное расположение опухолевого очага в проекции пинеальной зоны выявлено в 73,3 % случаев, супраселлярной локализации – в 20 %. Соотношение синхронных и метахронных вариантов течения заболевания носит гетерогенный разнонаправленный характер и варьирует от 1,3:1 (по данным крупных ретроспективных и проспективных исследований Y. Zhang, X. Fang, T. Gui, S. Qureshi et al.) до 1:2,1–1:4 (по данным метааналитических работ M.C. DeJong, R. Yamataka et al.). Все случаи ТРБ были выявлены в возрасте до 60 месяцев, синхронный вариант – в возрасте до 36 месяцев в большинстве клинических наблюдений.

Изучение морфологических и молекулярно-биологических характеристик опухолевого субстрата у детей с ТРБ в настоящее время носит разобщенный характер в отношении внутриглазного и интракраниального сегментов данного феномена, РБ и ПБ соответственно. При этом наиболее значимыми характеристиками являются определение герминальной мутации в гене RB1 в образцах крови, оценка экспрессии белков RB1, TFF1, варианта мутационного события в гене RB1, наличия амплификации гена N-MYC, увеличения количества копий 1q, потери 16q в опухолевом субстрате внутриглазной и/или пинеальной/супраселлярной локализации.

В лечении детей с феноменом ТРБ применяются как комплексные протоколы, так и индивидуальные программы терапии. Оптимальная терапевтическая стратегия неизвестна.

**Ключевые слова:** дети, трилатеральная ретинобластома, эпидемиология, клиническая картина, молекулярная биология, диагностика

**Для цитирования:** Левашов А.С., Серов Ю.А., Ушакова Т.Л., Зеленова Е.Е., Горовцова О.В., Югай О.В., Поляков В.Г., Рыжова М.В., Строганова А.М., Алексеева Е.А., Мусатова В.В., Горельшев С.К., Кадыров Ш.У., Григорьева М.В., Шершакова А.И., Михайлова Е.В., Кашанина А.Л., Григоренко В.А. Современный взгляд на феномен трилатеральной ретинобластомы с позиций офтальмоонкологии и нейроонкологии (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(3):46–59.

#### Информация об авторах

А.С. Левашов: к.м.н., старший научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, старший научный сотрудник 1-го детского нейрохирургического отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: [andreyslevashov@mail.ru](mailto:andreyslevashov@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-5081-3964>, SPIN-код: 5036-5214

Ю.А. Серов: врач-офтальмолог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [serov010@gmail.com](mailto:serov010@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-0634-3314>, SPIN-код: 4898-4680

Т.Л. Ушакова: д.м.н., ведущий научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: [ushtat07@mail.ru](mailto:ushtat07@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9619-2136>, SPIN-код: 2065-8779

Е.Е. Зеленова: врач-генетик поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [zelenovayeye@gmail.com](mailto:zelenovayeye@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-2197-8863>, SPIN-код: 6823-6353

О.В. Горовцова: врач-офтальмолог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [o25091977@mail.ru](mailto:o25091977@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-5402-062X>, SPIN-код: 1606-1039

О.В. Югай: врач-офтальмолог поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [yuga1983@mail.ru](mailto:yuga1983@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-4601-4726>, SPIN-код: 1038-6756

В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора и заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

М.В. Рыжова: д.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: mrizhova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>, SPIN-код: 2388-5809

А.М. Строганова: к.м.н., заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей Консультативно-диагностического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: stroganova\_am@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>, SPIN-код: 5295-3338

Е.А. Алексеева: к.б.н., научный сотрудник лаборатории эпигенетики, врач-лабораторный генетик лаборатории молекулярно-генетической диагностики-2 МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, e-mail: ekater.alekseeva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6337-7719>, SPIN-код: 2720-7798

В.В. Мусатова (Руденко): к.б.н., заведующая лабораторией, врач-лабораторный генетик лаборатории молекулярно-генетической диагностики-2 МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, e-mail: shkarupo@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4313-2877>, SPIN-код: 4777-1455

С.К. Горельшев: д.м.н., профессор, заведующий 1-м детским нейрохирургическим отделением НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: sgorel@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0984-2039>, SPIN-код: 6686-3132

Ш.У. Кадиров: д.м.н., врач-нейрохирург 1-го детского нейрохирургического отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: skadirov@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5879-1333>

М.В. Григорьева: врач-детский онколог 1-го детского нейрохирургического отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: mmmarinavlati@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8484-9284>

А.И. Шершакова: врач-детский онколог 1-го детского нейрохирургического отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: alexandrafabrisenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0528-3228>

Е.В. Михайлова: к.м.н., заведующая детским отделением рентгенодиагностики Консультативно-диагностического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: elena\_1357@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-код: 2880-1263

А.Л. Кашанина: врач-рентгенолог детского отделения рентгенодиагностики Консультативно-диагностического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: a.kashanina@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0004-4870-4012>

В.А. Григоренко: врач-радиотерапевт, заведующий радиотерапевтическим отделением НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: oncogrigorenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2391-4142>, SPIN-код: 4263-1844

#### Вклад авторов

А.С. Левашов, Ю.А. Серов: выбор научной тематики публикации, разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме, ведение пациентов на различных этапах программного лечения

Т.Л. Ушакова, В.Г. Поляков: рецензия дизайна статьи, ведение пациентов на различных этапах программного лечения, оценка катанестических данных пациентов

Е.Е. Зеленова: рецензия дизайна статьи, акцентируя внимание на генетических характеристиках групп пациентов и опухолевого материала

О.В. Горовцова, О.В. Югай, Т.Л. Ушакова: проведение комплексного офтальмологического осмотра, выполнение оперативного этапа и локальных методов лечения, предоставление катанестических данных пациентов

М.В. Рыжова, А.М. Строганова, Е.А. Алексеева, В.В. Мусатова: проведение гистологического, иммуногистохимического и комплексного молекулярно-биологического исследований, предоставление катанестических данных пациентов

С.К. Горельшев, Ш.У. Кадиров: выполнение оперативного этапа лечения, предоставление катанестических данных пациентов

М.В. Григорьева, А.И. Шершакова: ведение пациентов после оперативного этапа лечения с определением последующей маршрутизации, предоставление катанестических данных пациентов

Е.В. Михайлова, А.Л. Кашанина: оценка визуализационных методов исследования

В.А. Григоренко: проведение этапа лучевой терапии, предоставление катанестических данных пациентов

## A modern view of the phenomenon of trilateral retinoblastoma from the positions of ophthalmic oncology and neurooncology. Part I. Literature review

**A.S. Levashov<sup>1,2</sup>, Yu.A. Serov<sup>1</sup>, T.L. Ushakova<sup>1,3</sup>, E.E. Zelenova<sup>1</sup>, O.V. Gorovtsova<sup>1</sup>, O.V. Yugay<sup>1</sup>, V.G. Polyakov<sup>1,3</sup>, M.V. Ryzhova<sup>2</sup>, A.M. Stroganova<sup>1</sup>, E.A. Alekseeva<sup>4</sup>, V.V. Musatova<sup>4</sup>, S.K. Gorelyshev<sup>2</sup>, Sh.U. Kadyrov<sup>2</sup>, M.V. Grigoryeva<sup>2</sup>, A.I. Shershakova<sup>2</sup>, E.V. Mikhailova<sup>1</sup>, A.L. Kashanina<sup>1</sup>, V.A. Grigorenko<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; <sup>2</sup>N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4<sup>th</sup> Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia; <sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <sup>4</sup>N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Ministry of Health of Russia; 1 Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

Trilateral retinoblastoma (TRb) phenomenon is a combination of bilateral retinoblastoma (Rb) (in most cases) and molecular group A pineoblastoma (Pb).

The study of this phenomenon has been going on for more than 30 years, is interdisciplinary in nature and includes two conceptual points of view from the positions of ophthalmic oncology and neurooncology.

The frequency of this phenomenon detection varies from 0.75 to 2 % in the entire research group and from 2.1 to 3.5 % in the structure of bilateral forms. Intraocular lesions were presented by a bilateral variant in 91.5 % of clinical cases. Intracranial tumor in the pineal gland projection was detected in 73.3 % of cases, suprasellar localization – in 20 %. The ratio of synchronous and metachronous disease variants is heterogeneous and multidirectional and varies from 1,3:1 (according to large retrospective and prospective studies of Y. Zhang, X. Fang, T. Gui, S. Qureshi et al.) to 1:2, 1–1:4 (according to meta-analysis of M.C. DeJong, R. Yamanaka et al.). All TRb cases were detected before the age of 60 months; the synchronous variant was detected before the age of 36 months in most clinical cases.

Morphological and molecular biological study of the tumor substrate in children with TRb is currently disjointed in relation to the intraocular and intracranial segments of this phenomenon, Rb and Pb respectively.

The most significant characteristics presented by determination of the germline RB1 gene mutation in blood samples, assessment of RB1, TFF1 proteins expression, a variant of the mutational event in the RB1 gene, the presence of N-MYC gene amplification, 1q gain, 16q loss in the tumor substrate of intraocular and/or pineal/suprasellar localization.

