

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-4-20-30>

# Детерминанты несвоевременной диагностики и лечения детей с ретинобластомой.

## Аналитический обзор организационно-методического отдела НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

А.А. Малахова<sup>1</sup>, С.Н. Михайлова<sup>1</sup>, Т.Л. Ушакова<sup>1,2</sup>, В.Г. Поляков<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23; <sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Алина Анатольевна Малахова malalina0506@mail.ru

**Введение.** Своевременная диагностика онкологических заболеваний является одной из важнейших задач здравоохранения, так как повышает качество оказания медицинской помощи больным и улучшает прогноз. Несмотря на достижения в онкологии, детские опухоли продолжают диагностировать на поздних стадиях, что может быть связано с отсроченным обращением к специалисту и задержкой диагностики из-за ряда факторов. Поиску и анализу значимых факторов несвоевременной диагностики онкологических заболеваний посвящено большое количество зарубежных статей, но в России мало подобных работ.

**Цель исследования** – выявить факторы несвоевременной диагностики и лечения детей с опухолью сетчатки глаза на примере распространенной детской опухоли – ретинобластомы (РБ).

**Материалы и методы.** Ретроспективное когортное исследование пациентов с диагнозом РБ в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДОиГ) было выполнено с использованием базы данных детского госпитального канцер-регистра. В исследуемую группу включили больных РБ из всех субъектов Российской Федерации с впервые установленным диагнозом в период с 2016 по 2019 г. и получавших лечение в НИИ ДОиГ. Были рассчитаны 4 временных интервала на основании дат появления первого симптома РБ, первичной врачебной консультации, установления окончательного диагноза онкологом или офтальмологом и даты начала первой терапии ребенка с РБ. Рассчитывались интервалы в днях.

**Результаты.** Были проанализированы данные 197 пациентов (в возрасте от 0 до 15 лет), что соответствовало 262 случаям и количеству глаз с двусторонним или односторонним процессом. Медиана (Me) диагностического интервала для больных с локализованной РБ (группы А и В) составила 30 дней, для пациентов с местно-распространенной РБ (группы С, Д и Е) – 41 день. Me интервала начала лечения для локализованной и местно-распространенной РБ была 15 дней. Возраст ( $p = 0,0067$ ) и пол пациента статистически достоверно коррелировали с диагностическим интервалом. При косоглазии его Me составила 91 день ( $p < 0,0001$ ), а при выявлении РБ на профилактическом медицинском осмотре – 17 дней ( $p < 0,0001$ ). Бессобытийная выживаемость глаз зависела от распространенности процесса (по группам А, В, С) и длительности врачебного интервала ( $p = 0,0394$ ). Расстояние до НИИ ДОиГ оказалось статистически не значимо.

**Заключение.** Из всех характеристик, которые мы рассматривали как предикторы поздней диагностики и начала лечения, только пол, возраст пациента на момент постановки диагноза и первый специфичный симптом РБ оказались значимыми в нашем исследовании.

**Ключевые слова:** ретинобластома, диагностический интервал, госпитальный канцер-регистр, ранняя диагностика, несвоевременная диагностика, детская онкология

**Для цитирования:** Малахова А.А., Михайлова С.Н., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Детерминанты несвоевременной диагностики и лечения детей с ретинобластомой. Аналитический обзор организационно-методического отдела НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021;8(4):20–30.

**Determinants of late diagnosis and treatment of children with retinoblastoma. Analytical review of the organizational and methodological department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia**A.A. Malakhova<sup>1</sup>, S.N. Mikhailova<sup>1</sup>, T.L. Ushakova<sup>1,2</sup>, V.G. Polyakov<sup>1-3</sup><sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia;

1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

**Introduction.** Early diagnosis of oncological diseases is one of the most important tasks of public health, because improves the quality of medical care for patients and the prognosis of the disease. Despite advances in oncology, pediatric tumors continue to be diagnosed at advanced stages, which may be associated with a delayed visit to a doctor and a delay in diagnosis due to several factors. Many foreign articles are devoted to the search and analysis of significant factors of untimely diagnosis of oncological diseases, but few similar works in Russia.

**Purpose of the study** – to identify factors of late diagnosis and treatment of children with retinal tumors using the example of a common childhood tumor of retinoblastoma (RB).

**Material and methods.** A retrospective cohort study of patients diagnosed with RB at the of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology) was performed using the database of the hospital cancer registry. The study group included RB patients from Russia with a first diagnosis in the period from 2016 to 2019 and receiving treatment at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology. Time intervals were calculated based on the dates of the first symptom of RB, the initial medical consultation, the date of the final diagnosis by an oncologist or ophthalmologist, and the date of the first therapy for a child with RB. The intervals were calculated in days.

**Results.** Data from 197 patients (aged 0 to 15 years) were analyzed, which corresponded to 262 cases and the number of eyes with bilateral or unilateral Rb. The median diagnostic interval for patients with localized RB (groups A and B) was 30 days, for patients with locally advanced RB (groups C, D and E) 41 days. The median treatment initiation interval for localized and locally advanced RB was 15 days. Age ( $p = 0.0067$ ) and patient gender were statistically significantly correlated with the diagnostic interval. For strabismus, the median diagnostic interval was 91 days ( $p < 0.0001$ ), and when RB was detected during a preventive medical examination, the median diagnostic interval was 17 days ( $p < 0.0001$ ). The event-free survival of the eyes depended on the prevalence of the process (in groups A, B, C) and the duration of the doctors' interval ( $p = 0.0394$ ). The distance to the cancer center was not statistically significant.