*In the treatment of children with the TRb phenomenon, both complex protocols and individual therapy programs are used. The optimal therapeutic strategy is unknown.*

**Key words:** children, trilateral retinoblastoma, epidemiology, clinical data, molecular biology, diagnosis

**For citation:** Levashov A.S., Serov Yu.A., Ushakova T.L., Zelenova E.E., Gorovtsova O.V., Yugay O.V., Polyakov V.G., Ryzhova M.V., Stroganova A.M., Alekseeva E.A., Musatova V.V., Gorelyshev S.K., Kadyrov Sh.U., Grigoryeva M.V., Shershakova A.I., Mikhailova E.V., Kashanina A.L., Grigorenko V.A. A modern view of the phenomenon of trilateral retinoblastoma from the positions of ophthalmic oncology and neurooncology. Part I. Literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(3):46–59.

**Information about the authors**

*A.S. Levashov: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Children's Oncology Department of Surgical Treatment Methods with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Senior Researcher of the 1<sup>st</sup> Children Neurosurgical Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: andreyslevashov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5081-3964>, SPIN-code: 5036-5214*

*Yu.A. Serov: Ophthalmologist of the Children's Oncology Department of Surgical Treatment Methods with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: serov010@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0634-3314>, SPIN-code: 4898-4680*

*T.L. Ushakova: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Children's Oncology Department of Surgical Treatment Methods with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor at the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: ushtat07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9619-2136>, SPIN-code: 2065-8779*

*E.E. Zelenova: Geneticist Polyclinic Department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: zelenovayeye@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2197-8863>, SPIN-code: 6823-6353*

*O.V. Gorovtsova: Ophthalmologist of the Children's Oncology Department of Surgical Treatment Methods with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: o25091977@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5402-062X>, SPIN-code: 1606-1039*

*O.V. Yugay: Ophthalmologist Polyclinic Department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yuga.1983@mail.ru; SPIN-code: 1038-6756*

*V.G. Polyakov: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Advisor to the Director and Head of the Children's Oncology Department of Surgical Treatment Methods with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Pediatric Oncology Department named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-code: 8606-3120*

*M.V. Ryzhova: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Pathology Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: mrzhova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>, SPIN-code: 2388-5809*

*A.M. Stroganova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics, Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors, Consultative and Diagnostic Center at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: stroganova\_am@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>, SPIN-code: 5295-3338*

*E.A. Alekseeva: Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher Laboratory of Epigenetics, Laboratory Geneticist Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics-2 at Research Centre for Medical Genetics named after Academician N.P. Bochkov, e-mail: ekater.alekseeva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6337-7719>, SPIN-code: 2720-7798*

*V.V. Musatova: Cand. of Sci. (Biol.), Laboratory Geneticist, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics-2 at Research Centre for Medical Genetics named after Academician N.P. Bochkov, e-mail: shkarupo@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4313-2877>, SPIN-code: 4777-1455*

*S.K. Gorelyshev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the 1<sup>st</sup> Children Neurosurgical Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: sgorel@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0984-2039>, SPIN-code: 6686-3132*

*Sh.U. Kadyrov: Dr. of Sci. (Med.), Neurosurgeon of the 1<sup>st</sup> Children Neurosurgical Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: skadirov@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5879-1333>*

*M.V. Grigoryeva: Pediatric Oncologist of the 1<sup>st</sup> Children Neurosurgical Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: mmmarinavladi@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8484-9284>*

*A.I. Shershakova: Pediatric Oncologist of the 1<sup>st</sup> Children Neurosurgical Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexandrafabrisenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0528-3228>*

*E.V. Mikhailova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Radiology Department of Consultative and Diagnostic Center at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elena\_1357@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-code: 2880-1263*

*A.L. Kashanina: Radiologist of the Pediatric Radiology Department of Consultative and Diagnostic Center at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: a.kashanina@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0004-4870-4012>*

*V.A. Grigorenko: Radiotherapist, Head of the Radiotherapy Department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: oncogrigorenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2391-4142>*

**Authors' contribution**

*A.S. Levashov, Yu.A. Serov: choosing a scientific topic for publication, article design development, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of article, composing a resume, management of patients at various steps of program treatment*

*T.L. Ushakova, V.G. Polyakov: article design assessment, management of patients at various steps of program treatment, assessment of patient follow-up data*

*E.E. Zelenova: article design assessment, focusing on the genetic characteristics of patient groups and tumor samples*

*O.V. Gorovtsova, O.V. Yugay, T.L. Ushakova: conducting a comprehensive ophthalmological examination, implementation of the surgical stage of treatment and local treatment methods, providing follow-up data of patients*

*M.V. Ryzhova, A.M. Stroganova, E.A. Alekseeva, V.V. Musatova: histology, immunohistochemistry and complex molecular-biological examination, providing follow-up data of patients*

*S.K. Gorelyshev, Sh.U. Kadyrov: implementation of the surgical stage of treatment, providing follow-up data of patients*

*M.V. Grigoryeva, A.I. Shershakova: monitoring of patients in the postoperative period and further routing, providing follow-up data of patients*

*E.V. Mikhailova, A.L. Kashanina: evaluation of imaging data, providing follow-up data of patients*

*V.A. Grigorenko: conducting a stage of radiation therapy, providing follow-up data of patients*

**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.

Феномен трилатеральной ретинобластомы (ТРБ), представляющий собой сочетание двусторонней (билатеральной) ретинобластомы (РБ) и пинеобластомы (ПБ), впервые описан J.L. Vader et al. в 1980 г. При этом было установлено, что интракраниальный сегмент опухолевого поражения располагался в проекции шишковидной железы в 9 из 10 случаев, а также отмечена возможность как синхронного, так и метахронного варианта течения заболевания, с преобладанием последнего – в 9 из 10 наблюдений [1].

Изучение феномена ТРБ продолжается более 30 лет, носит междисциплинарный характер и включает 2 концептуальные точки зрения с позиций офтальмоонкологии и нейроонкологии. При этом наиболее значимые открытия в понимании представлений о многогранности заболевания были опубликованы в последний 5-летний период [2–8].

Анализируя эпидемиологию данного феномена, важно акцентировать внимание на показателях первичной заболеваемости детей с РБ и ПБ, а далее рассмотреть роль ТРБ в структуре указанных нозологических форм.

Наибольший интерес представляют исследования D.A. Siegel и K. Greppin et al. с 17-летним и 18-летним периодами набора пациентов. При этом показатель первичной заболеваемости в возрастной группе до 5 лет у детей с РБ составил 1,27 на 100 000, с ПБ – 0,049 на 100 000, с последующим прогрессивным снижением в обеих группах, но более выраженным в 1-й группе (табл. 1) [9, 10].

**Таблица 1.** Показатели первичной заболеваемости у детей с РБ и ПБ в зависимости от возраста

**Table 1.** Primary morbidity rates in children with Rb and Pb depending on age

Возрастная группа Age group	Нозологическая группа Nosological group	
	группа 1 – пациенты с РБ [9] group 1 – patients with Rb [9]	группа 2 – пациенты с ПБ [10] group 2 – patients with Pb [10]
До 1 года Under 1 year	2,98	Нет данных No data
0–4 года/years	1,27	0,049
5–9 лет/years	0,04	0,037
10–14 лет/years	0,01	
15–19 лет/years	0,0	0,028
Период набора данных Data collection period	2003–2019 годы/ years	2000–2017 годы/ years
Всего пациентов в исследовании Total number of patients in the study	4424	1133

Детальный анализ эпидемиологических особенностей заболевания, клинической характеристики групп пациентов с ТРБ проведен в рамках 3 крупных

исследований – Y. Zhang, X. Fang, T. Gui, S. Qureshi et al. (табл. 2). Полученные результаты наглядно продемонстрировали низкую частоту выявления данного феномена, которая варьировала от 0,75 до 2 % во всей исследовательской группе и от 2,1 до 3,5 % – в структуре билатеральных форм. Кроме того, важно отметить, что внутриглазное поражение в 32 (91,5 %) из 35 клинических наблюдений было представлено билатеральным вариантом. Интракраниальное расположение опухолевого очага (ПБ) в проекции пинеальной зоны выявлено в 22 (73,3 %) из 30 случаев, супраселлярной локализации – в 6 (20 %) из 30. И только у 2 пациентов отмечен комбинированный характер поражения (квадрилатеральный вариант течения заболевания). Наличие лептоменингеальной и/или цереброспинальной диссеминации выявлено в 6 (21,5 %) из 28 случаев. Также важно отметить наличие семейной формы заболевания только у 2 (6,2 %) из 32 пациентов [11–14].

При анализе гендерного распределения пациентов с феноменом ТРБ установлено соотношение мальчиков и девочек 1:1,05. Акцентируя внимание на возрасте, хотелось бы подчеркнуть, что на момент верификации РБ 32,4 % детей были распределены в группу до 6 месяцев, 45,9 % – в группу до 1 года; при выявлении ПБ 10,8 % пациентов – до 6 месяцев, 21,6 % – до 1 года. Максимальный возраст при верификации ТРБ составил 59 месяцев. Период наблюдения за пациентами до подтверждения ПБ при метахронном течении заболевания варьировал от 5,5 до 27 месяцев (см. табл. 2 и 3).