**Conclusion.** Predictors of late diagnosis and initiation of treatment in our study: gender, age of the patient at the time of diagnosis, and the first specific symptom of RB.

**Key words:** retinoblastoma, diagnostic interval, hospital cancer registry, early diagnosis, late diagnosis, pediatric oncology

**For citation:** Malakhova A.A., Mikhailova S.N., Ushakova T.L., Polyakov V.G. Determinants of late diagnosis and treatment of children with retinoblastoma. Analytical review of the organizational and methodological department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021;8(4):20–30.

**Информация об авторах**

А.А. Малахова: заведующая организационно-методическим отделом с канцер-регистром и медархивом НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: malalina0506@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4807-1516>, SPIN-код: 7388-7384

С.Н. Михайлова: к.м.н., заведующая научно-консультативным отделением НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: astra-sn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>, SPIN-код: 7584-4886

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 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: ushtat07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3263-6655>, SPIN-код: 2065-8779

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 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

**Information about the authors**

A.A. Malakhova: Head of the Organizational and Methodological Department with the Cancer Register and the Medical Archive of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: malalina0506@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4807-1516>, SPIN-code: 7388-7384

S.N. Mikhailova: Cand. of Sci. (Med.), Head of Scientific Advisory Division Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: astra-sn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>, SPIN-code: 7584-4886

T.L. Ushakova: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology 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/0000-0003-3263-6655>, SPIN-code: 2065-8779

V.G. Polyakov: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Advisor to the Director and Head of the Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment Methods with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of 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, Professor of the Department of Otorhinolaryngology Faculty of Pediatrics at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-code: 8606-3120

**Вклад авторов**

А.А. Малахова: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи  
С.Н. Михайлова: разработка дизайна статьи  
Т.Л. Ушакова, В.Г. Поляков: составление резюме, научное редактирование статьи

**Authors' contributions**

A.A. Malakhova: analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article  
S.N. Mikhailova: article design development  
T.L. Ushakova, V.G. Polyakov: composing a resume, scientific edition of the article

**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.

**Введение**

У 4000–4500 детей России в возрасте 0–18 лет ежегодно регистрируются злокачественные новообразования (ЗНО), с заболеваемостью 13,6 на 100 000 [1]. Несмотря на достижения в области детской онкологии, ЗНО остаются среди ведущих причин смерти детей от 1 до 14 лет. Практически во всех странах фиксируется поздняя обращаемость пациентов с онкологическими заболеваниями. Детские опухоли трудно диагностируются специалистами первичного звена медицинской помощи, признаки злокачественности обычно неспецифичны (лихорадка, головная боль и рвота) и имитируют симптомы распространенных детских заболеваний [2]. Не является исключением и ретинобластома (РБ), несмотря на доступную локализацию и визуализацию данной опухоли. Большое число больных РБ попадает в неспециализированные медицинские учреждения и получает неадекватное, отсроченное лечение [3]. Поскольку предотвратить развитие ЗНО у детей, как правило, невозможно, основным элементом наиболее выигрышной стратегии повышения уровня выживаемости пациентов является быстрая и правильная диагностика с последующим действенным лечением. Это дает возможность не только улучшить прогноз заболевания, но и сохранить орган зрения, а нередко и его функцию.

Всемирная организация здравоохранения предлагает 3 компонента ранней диагностики:

1. Обнаружение признаков заболевания членами семьи и обращение за помощью.
2. Оценка клинической картины, диагностика и стадирование (определение степени распространения ЗНО).
3. Обеспечение доступа к лечению.

РБ – наиболее распространенная злокачественная опухоль сетчатки глаза у детей. Относится к группе солидных опухолей, характеризуется высокой степенью злокачественности и инвазивности. По обобщенным данным отечественных и зарубежных авторов, ее удельный вес в структуре всех ЗНО у детей составляет от 2,5 до 4,5 % [4, 5]. Особенностью опухоли является возможность двустороннего поражения глаз. Удельный вес РБ в структуре солидных новообразований у детей в России составляет 7,5 % [6]. РБ встречается с частотой 1 на 22 000 – 1 на 15 000 детей во всем мире. На долю двусторонней РБ приходится от 20 до 40 %.

При одностороннем поражении чаще встречаются запущенные стадии заболевания. При односторонней РБ пик заболеваемости отмечается в возрасте 24–29 месяцев, а при двусторонней – в первый год жизни. Показатели смертности пациентов с РБ настолько низки, что фокус онкологической помощи сместился на спасение глазного яблока, реабилитацию по восстановлению зрения и качество жизни [7].

Впервые офтальмологи могут выявить опухоль при обследовании новорожденных, родители которых имели РБ с наследственной мутацией *RBI*. Обычно эти дети проходят расширенное обследование в первые 2 недели жизни. Самым частым симптомом, по которому примерно у одной трети пациентов находят РБ, является белое свечение зрачка (лейкокория), встречающееся у 70 % больных. Свечение возникает в результате отражения света от поверхности опухолевых масс светлых тонов серого или желтоватого цвета [8–11]. Острота зрения обоих глаз становится разной и поэтому у детей может появиться косоглазие (встречается примерно у 25–30 % заболевших). Реже РБ может проявляться болевым синдромом, гиперемией или отеком.

Известно, что в Российской Федерации основная часть детей со ЗНО получает лечение в федеральных онкологических центрах, которые расположены в крупных городах – в Москве и Санкт-Петербурге, где проживает около 12 % детского населения страны. Детям из регионов России необходимо время для переезда, ожидания диагностики и начала специального лечения. Учитывая особенности РБ и необходимость мультидисциплинарного подхода в диагностике и терапии, наблюдение и лечение пациентов осуществляется в нескольких федеральных центрах и основано на принципах преемственности и передачи больных для оказания необходимых видов высокотехнологической медицинской помощи [12].

Одним из таких центров является крупнейший в России и Европе НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДООиГ), который принимает на лечение в среднем 55 первичных пациентов с РБ каждый год. Следует отметить, что в России в год насчитывается до 150 новых случаев РБ.

**Цель нашего исследования** – выявить факторы несвоевременной диагностики и лечения детей с опухолью сетчатки глаза на примере распространенной детской опухоли – РБ.

### Материалы и методы

Данные для исследования получены из госпитального канцер-регистра НИИ ДОиГ. Выборка включала всех первичных пациентов с установленным диагнозом РБ в период с января 2016 г. по декабрь 2019 г. Были рассчитаны 4 временных интервала в днях: 1) диагностический интервал – время между появлением первых симптомов РБ и датой постановки окончательного диагноза (состоит из родительского и врачебного интервалов); 2) родительский интервал – время между датой появления первых симптомов и первой врачебной консультацией; 3) врачебный интервал – от первой врачебной консультации до постановки диагноза; 4) интервал начала лечения – период между датой окончательного диагноза и началом первой противоопухолевой терапии. Точками отсчета являлись соответственно даты появления первых симптомов РБ (оценивались родителями), первичного обращения за медицинской консультацией, постановки диагноза офтальмологом/онкологом, начала специализированной терапии в НИИ ДОиГ. Диагностический интервал, являясь индикатором своевременной диагностики, классифицировали как своевременный при длительности до 30 дней и отсроченный – свыше 30 дней. Для РБ дата диагноза определялась, как дата первого рентгенодиагностического исследования. Врачебный интервал считали своевременным при его длительности не более 20 дней, а интервал начала лечения не должен был превышать 15 дней согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.10.2012 № 560н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “детская онкология”» [13]. Относительно временных интервалов проанализированы следующие параметры: пол, возраст пациента на момент постановки диагноза, первый симптом заболевания, интраокулярная распространенность процесса согласно АВС-классификации [14], расстояние от места проживания пациента до НИИ ДОиГ.

Международная классификация интраокулярной РБ по системе АВС была предложена в Амстердаме в 2001 г. в целях определения возможности и видов органосохраняющего лечения в зависимости от групповой принадлежности РБ, в случае двустороннего поражения – для каждого глаза отдельно, от ранней стадии заболевания (группа А) до поздней стадии заболевания (группа Е). Единицей классификации является глаз. Буквы обозначают разные уровни классификации. Глаза группы А имеют самый низкий риск неудачи лечения, тогда как глаза группы Е – самый высокий риск. Другие группы имеют промежуточный риск между группами А и Е.

Группа А – малые интратретинальные опухоли с максимальным размером  $\leq 3$  мм, расположенные не ближе чем в 1,5 мм от диска зрительного нерва и в 3 мм от центральной ямки.

Группа В – прочие отдельно лежащие опухоли, ограниченные сетчаткой, с наличием опухолеассо-

циированной субретинальной жидкости менее чем в 3 мм от основания опухоли, без субретинального опухолевого обсеменения.

Группа С – дискретные локальные опухоли с локальным опухолевым обсеменением стекловидного тела над опухолью или субретинальным обсеменением менее чем в 3 мм от опухоли, с возможным наличием жидкости в субретинальном пространстве в  $> 3$  мм и в  $< 6$  мм от основания опухоли.

Группа D – диффузно распространенная опухоль с наличием крупных опухолевых масс, множественных разнокалиберных опухолевых отсеков в стекловидном теле и/или субретинальном пространстве, в  $\geq 3$  мм от опухоли, с наличием субретинальной жидкости в  $> 6$  мм от основания опухоли, вплоть до тотальной отслойки сетчатки.

Группа Е – наличие какого-либо из следующих факторов неблагоприятного прогноза: опухоль, прилежащая к хрусталику; опухоль, лежащая кпереди от передней поверхности стекловидного тела, захватывающая цилиарное тело или передний сегмент глаза; диффузная инфильтративная РБ; неоваскулярная глаукома; непрозрачность стекловидного тела из-за кровоизлияния; некроз опухоли с асептическим целлюлитом орбиты; фтизис глаза.

Для дальнейшего анализа глаза с опухолевым процессом перегруппировали в локальную РБ (группы А и В) и местно-распространенную РБ (группы С, D и Е).

Величины диагностических интервалов были проанализированы с использованием однофакторного и многофакторного анализов для выявления корреляции с возрастом, полом, расстоянием до НИИ ДОиГ, наличием события и исходом. Под событием подразумевались: первичная энуклеация глаза, увеличение первичного очага в размерах во время лечения – продолженный рост, распространение на новые участки стекловидного тела, метастазирование в отдаленные органы, появление нового опухолевого очага после завершения лечения (рецидив), смерть пациента.