Соотношение пациентов с синхронным и метахронным вариантами составило 1,3:1. (см. табл. 2, 3). В исследованиях Y. Zhang, X. Fang, T. Gui было показано наличие синхронного варианта течения заболевания в 4 (23,5 %) из 17 случаев в возрастной группе до 6 месяцев и в 8 (47 %) из 17 в группе до 1 года. Пациентов с синхронным вариантом течения заболевания в группе старше 3 лет выявлено не было. Также в работах Y. Zhang, X. Fang, T. Gui, S. Qureshi отмечено, что метахронный вариант течения заболевания установлен в 13 (86,7 %) из 15 клинических наблюдений в группе от 1 до 3 лет и только у 2 пациентов в возрасте старше 3 лет [11–14].

При проведении метааналитической работы M.C. DeJong et al. были показаны иные данные, при которых соотношение пациентов с синхронным и метахронным вариантами составило 1:4 (27 с синхронным, 109 с метахронным). При этом 5 (18,5 %) из 27 детей в возрастной группе до 6 месяцев и 12 (44,4 %) из 27 в группе до 1 года были с синхронным вариантом, что сопоставимо в процентном соотношении с результатами выше указанных исследований. В свою очередь, число детей с метахронным вариан-

Таблица 2. Эпидемиологическая и клиническая характеристика групп пациентов с ТРБ

Table 2. Epidemiological and clinical characteristics of patients groups with TRb

Исследование <i>Trial</i>	Capital Medical University, Beijing, China (%) [11, 12]	Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (%) [13]	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, USA (%) [14]
Период проведения <i>Research period</i>	2011–2020 гг.	2012–2019 гг.	2006–2016 гг.
Общее число пациентов <i>Total number of patients</i>	2141	1392	349
Монолатеральный вариант <i>Unilateral variant</i>	1531 (71,5)	Нет данных <i>No data</i>	177 (50,7)
Билатеральный вариант <i>Bilateral variant</i>	609 (28,5)		172 (49,3)
Семейная форма заболевания <i>Family history</i>	34 (1,6)	Нет данных <i>No data</i>	48 (13,7)
Трилатеральный вариант <i>Trilateral variant</i>	16/2141 (0,75)	14/1392 (1,0)	7/349 (2,0)
синхронный <i>synchronous</i>	6 (37,6)	11 (78,5)	3 (42,8)
метахронный <i>metachronous</i>	8 (50,0)	3 (21,5)	4 (57,2)
нет данных <i>no data</i>	2 (12,4)	0	0
ТРБ в структуре билатерального варианта, % <i>TRb percent in the structure of bilateral variant, %</i>	Не менее 2,1 <i>Not less than 2,1</i>	3,5	3,5
Семейная форма заболевания при ТРБ <i>Family history in TRb</i>			
есть <i>yes</i>	1 (6,2)	0	1 (14,4)
нет <i>no</i>	13 (83,4)	14 (100)	3 (42,8)
нет данных <i>no data</i>	2 (12,4)	0	3 (42,8)
Внутриглазное поражение при ТРБ <i>Intraocular lesions in TRb</i>			
билатеральное <i>bilateral</i>	13 (81,4)	13 (92,9)	6 (85,6)
монолатеральное <i>unilateral</i>	1 (6,2)	1 (7,1)	1 (14,4)
нет данных <i>no data</i>	2 (12,4)	0	0
Локализация ТРБ в структурах центральной нервной системы <i>Localization of TRb in CNS</i>			
пинеальная <i>pineal</i>	11 (69,0)	7 (50,0)	4 (57,2)
супраселлярная <i>suprasellar</i>	1 (6,2)	5 (35,8)	0
комбинированный вариант <i>combined variant</i>	0	2 (14,2)	0
нет данных <i>no data</i>	4 (24,8)	0	3 (42,8)
Лептоменингеальная и/или цереброспинальная диссеминация <i>Leptomeningeal and/or cerebrospinal dissemination</i>			
есть <i>yes</i>	4 (24,8)	2 (14,3)	Нет данных <i>No data</i>
нет <i>no</i>	10 (62,8)	12 (85,7)	
нет данных <i>no data</i>	2 (12,4)	0	

**Таблица 3.** Гендерное распределение и возрастные группы пациентов с ТРБ

**Table 3.** Gender distribution and age groups of patients with TRb

Исследование <i>Trial</i>	Capital Medical University, Beijing, China (%) [11, 12]	Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (%) [13]	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, USA (%) [14]
Гендерное распределение <i>Gender distribution</i>			
мальчики <i>male</i>	6 (37,6)	8 (57,2)	3 (42,8)
девочки <i>female</i>	8 (50,0)	6 (42,8)	4 (57,2)
нет данных <i>no data</i>	2 (12,4)	0	0
Возраст манифестации РБ при ТРБ <i>Age of Rb manifestation in TRb</i>			
до 6 месяцев <i>under 6 months</i>	5 (31,4)	4 (28,6)	3 (42,8)
6 месяцев–1 год <i>6 months–1 year</i>	1 (6,2)	4 (28,6)	0
1 год–18 месяцев <i>1 year–18 months</i>	3 (18,6)	3 (21,4)	1 (14,4)
1–3 года <i>1–3 years</i>	8 (50,0)	6 (42,8)	1 (14,4)
старше 3 лет <i>over 3 years old</i>	0	0	0
нет данных <i>no data</i>	2 (12,4)	0	3 (42,8)
Возраст манифестации ПБ при ТРБ <i>Age of Pb manifestation in TRb</i>			
до 6 месяцев <i>under 6 months</i>	0	4 (28,6)	0
6 месяцев–1 год <i>6 months–1 year</i>	1 (6,2)	3 (21,45)	0
1 год–18 месяцев <i>1 year–18 months</i>	5 (31,0)	2 (14,3)	0
1–3 года <i>1–3 years</i>	12 (75,2)	6 (42,8)	4 (57,2)
старше 3 лет <i>over 3 years old</i>	1 (6,2)	1 (7,15)	0
нет данных <i>no data</i>	2 (12,4)	0	3 (42,8)
Синхронный вариант заболевания <i>Synchronous variant of disease</i>	6	11	
Возраст при манифестации ТРБ <i>Age of TRb manifestation</i>			
до 6 месяцев <i>under 6 months</i>	0	4 (36,3)	Нет данных <i>No data</i>
6 месяцев–1 год <i>6 months–1 year</i>	1 (16,7)	3 (27,4) 2 (18,15)	
1 год–18 месяцев <i>1 year–18 months</i>	2 (33,4)		
1–3 года <i>1–3 years</i>	5 (83,3)	4 (36,3)	
старше 3 лет <i>over 3 years old</i>	0	0	
Метахронный вариант заболевания <i>Metachronous variant of disease</i>	8	3	4
Возраст при манифестации ТРБ <i>Age of TRb manifestation</i>			
до 6 месяцев <i>under 6 months</i>	0	0	0
6 месяцев–1 год <i>6 months–1 year</i>	0	0	0
1 год–18 месяцев <i>1 year–18 months</i>	3 (37,5)	0	0
1–3 года <i>1–3 years</i>	7 (87,5)	2 (66,7)	4 (100)
старше 3 лет <i>over 3 years old</i>	1 (12,5)	1 (33,3)	0
Период до выявления ПБ при метахронном течении заболевания, мес <i>Time before detection of Pb in the metachronous disease variant, months</i>	5,5–24	10–26	13–27

том в группе до 6 месяцев составило 65 (59,6 %) из 109, в группе до 1 года – 95 (87,1 %) из 109. Получена значительная разница в выявлении метакронных форм заболевания как в общем числе, так и в возрастных группах [3, 11–14].

Уникальные сведения были представлены в мета-аналитической работе R. Yamanaka et al., в которой соотношение пациентов с синхронным и метакронным вариантами составило 1:2,1 (61 с синхронным, 129 с метакронным). Описаны 6 клинических наблюдений с метакронным течением заболевания и первичной манифестацией ПБ, а не РБ [8].

Количество исследований по изучению феномена ТРБ в структуре заболеваемости детей ПБ крайне ограничено. В исследованиях А.Р.У. Liu, В.К. Li et al. установлено наличие ТРБ в 6 (3,5 %) из 168 клинических наблюдений у детей с различными вариантами ПБ и в 6 (24 %) из 25 случаев ПБ группы А (ПБ – Rb1 молекулярного подтипа). При этом медиана возраста у пациентов с ПБ группы А составила 25 мес (минимальный возраст – 1 месяц, максимальный – 46,8 месяца) [4, 5, 15].

В контексте 2 точек зрения с позиций офтальмоонкологии и нейроонкологии в диагностике феномена ТРБ в настоящее время применяются 2 классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [16, 17]. При этом в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей глаза и орбиты 5-го пересмотра (2023 г.) РБ рассматривается в подгруппе «предзлокачественные и злокачественные опухоли сетчатки» группы «опухоли нейросенсорного сегмента сетчатки» [16].