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с использованием приложения статистической программы Statistics с применением традиционных (метод Манна–Уитни, Краскелла–Уолеса) статистических инструментов. Переменные с  $p$ -значением  $< 0,05$  рассматривались как детерминанты задержки диагноза. Проводился расчет среднего арифметического значения ( $M$ ), стандартной ошибки среднего арифметического значения ( $m$ ), минимальных ( $min$ ) и максимальных ( $max$ ) значений, медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха, многофакторный регрессионный анализ Cox. Для расчета общей и бессобытийной выживаемости глаз использовался статистический метод Каплана–Майера. Поскольку РБ в 95 % случаев заболевают дети младшего возраста [9], были выделены 2 возрастные группы:  $\leq 1$  года, старше 1 года.

Расстояния до НИИ ДОиГ были получены с учетом места жительства на момент постановки диагноза. Для исследования расстояния распределили на 3 группы сравнения:  $0 \leq 500$  км,  $500-1500$  км и  $> 1500$  км.

### Результаты

В табл. 1 приведена характеристика 197 пациентов с РБ (104 мальчика, 93 девочки), которым был выставлен диагноз в возрасте от 0 до 8 лет с Ме 1 год. Монокулярную форму РБ диагностировали в 67 % случаев ( $n = 132$ ), бинокулярную – в 33 % ( $n = 65$ ). Интраоку-

лярных РБ было 96 % ( $n = 189$ ), экстраокулярных – всего 4 % ( $n = 8$ ). В табл. 2 приведена характеристика глаз с односторонним и двусторонним процессом. В 32 % ( $n = 84$ ) – это ранние, локальные РБ групп А и В, а 67,9 % случаев ( $n = 178$ ) процесс был местно-распространенным – группы С, D и E, из которых большинство случаев РБ составляла неблагоприятная группа E.

Ме родительского, врачебного и диагностического интервалов составили 8, 20 и 39 дней соответственно. Ме интервала начала лечения в НИИ ДОиГ – 15 дней (табл. 3).

**Таблица 1.** Первичная характеристика пациентов с РБ в исследуемой группе

**Table 1.** Primary characteristics of RB patients in the study group

Критерий Criteria	n	%
Пол Gender		
мальчики boys	104	52,8
девочки girls	93	47,2
Возраст Age		
до года infant < 1	97	49,2
≥ 1 года infant ≥ 1	100	50,8
Латеральность Laterality		
левый глаз left eye	71	36,0
правый глаз right eye	61	31,0
билатерально bilaterally	65	33,0
Группа Group		
A	0	0
B	30	15,2
C	24	12,2
D	56	28,4
E	87	44,2
Всего Total	197	100

**Таблица 2.** Первичная характеристика глаз пациентов с РБ в исследуемой группе

**Table 2.** Primary characteristics of the eyes of patients with RB in the study group

Критерий Criteria	n	%
Пол Gender		
мальчики boys	135	51,5
девочки girls	127	48,5
Возраст Age		
до года infant < 1	142	54,2
≥ 1 года infant ≥ 1	120	45,8
Латеральность Laterality		
левый глаз left eye	137	52,3
правый глаз right eye	125	47,7
Группа Group		
A	10	3,8
B	63	24,0
C	31	11,8
D	63	24,0
E	95	36,3
Всего Total	262	100

**Таблица 3.** Ме временных интервалов в днях

**Table 3.** Medians of time intervals in days

Показатель Indicator	Интервалы Intervals			
	родительский parent's	врачебный doctor's	диагностический diagnostic	начала лечения start of treatment
Me Median	8	20	39	15

Средний возраст пациентов при постановке диагноза РБ совпал с Ме и составил 1 год. Диагностический интервал у детей до 1 года составил в 51,7 дня (Ме – 32), у детей  $\geq 1$  года – 110,8 дня (Ме – 50). Исследование показало, что дети  $\geq 1$  года подвержены более высокому риску несвоевременной диагностики, чем младенцы до года (табл. 4). Возраст ребенка влиял и на сроки обращения родителей к врачу ( $p = 0,0015$ ). В среднем через 19 дней (Ме – 3) после распознавания первых симптомов РБ родители младенцев до года обращались к врачу, через 48 дней (Ме – 10) – с детьми старше года (см. табл. 4). Не было корреляции врачебного интервала и интервала начала лечения с возрастом пациента ( $p = 0,6937$  и  $p = 0,1598$ ) (см. табл. 4).

Пациенты начинали специализированное лечение в НИИ ДОиГ в среднем через 20 дней после постановки диагноза независимо от возраста с Ме 15 дней для детей до года и 16 дней для детей  $\geq 1$  года. Пол пациента с РБ достоверно коррелировал с диагностическим ( $p \leq 0,0071$ ) и врачебным интервалами: мальчикам диагноз выставлялся с задержкой – в среднем через 94 дня (Ме – 51,5), девочкам – через 67,8 дней (Ме – 32). С величиной врачебного интервала 42 дня (Ме – 13 дней) для девочек, 53 дня (Ме – 25) для мальчиков ( $p = 0,0197$ ). Пол не влиял на родительский интервал и интервал начала лечения ( $p = 0,4127$  и  $p = 0,1912$  соответственно) (табл. 5).

Таблица 4. Возраст пациентов в годах и временные интервалы в днях

Table 4. Patient's age in years and time intervals in days

Показатель Indicator	Интервалы Intervals							
	родительский parent's		врачебный doctor's		диагностический diagnostic		начала лечения start of treatment	
Возраст Age	< 1	$\geq 1$	< 1	$\geq 1$	< 1	$\geq 1$	< 1	$\geq 1$
<i>n</i>	97	100	97	100	97	100	97	100
Минимум Min	0	0	0	0	0	0	0	2
Нижний квартиль Lower quartile	1	2	6	6	14	19,8	8	11
Ме Median	3	10	20	19,5	32	50	15	16,5
Среднее Mean	19,3	47,9	32,4	62,9	51,7	110,8	19,9	20,6
Верхний квартиль Upper quartile	10	47,8	40	48,8	65	117,5	23	25
Максимум Max	330	681	251	673	343	721	224	97
<i>p</i> (критерий Манна–Уитни) <i>p</i> (Mann–Whitney test)	0,0015		0,6937		0,0067		0,1598	

Таблица 5. Пол пациентов и временные интервалы в днях

Table 5. Patient's gender and time intervals in days

Показатель Indicator	Интервалы Intervals							
	родительский parent's		врачебный doctor's		диагностический diagnostic		начала лечения start of treatment	
<i>n</i>	93	104	93	104	93	104	93	104
Минимум Min	0	0	0	0	1	0	0	1
Нижний квартиль Lower quartile	1	1	6	8,8	14	20,8	10	9
Ме Median	5	10	13	25	32	51,5	14	16
Среднее Mean	26	40,8	41,8	53,3	67,8	94,1	20,8	19,9
Верхний квартиль Upper quartile	21	31	30	57	75	95	24	23,5
Максимум Max	330	681	673	632	683	721	224	71
<i>p</i> (критерий Манна–Уитни) <i>p</i> (Mann–Whitney test)	0,1912		0,0197		0,0071		0,4127	

Статистически значимыми были различия во всех временных интервалах в зависимости от первого симптома РБ. В нашем исследовании у 47 % ( $n = 92$ ) пациентов самым частым первым проявлением РБ была лейкокория, по поводу которой родители обращались к врачу в среднем через 42 дня (Me – 10), по поводу косоглазия – через 54 дня (Me – 15), 22,8 % ( $n = 45$ ) пациентов. При посещении врача с жалобами на косоглазие диагностический интервал значительно превышал 40 дней ( $p < 0,0001$ ), Me – 91. И только профилактический медицинский осмотр минимизировал сроки диагностического интервала у 20 % ( $n = 40$ ) пациентов (табл. 6, 7). По результатам международного многоцентрового анализа (с активным участием НИИ ДОиГ), в котором был проанализирован 4351 случай РБ, за период с июня 2017 г. по декабрь 2018 г. наиболее частым ее клиническим проявлением была лейкокория (62,8 %), а косоглазие встречалось в 10,2 % наблюдений [15].

Статистический анализ доступности лечения для пациентов из разных субъектов Российской Федерации показал, что расстояние до НИИ ДОиГ не влияло на длительность временных интервалов.

У далеко живущих пациентов ( $> 1500$  км) среднее значение диагностического интервала составило 82,1 дня (Me – 39), у близко живущих ( $0 \leq 500$  км) – 54 дня (Me – 32), для пациентов, которые жили дальше от Москвы, риск задержки не был увеличен (табл. 8, 9).

Родительский интервал оказался статистически значим ( $p = 0,0001$ ) для распространенности процесса: со средним значением 17 дней и Me 1 день для локализованной РБ (группы А и В), 37 дней с Me 9 дней для местно-распространенной РБ (группы С, Д и Е) (табл. 10). Распространенность РБ достоверно зависела от величины диагностического интервала ( $p = 0,0149$ ): для локализованной РБ Me составила 30 дней и 41 день – для местно-распространенной РБ (табл. 11). Не выявлено статистически достоверной значимости врачебного интервала для групп РБ (табл. 12).

В нашем исследовании показатели общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости больных были на уровне 99 % и 72 % соответственно (рис. 1). ОВ и БСВ глаз пациентов исследуемой группы составили 71 % и 55 % соответственно (рис. 2). БСВ глаз не зависела от длительности родительского интервала ( $p = 0,4781$ ), но оказалась зависима от врачебного

Таблица 6. Первый симптом и временные интервалы в днях

Table 6. First symptom and time intervals in days

Симптом Symptom	Интервалы Time intervals		
	родительский parent's	врачебный doctor's	диагностический diagnostic
Косоглазие Strabismus	54 (Me – 15) 54 (Median – 15)	91,5 (Me – 34) 91.5 (Median – 34)	145 (Me – 91) 145 (Median – 91)
Лейкокория Leukocoria	42 (Me – 10) 42 (Median – 10)	46 (Me – 20) 46 (Median – 20)	88 (Me – 42,5) 88 (Median – 42.5)
Гиперемия Hyperemia	6 (Me – 1,5) 6 (Median – 1.5)	21,7 (Me – 12) 21.7 (Median – 12)	27 (Me – 16) 27 (Median – 16)
Профилактический осмотр Prophylactic examination	1,5 (Me – 1) 1.5 (Median – 1)	20 (Me – 13,5) 20 (Median – 13.5)	21,8 (Me – 17) 21.8 (Median – 17)
$p$ (критерий Манна–Уитни) $p$ (Mann–Whitney test)	0,0001	0,017	0,0001