В соответствии с классификацией ВОЗ опухолей центральной нервной системы (ЦНС) 5-го пересмотра (2021 г.) ПБ входит в группу «опухоли пинеальной области». Также важно отметить, что в рамках данной классификации в 14 разделе «генетические синдромы с предрасположенностью к развитию опухолей ЦНС» впервые было акцентировано внимание на семейной форме заболевания у пациентов с РБ [17, 18].

Особый интерес представляет изучение морфологических и молекулярно-биологических характеристик опухолевого субстрата у детей с ТРБ. Результаты исследований, существующих в настоящее время, носят разобщенный характер в отношении внутриглазного и интракраниального сегментов данного феномена, РБ и ПБ соответственно.

Так, в работе J. Liu et al. (“Institut Curie”, “Sorbonne Universités”, “Institut Pasteur”, “Université de Paris”, Paris, France; “Hospital Sant Joan de Déu”, “Institut de Recerca Sant Joan de Déu”, Barcelona, Spain; “Hospital J.P. Garrahan”, Buenos Aires, Argentina) представлены данные по оценке взаимосвязи клинико-генетических характеристик групп пациентов и молекулярно-биологических особенностей опухоли у детей с РБ после этапа энуклеации. При проведении молекулярно-биологических исследований применялись следующие диагностические методики: иммуно-

гистохимическое исследование, полноэкзомное секвенирование (whole exome sequencing), анализ однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism arrays), исследование профиля метилирования ДНК с использованием технологии Illumina Infinium Human Methylation 450 BeadChip. Установлено наличие 2 молекулярных подтипов опухоли. Первый подтип опухоли выявлен у 38 (40 %) из 96 пациентов (клиническая группа 1), 2-й подтип – у 58 (60 %) из 96 пациентов (клиническая группа 2). Соотношение мальчиков и девочек в 1-й клинической группе составило 21:17, во 2-й – 27:31 ( $p = 0,403$ ). Наличие 1-го подтипа опухоли было установлено у 33 пациентов в возрастной группе до 18 месяцев, у 4 – в возрасте от 18 до 36 месяцев и у 1 – старше 36 месяцев; наличие 2-го подтипа опухоли выявлено у 12 пациентов в возрастной группе до 18 месяцев, у 38 – в возрасте от 18 до 36 месяцев и у 8 – старше 36 месяцев ( $p = 0,02 \times 10^{-7}$ ). В 1-й клинической группе билатеральный вариант течения заболевания верифицирован в 12 (31,5 %) из 38 случаев, во 2-й – только в 4 (6,8 %) из 58 ( $p = 0,0015$ ). Оценка характера распространения опухолевого поражения (эндофитного, экзофитного, смешанного) проведена у 81 (84,3 %) пациента. При этом в 1-й клинической группе эндофитный характер роста опухоли выявлен у 7 (18,5 %) больных, экзофитный – у 19 (50 %), смешанный – у 6 (15,8 %); во 2-й клинической группе эндофитный характер роста опухоли наблюдался у 31 (53,4 %), экзофитный – у 11 (18,9 %), смешанный – у 7 (12 %) пациентов ( $p = 0,0073$ ). Достоверных различий в частоте инвазии опухолью зрительного нерва, хориоидеи и склеры в клинических группах не выявлено ( $p = 0,746$  и  $p = 0,646$  соответственно) [6].

Определение наличия или отсутствия герминальной мутации (герминального патогенного варианта нуклеотидной последовательности) в гене *RB1* выполнено в 81 (84,3 %) случае. В 1-й клинической группе наличие герминальной мутации установлено в 14 (36,8 %) наблюдениях, отсутствие – в 17 (44,7 %); во 2-й клинической группе – в 6 (10,3 %) и 44 (75,8 %) соответственно. У всех пациентов с билатеральным вариантом течения заболевания, которым проведено данное генетическое исследование (13 из 16), установлено наличие герминальной мутации в гене *RB1*. При этом 13 из 16 случаев билатерального опухолевого поражения были выявлены в возрастной группе до 18 месяцев.

В рамках данной работы представлены результаты исследования профиля первого и второго мутационного события в гене *RB1* в опухолевом субстрате. Доминирующим вариантом первого мутационного события и при первом молекулярном подтипе опухоли, и при втором была нонсенс-мутация. В свою очередь, наиболее распространенным вторым мутационным событием является потеря гетерозиготности без изменения числа копий (табл. 4) [6].

**Таблица 4.** Профиль первого и второго мутационного события в гене *RB1* в опухолевом субстрате [6]

**Table 4.** Profile of the first and second mutational events (Hit 1 and Hit 2) of the *RB1* gene in the tumor substrate [6]

Тип мутации <i>Mutation type</i>	Первый молекулярный подтип опухоли <i>The first molecular tumor subtype</i>		Второй молекулярный подтип опухоли <i>The second molecular tumor subtype</i>	
	первое мутационное событие <i>Hit 1</i>	второе мутационное событие <i>Hit 2</i>	первое мутационное событие <i>Hit 1</i>	второе мутационное событие <i>Hit 2</i>
Нонсенс-мутация <i>Nonsense mutation</i>	15/34	4/29	22/47	2/43
Миссенс-мутация <i>Missens mutation</i>	0/34	0/29	1/47	0
Мутация со сдвигом рамки считывания <i>Frameshift mutation</i>	6/34	2/29	9/47	2/43
Протяженные делеции <i>Large deletion</i>	6/34	5/29	6/47	10/43
Мутация сайта сплайсинга <i>Splice site mutation</i>	3/34	1/29	8/47	3/43
Метилирование промотера <i>Promoter methylation</i>	1/34	1/29	1/47	2/43
Потеря гетерозиготности без изменения числа копий <i>Copy-neutral loss of heterozygosity</i>	0	16/29	0	24/43

В случаях наследственных форм (с герминальным характером поражения) преобладающими вариантами первого мутационного события были нонсенс-мутация (в 8 из 20 опухолевых образцов) и мутация со сдвигом рамки считывания (в 6 из 20 опухолевых образцов), второго мутационного события – потеря гетерозиготности без изменения числа копий (в 11 из 20 опухолевых образцов), независимо от молекулярного подтипа опухоли.

В случаях с билатеральным течением заболевания первое мутационное событие было представлено нонсенс-мутацией в 6 из 16 опухолевых образцов, мутацией сайта сплайсинга – в 4 из 16, мутацией со сдвигом рамки считывания – в 3 из 16, второе мутационное событие сопровождалось потерей гетерозиготности без изменения числа копий в 10 из 16 опухолевых образцов [6].

Среди других генетических изменений наибольший интерес вызывают наличие в опухолевых клетках амплификации гена *N-MYC*, увеличение количества копий 1q (1q gain), потеря 16q (16 q loss) и наличие мутаций в гене *BCOR*.

Наличие амплификации гена *N-MYC* было выявлено только при втором молекулярном подтипе в 10 (17,2 %) из 58 опухолевых образцов, увеличение количества копий 1q и потеря 16q – в 3 (7,9 %) из 38 и в 4 (10,5 %) из 38 при первом молекулярном подтипе, в 43 (74,1 %) из 58 и 37 (63,7 %) из 58 при втором молекулярном подтипе. Наличие мутаций в гене *BCOR* установлено в 9 (16,3 %) из 55 опухолевых образцов (мутация со сдвигом рамки считывания в 8 случаях, нонсенс-мутация в 1). Важно отметить взаимоисключающий характер генетических изменений между амплификацией гена *N-MYC* и увеличением количества копий 1q и потерей 16q. Данный факт установлен в 9 из 10 опухолевых образцов.

В контексте данной работы особый интерес представляют 2 клинических наблюдения. Оба пациента в возрасте до 18 месяцев с билатеральным вариантом

течения заболевания, смешанным характером опухолевого роста, наличием герминальной мутации в гене *RB1* (мутации со сдвигом рамки считывания в первом случае, мутации сайта сплайсинга – во втором). При этом молекулярно-биологические особенности опухоли включают в себя не только мутационное событие в гене *RB1*, но и наличие амплификации гена *N-MYC* при параллельном отсутствии увеличения количества копий 1q и потери 16q [6].

Кроме всего вышесказанного, в работе J. Liu et al. отражена возможность определения молекулярного подтипа опухоли за счет оценки экспрессии белка TFF1 (фактора трилистника 1) в опухолевых клетках с помощью иммуногистохимического метода диагностики. В опухолевых образцах первого подтипа установлен низкий уровень или отсутствие экспрессии белка TFF1 (quick score (QS) ≤ 50), в опухолевых образцах второго подтипа был выявлен высокий уровень экспрессии (QS > 50). Анализ проведен в 18 опухолевых образцах первого подтипа и в 37 образцах второго подтипа. Дополнительно было выполнено исследование 112 опухолевых образцов с морфологическими критериями группы высокого риска – инвазии опухоли зрительного нерва, хориоидеи и склеры. При этом во всех 18 случаях с наличием метастатического поражения после этапа энуклеации (в 9 из них с метастазированием в структурах ЦНС) установлен высокий уровень экспрессии TFF1 (QS > 50) в сравнении с контрольной группой без метастатического поражения ( $p = 0,00033$ ) [6].