Таблица 7. Первый симптом РБ и диагностический интервал в днях

Table 7. The first symptom of RB and the diagnostic interval in days

Симптом Symptom	Число случаев Number of cases	Длительность интервала Interval duration		Критерий $\chi^2$ $\chi^2$ test
		$\leq 40$ дней $\leq 40$ days	$> 40$ дней $> 40$ days	
Косоглазие Strabismus	45 (23,0 %)	11 (10,7 %)	34 (36,2 %)	$< 0,0001$
Лейкокория Leukocoria	92 (46,7 %)	46 (44,7 %)	46 (48,9 %)	0,5479
Гиперемия Hyperemia	10 (5,0 %)	6 (5,8 %)	4 (4,3 %)	0,6161
Профилактический осмотр Prophylactic examination	40 (20,3 %)	35 (34,0 %)	5 (5,3 %)	$< 0,0001$
Другие симптомы Other symptoms	10 (5,0 %)	5 (4,9 %)	5 (5,3 %)	0,7125
Всего Total	197	103	94	

Таблица 8. Временные интервалы и расстояние до НИИ ДОУГ

Table 8. Time intervals and distance to Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology

Показатель Indicator	Расстояние, км Distance, km	Родительский интервал Parent's interval			Врачебный интервал Doctor's interval		
		< 500	500–1500	≥ 1500	< 500	500–1500	≥ 1500
<i>n</i>		69	79	49	69	79	49
Минимум <i>Min</i>		0	0	0	0	0	0
Нижний квартиль <i>Lower quartile</i>		1	1	1	6	5,5	9
Me <i>Median</i>		10	5	8	17	21	22
Среднее <i>Mean</i>		22,9	34,5	48,2	31,1	71,1	33,9
Верхний квартиль <i>Upper quartile</i>		30	31	28	31	56	43
Максимум <i>Max</i>		347	330	681	256	673	275
<i>p</i> (критерий Манна–Уитни) <i>p</i> (Mann–Whitney test)		0,9651			0,5061		

Таблица 9. Временные интервалы и расстояние до НИИ ДОУГ

Table 9. Time intervals and distance to Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology

Показатель Indicator	Расстояние, км Distance, km	Диагностический интервал Diagnostic interval			Интервал начала лечения Start of treatment interval		
		< 500	500–1500	≥ 1500	< 500	500–1500	≥ 1500
<i>n</i>		69	79	49	69	79	49
Минимум <i>Min</i>		0	0	0	2	0	3
Нижний квартиль <i>Lower quartile</i>		17	18	15	9	10	8
Me <i>Median</i>		32	50	39	15	15	14
Среднее <i>Mean</i>		54	105,6	82,1	17,8	22,7	20,4
Верхний квартиль <i>Upper quartile</i>		61	125,5	84	21	26	25
Максимум <i>Max</i>		395	683	721	70	224	77
<i>p</i> (критерий Манна–Уитни) <i>p</i> (Mann–Whitney test)		0,0711			0,8668		

Таблица 10. Родительский интервал в днях и группы РБ,  $p = 0,0001$

Table 10. Parent's interval in days and RB groups,  $p = 0.0001$

Группы РБ RB groups	Показатель Indicator					
	Мин <i>Min</i>	Нижний квартиль <i>Lower quartile</i>	Me <i>Median</i>	Среднее <i>Mean</i>	Верхний квартиль <i>Upper quartile</i>	Максимум <i>Max</i>
A, B	0	1	1	16,6	10	347
C, D, E	0	1	9	36,9	31	681

Таблица 11. Врачебный интервал в днях и группы РБ,  $p = 0,7940$

Table 11. Doctor's interval in days and RB groups,  $p = 0.7940$

Группы РБ RB groups	Показатель Indicator					
	Мин <i>Min</i>	Нижний квартиль <i>Lower quartile</i>	Me <i>Median</i>	Среднее <i>Mean</i>	Верхний квартиль <i>Upper quartile</i>	Максимум <i>Max</i>
A, B	0	6	16	41	43	532
C, D, E	0	6	20	49,3	40	673

интервала ( $p = 0,0167$ ). При длительности врачебного интервала  $< 40$  дней БСВ глаз была  $57 \pm 4 \%$ , при его длительности  $> 40$  дней –  $33 \pm 8 \%$ . При диагности-

ческом интервале  $< 40$  дней БСВ глаз –  $58 \pm 5 \%$ , при его длительности  $> 40$  дней –  $42 \pm 6 \%$  ( $p = 0,0394$ ) (рис. 3, 4).

Таблица 12. Диагностический интервал в днях и группы РБ

Table 12. Diagnostic interval in days and RB groups

Группы РБ RB groups	Показатель Indicator	Мин Min	Нижний квартиль Lower quartile	Ме Median	Среднее Mean	Верхний квартиль Upper quartile	Максимум Max
A, B		0	10	30	57,5	61	537
C, D, E		0	19	41	86,2	95	721

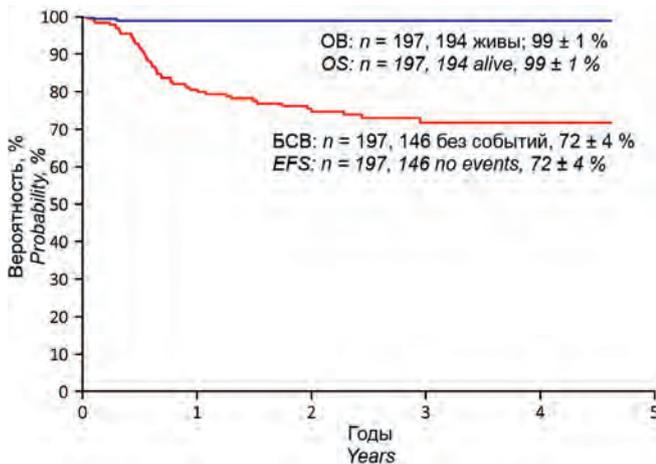


Рис. 1. ОВ и БСВ пациентов с РБ исследуемой группы

Fig. 1. Overall (OS) and event-free (EFS) survival of patients with RB in the study group

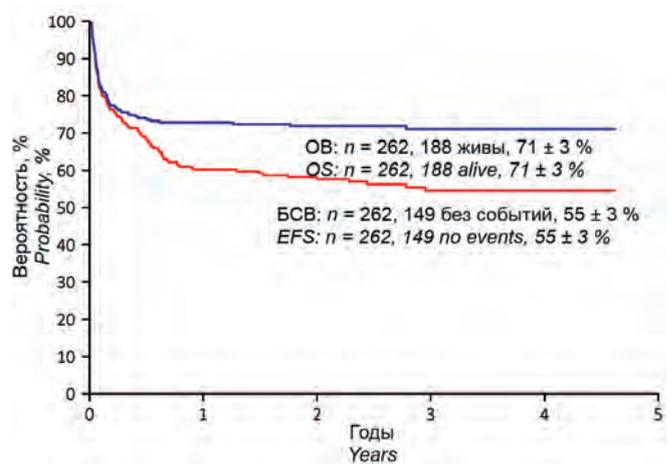


Рис. 2. ОВ и БСВ глаз пациентов с РБ исследуемой группы

Fig. 2. OS and EFS of the eyes of patients with RB in the study group

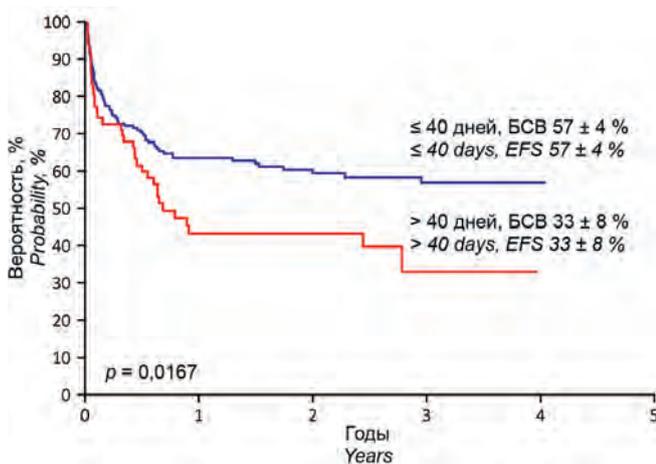


Рис. 3. БСВ глаз пациентов с РБ и врачебный интервал

Fig. 3. EFS of the eyes of patients with RB and doctor's interval

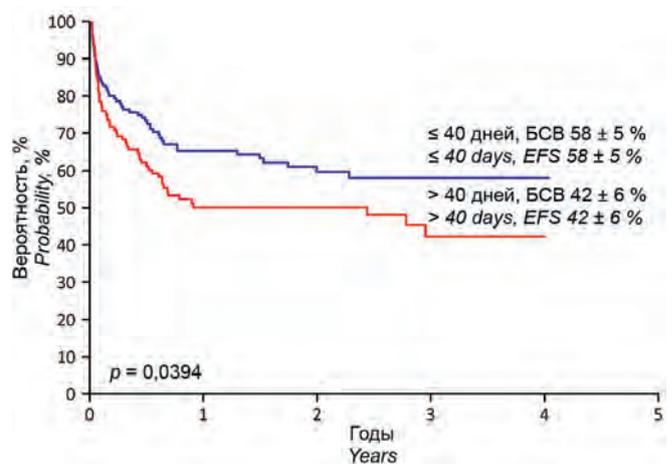


Рис. 4. БСВ глаз пациентов с РБ и диагностический интервал

Fig. 4. EFS of the eyes of patients with RB and the diagnostic interval

Многофакторный анализ показал зависимость БСВ глаз пациентов с РБ от распространенности процесса ( $p < 0,0001$ ) и длительности врачебного интервала ( $p = 0,0274$ ) независимо от возраста пациента (табл. 13).