Далее работа по изучению диагностического значения экспрессии белка TFF1 в опухолевых клетках была расширена за счет включения новых центров (National Institute of Cancer, Rio de Janeiro, Brazil; “Hospital del Niño Manuel A. Villarroya”, Cochabamba, Bolivia; Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA; “Hospital Pereyra Rossell”, Montevideo, Uruguay). В анализ было включено 242 опухолевых образца (96 – первого подтипа, 136 – второго подтипа).

Отмечено преобладание случаев с морфологическими критериями группы высокого риска при втором подтипе опухоли (53 (55,2 %) при первом и 103 (75,8 %) при втором подтипах;  $p = 0,001$ ). Частота выявления рецидива заболевания после этапа энуклеации также была выше при втором подтипе опухоли (3 (3,1 %) при первом подтипе, 21 (15,4 %) – при втором;  $p = 0,002$ ) [19].

В исследовательской работе D.A. Odemis et al. (Istanbul University, Turkey) проведен детальный анализ клинической характеристики групп пациентов с РБ в зависимости от наличия или отсутствия герминальной мутации в гене *RB1*. Данное исследование выполнено в период с 2013 по 2021 г. Герминальный характер мутационного события оценивался с помощью применения следующих методов: секвенирования по Сэнгеру, секвенирования нового поколения (NGS), мультиплексной лигазозависимой амплификации (MLPA), анализа однонуклеотидных полиморфизмов. При этом наличие герминальной мутации в гене *RB1* установлено в 57 (41,9 %) из 136 клинических наблюдений (табл. 5). В группе с герминальной мутацией в гене *RB1* преобладали пациенты в возрасте до 12 месяцев ( $p = 0,021$ ), с билатеральным характером внутриглазного поражения ( $p = 0,0001$ ), отмечена более высокая частота случаев с зелено-голубой пигментацией глаз ( $p = 0,003$ ) и лейкокорией ( $p = 0,001$ ). Статистически достоверной разницы в частоте выявления страбизма и глаукомы в клинических группах с наличием и отсутствием герминальной мутации в гене *RB1* не установлено ( $p = 0,182$  и  $p = 0,925$  соответственно). В группах с наличием и отсутствием герминальной мутации страбизм был выявлен в 37 (64,9 %) из 57 и 48 (60,7 %) из 79 случаев, глаукома – в 7 (12,3 %) из 57 и в 9 (11,4 %) из 79 случаев соответственно.

В структуре герминальных мутаций преобладали случаи с нонсенс-мутациями (18 (31,6 %) из 57). В 11 наблюдениях были выявлены мутации сайта сплайсинга, в 11 – мутации со сдвигом рамки считывания и в 12 – протяженные делеции и дупликации. Все случаи ТРБ сопровождалась наличием герминальных мутаций (нонсенс-мутации – в одном, мутации сайта сплайсинга – во втором, протяженной делеции или дупликации – в третьем) [20].

Говоря о герминальных мутациях у детей с РБ, необходимо акцентировать внимание на синдроме делеции 13q. Так, в исследовании L.V. Cobbs et al. (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, США) было выявлено 14 клинических случаев в период с 2006 по 2020 г. При этом билатеральный характер течения заболевания установлен у 7 (50 %) пациентов, монолатеральный – у 7 (50 %). Наличие трилатерального варианта не было выявлено ни в одном из представленных случаев при медиане наблюдения за группой 44,4 мес. Гендерное соотношение мальчиков и девочек составило 1,3:1 (8 мальчиков и 6 девочек). Медиана возраста для всей группы пациентов – 14,1 мес (при минимальном возрасте 0,6 месяца, максимальном – 56,4), при билатеральной форме заболевания –

17,2 мес, при монолатеральной – 7,9 мес. Важно отметить, что у 5 из 14 пациентов наличие данного синдрома было установлено до верификации РБ. Другие его клинические проявления были представлены в следующем виде: отставание в развитии – 11 случаев, судорожный синдром – 5, нарушения со стороны органов слуха – 4, снижение мышечного тонуса – 4, дисморфические изменения со стороны лица и черепа – 9, функциональные и анатомические нарушения пищеварительной и сердечно-сосудистой систем – 5 и 6 наблюдений соответственно [21].

Особый интерес представляет исследование A. Sweid et al. (Thomas Jefferson University and Jefferson Hospital for Neuroscience, Philadelphia, the USA; Mayo Clinic, Rochester, the USA; “Tecnologico de Monterrey”, Monterrey, Mexico), в котором отражены клинические и генетические характеристики пациентов с РБ в возрастной группе до 36 месяцев с акцентом на массу тела на момент верификации диагноза менее 10 кг. При этом в данное исследование за период с 2008 по 2016 г. были включены 69 детей с внутриглазной формой заболевания. Медиана возраста при манифестации заболевания составила 10 (9,1–33) мес, гендерное соотношение – 1,1:1 (36 мальчиков, 33 девочки). Билатеральный вариант выявлен в 14 (20,3 %) случаях. Наличие семейной формы заболевания установлено у 4 (5,8 %) пациентов, герминального патогенного варианта гена *RB1* – у 20 (37,7 %) из 53, синдрома делеции 13q – только у 2 (3,8 %) из 53. За весь период наблюдения случаев выявления феномена ТРБ отмечено не было [22].

В дополнение хотелось бы отметить 2 исследовательские работы P. Ketteler et al. и E.A. Alekseeva et al. с более чем 30-летним и 10-летним периодами набора пациентов [23, 24].

В исследовании P. Ketteler et al. были включены 317 детей с наследственной формой РБ. При этом проведен анализ клинических и генетических характеристик групп пациентов в зависимости от билатерального и монолатерального типа внутриглазного поражения. Билатеральный вариант течения заболевания выявлен в 273 (86,1 %) случаях. В данной группе пациентов гендерное соотношение составило 1,07:1 (141 мальчик, 132 девочки), медиана возраста при верификации РБ – 8 (2,4–89) мес. В группе из 44 детей с монолатеральным вариантом течения заболевания гендерное соотношение составило 1,3:1 (25 мальчиков, 19 девочек), медиана возраста при верификации РБ – 15 (0–98,5) мес.

Герминальное мутационное событие в гене *RB1* в гетерозиготной форме выявлено в 290 (91,5 %) случаях (в 261 при билатеральном варианте и в 29 при монолатеральном), соматический мозаицизм – в 27 (8,5%) наблюдениях (в 12 при билатеральном и в 15 при монолатеральном). Наличие семейной формы заболевания установлено у 83 (28,6 %) из 290 пациентов. Для больных с герминальной мутацией в гетерозиготной форме проведена оценка пенетрантности выявленных вариантов. В 218 (75,2 %) из 290 наблюдений

**Таблица 5.** Клиническая характеристика групп пациентов в зависимости от наличия или отсутствия герминальной мутации в гене *RB1* [20]  
**Table 5.** Clinical characteristics of patient groups depending on the presence or absence of a germline mutation in the *RB1* gene [20]

Клиническая характеристика <i>Clinical characteristic</i>	Число пациентов (%) <i>Number of patients (%)</i>	Наличие герминальной мутации в гене <i>RB1</i> <i>Presence of a germline mutation in the RB1 gene</i>		<i>p</i>
		есть (%) <i>yes (%)</i>	нет (%) <i>no (%)</i>	
Возраст <i>Age</i>				
до 12 месяцев <i>under 6 months</i>	70 (51,4)	36 (63,1)	34 (43,0)	0,021
12 месяцев и старше <i>12 months and more</i>	66 (48,6)	21 (36,9)	45 (57)	
Гендерное распределение <i>Gender distribution</i>				
мальчики <i>male</i>	69 (50,7)	29 (50,8)	40 (50,6)	0,843
девочки <i>female</i>	67 (49,3)	28 (49,2)	39 (49,4)	
Внутриглазное поражение <i>Intraocular lesions</i>				
монологатеральное <i>unilateral</i>	84 (61,7)	23 (40,6)	61 (77,2)	0,0001
билатеральное <i>bilateral</i>	47 (34,8)	30 (52,6)	17 (21,5)	
трилатеральное <i>trilateral</i>	3 (2,1)	3 (5,1)	0	
монологатеральная ретинома <i>unilateral retinoma</i>	2 (1,4)	1 (1,7)	1 (1,3)	
Поражение при монологатеральной форме <i>Unilateral lesion</i>				
правый глаз <i>right eye</i>	42 (48,8)	10 (41,7)	32 (51,6)	0,475
левый глаз <i>left eye</i>	44 (51,2)	14 (58,3)	30 (48,4)	
Терапевтические группы <i>Therapeutic groups</i>				
группы А, В, С <i>groups A, B, C</i>	44 (32,3)	17 (29,8)	27 (34,1)	0,778
группы D, E <i>groups D, E</i>	92 (67,7)	40 (70,2)	52 (65,9)	
Цвет глаз <i>Eye color</i>				
черно-коричневый <i>black-brown</i>	115 (84,5)	42 (73,7)	73 (92,4)	0,003
зелено-голубой <i>green-blue</i>	21 (16,5)	15 (26,3)	6 (7,6)	
Лейкокория <i>Leukocoria</i>				
есть <i>yes</i>	91 (66,9)	29 (50,8)	62 (78,5)	0,001
нет <i>no</i>	45 (33,1)	28 (49,2)	17 (21,5)	

(206 пациентов с билатеральной и 12 с монологатеральной РБ) выявлены варианты с полной пенетрантностью (отсутствие клинически здоровых носителей мутации в гене *RB1* в семье). В 72 (24,8 %) из 290 случаев (в 55 при билатеральном, в 17 при монологатеральном поражении) выявлены варианты с неполной пенетрантностью (по крайней мере у одного члена семьи с гетерозиготной мутацией в гене *RB1* РБ не наблюдалась). Данных о выявлении случаев с феноменом ТРБ в рамках публикации не представлено [23].

В свою очередь, в работе Е.А. Alekseeva et al. проведен детальный анализ клинических и генетических характеристик групп пациентов с акцентом на семейную форму заболевания. В исследование включены 332 пациента с РБ, из которых 106 (31,9 %) были с билатеральным вариантом.

Семейная форма заболевания выявлена в 16 (4,8 %) из 332 клинических наблюдений, включая 4 семьи с неполной пенетрантностью и/или вариабельной экспрессивностью патогенных вариантов гена *RB1*. В структуре заболеваемости семейной формой билатеральный вариант установлен у 14 (87,5 %) из 16 пациентов. Герминальное мутационное событие было представлено нонсенс-мутацией в 5 случаях, мутацией со сдвигом рамки считывания – в 5, мутацией сайта сплайсинга – в 4, наличием протяженной делеции – в 2. Пациентов с феноменом ТРБ в данной когорте не отмечено [24].

Таким образом, в настоящее время накоплен достаточно большой опыт международных исследовательских групп, который раскрывает уникальные данные о клинической и молекулярно-генетической

характеристиках пациентов с РБ, а также о ключевых молекулярно-биологических характеристиках опухолевых образцов. И только сейчас начинает открываться более глубокое понимание феномена ТРБ.

В свою очередь, ПБ группы А является интракраниальной частью опухолевого поражения при наличии у пациента данного феномена [25, 26].

По данным морфологического исследования ПБ группы А имеют вид, подобный РБ, и представляют собой мелкоклеточную опухолевую ткань, с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, с выраженными гиперхромными ядрами различной формы, высокой клеточной плотностью, пролиферацией эндотелия сосудов. Как и при РБ, наблюдаются структуры с розетками Флекснера–Винтерштайнера или Гомера–Райта. При иммуногистохимическом исследовании определяются диффузная экспрессия синаптофизина (SIN), резидуальная экспрессия глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP), тотальная ядерная экспрессия INI1/SMARCB1 (белка SWI/SWF матрикс-ассоциированного актин-зависимого регулятора хроматина, подсемейства В, первого типа), отсутствие экспрессии LIN28 (PHK-связывающего белка, содержащего «домен холодного шока» в N-концевой части и два мотива «цинковых пальцев» ССНС-ретровирусного типа в С-концевом участке), отсутствие экспрессии RB1 (при положительном внутреннем контроле в эндотелии сосудов), высокий уровень экспрессии Ki-67 [25, 26]. Роль экспрессии белка TFF1 в диагностике ПБ группы А в структуре феномена ТРБ требует дополнительного изучения.

В международном мультицентровом исследовании A.P.Y. Liu et al. (St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, USA; The Hospital for Sick Children, RBTC, University of Toronto, Canada; Hopp Children's Cancer Center Heidelberg, KiTZ, Heidelberg, Germany; German Cancer Research Center, DKFZ, Heidelberg, Germany; Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA; Université Claude Bernard, Lyon, France; The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China; University of Melbourne, Melbourne, Australia; University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany) проведен детальный анализ молекулярно-биологических характеристик опухоли при различных вариантах ПБ с учетом пола, возраста пациентов, распространенности поражения, а также с акцентом на первичный морфологический диагноз.

Наличие ПБ группы А (ПБ – RB1 молекулярного подтипа) установлено в 25 (14,9 %) из 168 случаев. Распределение по клиническим группам представлено следующим образом: 3 пациента из SJCRH, 7 из RBTC/HSC, 15 из DKFZ. Соотношение мальчиков и девочек 1,1:1 (13 и 12 соответственно). В возрастной группе до 36 мес было 17 пациентов, до 48 мес – 22. В 3 случаях возрастная группа не указана. Наличие метастатического поражения выявлено в 11 (68,7 %) из 16 клинических наблюдений. Инициальный морфологический диагноз был представлен ПБ у 12 пациен-

тов, примитивной нейроэктодермальной опухолью – у 7 и только в 6 случаях – феноменом ТРБ.

Комплексное молекулярно-биологическое исследование проведено с помощью следующих методов: исследования профиля метилирования ДНК с применением технологии Illumina Infinium Human Methylation 450K/EPIC Bead Chips, полногеномного секвенирования (whole genome sequencing), полноэкзомного секвенирования (whole exome sequencing), анализа однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism arrays). Оценка наличия или отсутствия увеличения количества копий 1q, увеличения количества копий 6p, потери 16q выполнена в опухолевых образцах 24 пациентов, поиск мутационного события в гене *RB1* в опухолевом субстрате 17 больных. Результаты исследования по наличию или отсутствию амплификации гена *N-MYC* в опухоли в рамках данной публикации не представлены.

При этом увеличение количества копий 1q установлено в 15 (62,5 %) из 24 образцов опухоли, увеличение количества копий 6p – в 10 (41,7 %) из 24, потеря 16q – в 18 (75 %) из 24. В возрастной группе до 36 мес увеличение количества копий 1q отмечено в 10 (62,5 %) из 16 образцов опухоли, увеличение количества копий 6p – в 5 (31,2 %) из 16, потеря 16q – в 11 (68,7 %) из 16. Мутации в гене *RB1* были выявлены в 14 (82,3 %) из 17 представленных случаев. Мутации со сдвигом рамки считывания, приводящие к преждевременному образованию стоп-кодона (frameshifting and truncating variants, FTVs), установлены в 9 (64,3 %) из 14 опухолевых образцах, фокальные делеции – в 5 (35,7 %) из 14. Герминальный статус мутации в гене *RB1* в данном исследовании не оценивался [5].

Суммируя полученные результаты, можно говорить о том, что истинная частота выявления феномена ТРБ в группе пациентов с ПБ группы А неизвестна. Обращает на себя внимание сходство между РБ и ПБ группы А в морфологическом, иммуногистохимическом и молекулярно-биологическом «портрете» заболевания.

Таким образом, с учетом данных представленных выше клинико-эпидемиологических и молекулярно-биологических исследований в алгоритме диагностики феномена ТРБ должны учитываться следующие критерии:

- 1) возраст пациента при манифестации заболевания (с акцентом на синхронный и метахронный варианты течения заболевания);
- 2) особенности внутриглазной, интраорбитальной, интракраниальной распространенности опухолевого поражения;
- 3) оценка наличия или отсутствия герминального мутационного события в гене *RB1* с применением методов NGS и MLPA;
- 4) комплексное молекулярно-биологическое исследование опухолевого материала в случае энуклеации (для определения увеличения количества копий 1q, потери 16q, амплификации гена *N-MYC* методом флуоресцентной гибридизации *in situ*, экспрессии

белков RB1 и TFF1 иммуногистохимическим методом);

5) комплексное молекулярно-биологическое исследование опухолевого материала в случае оперативного удаления/биопсии интракраниального очага опухолевого поражения супраселлярной или пинеальной локализации (для определения увеличения количества копий 1q, потери 16q, амплификации гена *N-MYC* методом флуоресцентной гибридизации *in situ*, экспрессии белков RB1 и TFF1 иммуногистохимическим методом, молекулярного подтипа опухоли методом Illumina Infinium human methylation EPIC Bead Chip).

В лечении детей с феноменом ТРБ применяются как комплексные протоколы, так и индивидуальные программы терапии, с преобладанием последних [12, 13]. Оптимальная терапевтическая стратегия неизвестна, так как пациентам с синхронным вариантом течения заболевания проводятся протоколы лечения детей с РБ, а пациентам с метакронным вариантом (при отсутствии признаков рецидива заболевания в орбитальном сегменте) – протоколы лечения детей с ПБ.

Протоколы лечения детей с РБ включают возможность применения следующих терапевтических опций: локальных методов лечения (селективной интраартериальной химиотерапии – СИАХТ, интравитреальной химиотерапии – ИВХТ, брахитерапии, транспупиллярной термотерапии), стандартных режимов системной химиотерапии, высокодозных режимов химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДПХТ с ауто-ТГСК), лучевой терапии (ЛТ), хирургического этапа лечения в виде энуклеации. При этом анализ результатов исследовательских протоколов, которые

опубликованы за последнее десятилетие, показал, что большинство из них посвящены пациентам с моностеральной и/или билатеральной внутриглазной формой заболевания, без метастатического поражения и отсутствием феномена ТРБ (COG ARET0231, COG ARET0331, COG ARET 0332, IACRB SJTUSM) [8, 27–32].

Только в исследование COG ARET0321 были включены пациенты с IVa, IVb стадией заболевания и феноменом ТРБ – 18, 18 и 2 пациента соответственно [33].

В свою очередь, в программном лечении детей с ПБ применяются следующие виды терапии: оперативное удаление первичного очага опухолевого поражения, стандартная химиотерапия, ВДПХТ с ауто-ТГСК, ЛТ. Важно подчеркнуть, что в большинстве опубликованных исследований число детей с ПБ группы А было крайне ограниченным. Так, например, в протоколах SJYC07, SJMB03 и COG ACNS0332 диагноз ПБ группы А был установлен в 1 (8,3 %) из 12 клинических наблюдений, в 2 (8,3 %) из 24 и в 2 (8 %) из 25 соответственно [4, 5, 34, 35].

Роль локальных методов лечения (СИАХТ, ИВХТ), ВДПХТ с ауто-ТГСК, ЛТ в различных дозиметрических и волюмометрических параметрах у детей с феноменом ТРБ требует дополнительного изучения.

Детальный анализ программ терапии, которые применяются в лечении детей с феноменом ТРБ, а также результаты межцентрового исследования при участии НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова» будут представлены во второй части данной работы.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Bader J.L., Miller R.W., Meadows A.T., Zimmerman L.E., Champion L.A., Voute P.A. Trilateral retinoblastoma. *Lancet*. 1980;2(8194):582–3. doi: 10.1016/s0140-6736(80)92009-7.
- De Jong M.C., Kors W.A., De Graf P., Castelijns J.A., Kivela T., Moll A.C. Trilateral retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1157–67. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70336-5.
- De Jong M.C., Shaikh F., Gallie B., Kors W.A., Jansen R.W., Dommering C., De Graf P., Moll A.C., Dimaras H., Shroff M., Kivela T., Soliman S.E. Asynchronous pineoblastoma is more likely after early diagnosis of retinoblastoma: a meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2022;100(1):e47–52. doi: 10.1111/aos.14855.
- Liu A.P.Y., Gudenas B., Lin T., Orr B.A., Klimo P. Jr, Rahul Kumar R., Bouffet E., Gururangan S., John R., Crawford J.R., Stewart J., Kellie S.J., Chintagumpala M., Fisher M.J., Daniel C., Bowers D.C., Hassall T., Indelicato D.J., Onar-Thomas A., David W., Ellison D.W., Frederick A., Boop F.A., Merchant T.E., Robinson G.W., Northcott P.A., Gajjar A. Risk-adapted therapy and biological heterogeneity in pineoblastoma: integrated clinic-pathological analysis from the prospective, multi-center SJMB03 and SJYC07 trials. *Acta Neuropathol*. 2019;139(2):259–71. doi: 10.1007/s00401-019-02106-9.
- Liu A.P.Y., Li B.K., Pfaff E., Gudenas B., Vasiljevic A., Orr B.A., Dufour C., Snuderl M., Matthias A., Karajannis M.A., Rosenblum M.K., Hwang E.I., Ng H.-K., Jordan R., Hansford J.R., Szathmari A., Faure-Contier C., Merchant T.E., Levine M., Bouvier N., von Hoff K., Martin Mynarek M., Rutkowski S., Sahn F., Kool M., Hawkins C., Onar-Thomas A., Robinson G.W., Gajjar A., Pfister S.M., Bouffet E., Northcott P.A., David T.W., Jones D.T.W., Huang A. Clinical and molecular heterogeneity of pineal parenchymal tumors: a consensus study. *Acta Neuropathol*. 2021;141(5):771–85. doi: 10.1007/s00401-021-02284-5.
- Liu J., Ottaviani D., Sefta M., Desbrousses C., Chapeaublanc E., Aschero R., Sirab N., Lubieniecki F., Lamas G., Tonon L., Dehainault C., Hua C., Freneaux P., Reichman S., Karboul N., Biton A., Mirabal-Ortega L., Larcher M., Brulard C., Arrufat S., Nicolas A., Elarouci N., Popova T., Nemati F., Decaudin D., Gentien D., Baulande S., Mariani O., Dufour F., Guibert S., Vallot C., Lumbroso-Le Rouic L., Matet A., Desjardins L., Pascual-Pasto G., Sunol M., Catala-Mora J., Correa Llano G., Couturier J., Barillot E., Schaiquevich P., Gauthier-Villars M., Stoppa-Lyonnet D., Golmard L., Houdayer C., Birris H., Bernard-Pierrot I., Letouze E., Viari A., Saule S., Sastre-Garau X., Doz F., Carcaboso A.M., Cassoux N., Pouponnot C., Goureau O., Chantada G., De Reynies A., Aerts I., Radvanyi F. A high-risk retinoblastoma subtype with stemness features, dedifferentiated one states and neuronal/ganglion cell gene expression. *Nut Commun*. 2021;12(1):55–78. doi: 10.1038/s41467-021-25792-0.
- Plaff E., Aichmuller C., Sill M., Stichel D., Snuderl M., Karajannis M.A., Schuhmann M.U., Schittenhelm J., Hasselblatt M., Thomas C., Korshunov A., Rhizova M., Wittmann A., Kaufhold A., Iskar M., Ketteler P., Lohmann D., Orr B.A., Ellison D.W., Von Hoff K., Mynarek M., Rutkowski S., Sahn F., Von Deimling A., Jones D.T.W. Molecular subgrouping of primary pineal parenchymal tumors reveals distinct subtypes correlated with clinical parameters and genetic alterations. *Acta Neuropathol*. 2019;139(2):243–57. doi: 10.1007/s00401-019-02101-0.
- Yamanaka R., Hayano A., Takashima Y. Trilateral retinoblastoma: a systematic review of 211 cases. *Neurosurg Rev*. 2019;42(1):39–48. doi: 10.1007/s10143-017-0890-4.
- Siegel D.A., King J.B., Lipo P.J., Durbin E.B., Tai E., Mills K., Van Dyne E., Lunsford N.B., Henley S.J., Wilson R.J. Counts, incidence rates, and trends of pediatric cancer in the United States, 2003–2019. *JNCI*. 2023;115(11):1337–54. doi: 10.1093/jnci/djad115.
- Greppin K., Cioffi G., Waite K.A., Ostrom Q.T., Landi D., Takaoka K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. Epidemiology of pineoblastoma in the United States, 2000–2017. *Neurooncol Pract*. 2022;9(2):149–57. doi: 10.1093/nop/npac009.
- Zhang Y., Wang Y.-Z., Shi J.-T., Ma J.-M., Li B., Zhang W.-L., Gu H.-L., Zhou Y., Mei Y.-Y., Li S., Liu T.-T., Jiang L.B., Zhao H.-S., Ge X., Hu H.-M., Zhi T., Huang D.-S. Clinical analysis of 2790 children with retinoblastoma: a single-center experience in China. *World J Pediatr*. 2023;19(12):1169–80. doi: 10.1007/s12519-023-00719-5.
- Fang X., Wang Y., Yin J., Guo Y., Jia L., Zhang C., Jin M., Ni X., Zhao J. Clinical features and survival of Chinese children with trilateral retinoblastoma during 2006–2019: a retrospective multicenter study. *Am J Ophthalmol*. 2021;223:184–92. doi: 10.1016/j.ajo.2020.10.002.
- Gui T., Zheng H., Liu M., Xia Z., Ji X., Yin Q., Wang D., Li Y., Chen S. Clinical and magnetic resonance imaging features of 14 patients with trilateral retinoblastoma. *Quant Imaging Med Surg*. 2021;11(4):1458–69. doi: 10.21037/qims-20-605.
- Qureshi S., Francis J.H., Haque S.S., Dunkel I.J., Souweidane M.M., Friedman D.N., Abramson D.H. Magnetic resonance imaging screening for trilateral retinoblastoma: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience 2006–2016. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(3):327–35. doi: 10.1016/j.oret.2019.10.010.
- Li B.K., Vasiljevic A., Dufour C., Yao F., Ho B.L.B., Lu M., Hwang E.I., Gururangan S., Hansford J.R., Fouladi M., Nobusawa S., Laquerriere A., Delisle M.-B., Fangusaro J., Forest B., Toledano H., Solano-Paez P., Leary S., Birks D., Hoffman L.M., Szathmari A., Faure-Contier C., Fan X., Catchpole D., Zhou L., Schultz K.A.P., Ichimura K., Gauchotte G., Jabado N., Jones C., Loussouarn D., Mokhtary K., Rousseau A., Ziegler D.S., Tanaka S., Pomeroy S.L., Gajjar A., Ramaswamy V., Hawkins C., Grundy R.G., Hill D.A., Bouffet E., Huang A., Jouviet A. Pineoblastoma segregates into molecular sub-groups with distinct clinico-pathologic features: a Rare Brain Tumor Consortium registry study. *Acta Neuropathol*. 2019;139(2):223–41. doi: 10.1007/s00401-019-02111-y.
- Milman T., Grossniklaus H.E., Goldman-Lervy G., Kivela T.T., Coupland S.E., White V.A., Mudhar S.H., Eberhart C.G., Verdijk R.M., Heegaard S., Gill A.J., Jager M.J., Rodriguez-Reyers A.A., Esmaeli B., Hodge J.C., Cree I.A. The 5<sup>th</sup> edition of the World Health Organization of tumors of the eye and orbit. *Ocul Oncol Pathol*. 2023;9(3–4):71–95. doi: 10.1159/000530730.
- Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng N.K., Pfister S.M., Reifenberger G., Soffietti R., Von Deimling A., Ellison D.W. The 2021 WHO Classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1231–51. doi: 10.1093/neuonc/noab106.
- Agarwal A., Bathla G., Soni N., Desai A., Ajmera P., Rao D., Gupta V., Vibhute P. Newly recognized genetic tumor syndromes of the CNS in the 5<sup>th</sup> WHO Classification: imaging overview with genetic updates. *Am J Neuroradiol*. 2024;45(2):128–38. doi: 10.3174/ajnr.A8039.
- Aschero A., Ganiewich D., Lamas G., Restrepo-Perdomo C.A., Ottaviani D., Zugbi S., Camarero S., Nespoli E., Vilanova M.C., Perez-Jaume S., Pascual-Pasto G., Sampor C., Grigorovski N., Salas B., Sunol M., Carcaboso A.M., Mora J., De Davila M.T.G., Doz F., Radvanyi F., Abramson D.H., Llera A.S., Schaiquevich P.S., Lubieniecki F., Chantada G.L. Immunohistochemical expression of TFF1 is a marker of poor prognosis in retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2023;71(1):e30717. doi: 10.1002/pbc.30717.
- Odemis D.A., Kebudi R., Bayramova J., Erciyas S.K., Turkcan G.K., Tuncer S.B., Erdogan O.S., Celik B., Gultaslar B.K., Bay S.B., Tuncer S., Yazici H. *RBI* gene mutations and genetic spectrum in retinoblastoma cases. *Medicine*. 2023;102(36):e35068. doi: 10.1097/MD.00000000000035068.
- Cobbs L.V., Francis J.H., Dunkel I.J., Gobin Y.P., Brodie S.E., Abramson D.H. Retinoblastoma management in 13q deletion syndrome patients using super-selective chemotherapies and other cancer-directed interventions. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(5):e28845. doi: 10.1002/pbc.28845.
- Swaid A., Hammoud B., Weinberg J.H., Texakalidis P., Xu V., Shivashankar K., Baldassari M.P., Das S., Ramesh S., Tjoumakaris S., Shields C.L., Ancona-Lezama D., Lim L.A.S., Dalvin L.A., Jabbour P. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in infants ≤ 10 kg: 74 treated eyes with 222 IAC sessions. *Am J Neuroradiol*. 2020;41(7):1286–92. doi: 10.3174/ajnr.A6590.

23. Ketteler P., Hulsbeck I., Frank M., Schmidt B., Jockel K.H., Lohmann D.R. The impact of *RB1* genotype on incidence of second tumors in heritable retinoblastoma. *Eur J Cancer*. 2020;133:47–55. doi: 10.1016/j.ejca.2020.04.005.
24. Alekseeva E.A., Babenko O.V., Kozlova V.M., Ushakova T.L., Kazubskaya T.P., Nemtsova M.V., Chesnocova G.G., Mikhaylenko D.S., Bure I.V., Kalinkin A.I., Kuznetsova E.B., Tanas A.S., Kutsev S.I., Zaletaev D.V., Strelnikov V.V. Parental origin of the *RB1* gene mutations in families with low penetrance hereditary retinoblastoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(20):5068. doi: 10.3390/cancers13205068.
25. Rubens J.A., Erker C., Lindsay H., Ho B., Li B., Bouffet E., Cohen A., Eberhart C., Ertl-Wagner B., Mahajan A., Zacharoulis S., Huang A., Packer R. Infantile suprasellar tumor diagnosed as a pineoblastoma *RB1* subgroup and treatment challenges: a pediatric SNO molecular tumor board. *Neurooncol Adv*. 2022;4(1):vdac092. doi: 10.1093/oaajnl/vdac092.
26. Vasiljevic A. Histopathology and molecular pathology of pediatric pineal parenchymal tumors. *Childs Nerv Syst*. 2022;39(9):2273–84. doi: 10.1007/s00381-022-05637-x.
27. Ancona-Lezama D., Dalvin L.A., Shields C.L. Modern treatment of retinoblastoma: a 2020 review. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(11):2356–65. doi: 10.4103/ijo.IJO\_721\_20.
28. Chevez-Barrioz P., Eagl R.C. Jr, Krailo M., Piao J., Albert D.M., Gao Y., Vemuganti G., Ali M.J., Khetan V., Honavar S.G., O'Brien J., Leahey A.-M., Matthay K., Meadows A., Chintagumpala M. Study of unilateral retinoblastoma with and without histopathologic high-risk features and the role of adjuvant chemotherapy: A Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2883–91. doi: 10.1200/JCO.18.01808.
29. Dittner-Moormann S., Reschke M., Abbink F.C.H., Aerts I., Atalay H.T., Bobrova N.F., Biewald E., Brecht I.B., Caspi S., Cassoux N., Castela G., Diarra Y., Duncan C., Ebinger M., Aldana D.G., Hadjistilianou D., Kepak T., Klett A., Kiratli H., Maka E., Opocher E., Pawinska-Wasikowska K., Rascon J., Russo I., Rutynowska-Pronicka O., Alvarez C.S., Pacheco S.S.R., Svojgr K., Timmermann B., Vishnevskia-Dai V., Eggert A., Ritter-Sovinz P., Bechrakiz N.E., Jenkinson H., Moll A., Munier F.L., Popovic M.B., Chantada G., Doz F., Ketteler P. Adjuvant therapy of histopathological risk factors of retinoblastoma in Europe: A survey by the European Retinoblastoma Group (EURbG). *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(6):e28963. doi: 10.1002/pbc.28963.
30. Friedman D.L., Krailo M., Villaluna D., Gombos D., Langholz B., Jubran R.F., Shields C., Murphree L., O'Brien J., Kessel S., Rodrigues-Galindo C., Chintagumpala M., Meadows A. Systemic neoadjuvant chemotherapy for Group B intraocular retinoblastoma (ARET0331): A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;64(7):10.1002/pbc.26394. doi: 10.1002/pbc.26394.
31. Jubran R.F., Villablanca J.G., Krailo M., Piao J., Huang L., Murphree O.L., O'Brien J., Gombos D., Shields C.L., Meadows A., Chintagumpala M. A single-arm study of systemic and sub-Tenon chemotherapy for Group C and D intraocular retinoblastoma: A Children's Oncology Group study (ARET0231). *Pediatr Blood Cancer*. 2019;67(9):e28502. doi: 10.1002/pbc.28502.
32. Liang T., Zhang X., Li J., Zhao P., Ji X. Intra-arterial chemotherapy as primary treatment for advanced unilateral retinoblastoma in China. *Front Med*. 2022;9:855661. doi: 10.3389/fmed.2022.855661.
33. Dunkel I.J., Piao J., Chantada G.L., Banerjee A., Abouelnaga S., Buchsbaum J.C., Merchant T.E., Granger M.M., Jubran R.F., Weinstein J.L., Saguilig L., Abramson D.H., Krailo M.D., Rodriguez-Galindo C., Chintagumpala M.M. Intensive multimodality therapy for extraocular retinoblastoma: A Children's Oncology Group trial (ARET0321). *J Clin Oncol*. 2022;40(33):3839–47. doi: 10.1200/JCO.21.02337.
34. Hwang E.I., Kool M., Burger P.C., Capper D., Chavez L., Brabetz S., Williams-Hughes C., Billups C., Heier L., Jaju A., Michalski J., Li Y., Leary S., Zhou T., von Deimling A., Jones D.T.W., Fouladi M., Pollack I.F., Gajjar A., Packer R.J., Pfister S.M., Olson J.M. Extensive molecular and clinical heterogeneity in patients with histologically diagnosed CNS-PNET treated as a single entity: a report from the Children's Oncology Group randomized ACNS0332 trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(34):3388–95. doi: 10.1200/JCO.2017.76.4720.
35. Jaju A., Hwang E.I., Kool M., Capper D., Clavez L., Brabetz S., Billuos C., Li Y., Fouladi M., Packer R.J., Pfister S.M., Olson J.M., Heier L.A. MRI features of histologically diagnosed supratentorial primitive neuroectodermal tumors and pineoblastomas in correlation with molecular diagnoses and outcomes: a report from the Children's Oncology Group ACNS0332 trial. *Am J Neuroradiol*. 2019;40(11):1796–803. doi: 10.3174/ajnr.A625.

Статья поступила в редакцию: 06.07.2024. Принята в печать: 13.08.2024.

Article was received by the editorial staff: 06.07.2024. Accepted for publication: 13.08.2024.