**Таблица 13.** Анализ выживаемости глаз пациентов с РБ (регрессионный анализ Cox)

**Table 13.** Analysis of eye survival in patients with RB (Cox regression analysis)

Показатель Indicator	Относительный риск Relative risk	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Возраст, годы Age, years			
< 1	1		
≥ 1	1,3454	0,93–1,95	0,1191
Врачебный интервал Doctor's interval			
≤ 40 дней ≤ 40 days	1		
≤ 40 дней ≤ 40 days	1,5575	1,05–2,31	0,0274
Группы Groups			
локальная РБ local RB	1		
местно-распространенная РБ locally widespread RB	4,8044	2,57–8,99	< 0,0001

### Обсуждение

Ме диагностического интервала у пациентов исследуемой группы составила 39 дней, что превышает допустимые 30 дней и дает нам право говорить о несвоевременной диагностике РБ. Более короткий родительский интервал был независимо связан с возрастом: дети до года в 3 раза раньше попадали на осмотр к врачу-специалисту, чем дети старше года, в связи с этим заболевание у них было выявлено лишь с небольшой задержкой в 2 дня. Это сопоставимо с результатами зарубежных исследований [16]. У пациентов старше года мы получили диагностический интервал, равный 50 дням, что свидетельствует о задержке диагноза. Не выявлено достоверной корреляции врачебного интервала, интервала начала лечения и возраста пациента. Еще одним важным критерием своевременно начатого лечения служит интервал между датой окончательного диагноза и началом специальной терапии. Согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.10.2012 № 560н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “детская онкология”», этот интервал

не должен превышать 14 дней. По результатам нашего исследования все пациенты с РБ своевременно начинали лечиться в НИИ ДОиГ с Ме 15 дней для детей до года с небольшой задержкой (Ме – 16,5 дня) для детей старше года. Диагноз мальчикам выставляли с задержкой (врачебный интервал – 25 дней), девочкам – своевременно (врачебный интервал – 13 дней). Необычность первого симптома РБ влияла на сроки консультации родителей с врачом и постановки диагноза [16]. Временные интервалы были значительно короче при лейкокории и гиперемии. При косоглазии время диагностического интервала превышало 40 дней, что является несвоевременным. При ранней диагностике РБ с диагностическим интервалом ≤ 30 дней мы получили локализованные группы РБ (А и В). Длительность родительского интервала влияла на распространенность процесса, чем позже родитель обращался к врачу, тем более распространенную группу РБ (С, Д, Е) получали у пациента. Профилактический осмотр детей позволял выявлять РБ на более ранней стадии с минимальным диагностическим интервалом. По данным международных публикаций, раннее клиническое обнаружение не всегда возможно на ранней стадии онкологического заболевания [17]. Расстояние до онкологического центра не влияло на временные интервалы в нашей работе и в публикациях других авторов [18]. А в исследовании М. Naimi et al. [19] оно было переменной с наибольшим влиянием. БСВ зависела от врачебного и диагностического интервалов, при более короткой задержке прогноз был лучше.

### Заключение

В результате серьезной подготовительной работы с госпитальным канцер-регистром и данными базы была сформирована выборка пациентов с РБ, которая позволила провести данное исследование. Продемонстрирована возможность применения унифицированного госпитального канцер-регистра НИИ ДОиГ на практике. Выявлены и оценены факторы, влияющие на задержку диагностики и начала терапии больных детского возраста с РБ. Возраст, пол пациента, первые симптомы заболевания можно считать предикторами несвоевременной диагностики РБ, которая по-прежнему остается проблемой, требующей постоянного обучения врачей первичного звена и соблюдения установленной частоты профилактических медицинских осмотров. Важно обращать внимание родителей на первые симптомы РБ не только у детей до года, но и у детей старшего возраста, а также повышать их осведомленность о первых симптомах заболевания. На сегодняшний день нельзя назвать наиболее отстающие субъекты по срокам диагностики и начала противоопухолевого лечения детей с РБ, так как расстояние до НИИ ДОиГ никак не влияло на временные интервалы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Демографический ежегодник России 2020, статистический сборник. РОССТАТ. [Электронный ресурс]: [https://gks.ru/bgd/regl/b20\\_13/Main.htm](https://gks.ru/bgd/regl/b20_13/Main.htm) (дата обращения 10.12.2021). [Demographic Yearbook of Russia, 2020. ROSSTAT. [Electronic resource]: [https://gks.ru/bgd/regl/B19\\_16/Main.htm](https://gks.ru/bgd/regl/B19_16/Main.htm) (appeal date 10.12.2021). (In Russ.).]
2. Dang-Tan T., Franco E.L. Diagnosis delays in childhood cancer: a review. *Cancer*. 2007;110(4):703–13. doi: 10.1002/cncr.22849.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Александрова Л.М., Чиссов В.И., Балашов П.Ю., Лутковский А.С., Савинов В.В. Развитие онкологической помощи в Российской Федерации в свете выполнения государственных программ. *Российский медицинский журнал*. 2015;21(2):4–9. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Aleksandrova L.M., Chissov V.I., Balashov P.Yu., Lutkovskii A.S., Savinov V.V. The development of oncological care in the Russian Federation in view of implementation of public programs. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation*. 2015;21(2):4–9. (In Russ.).]
4. Mehta M., Sethi S., Pushker N., Kashyap S., Sen S., Bajaj M.S., Ghose S. Retinoblastoma. *Singapore Med J*. 2012;53(2):128–35; quiz 136. PMID: 22337189.
5. Ward E., DeSantis C., Robbins A., Kohler B., Jemal A. Childhood and Adolescent Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(2):83–103. doi: 10.3322/caac.21219.
6. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. *Онкопедиатрия*. 2014;1:7–12. [Men T.Kh., Polyakov V.G., Aliev M.D. Epidemiology of childhood cancer in Russia. *Onkopediatriya = Oncopediatria*. 2014;1:7–12. (In Russ.).]
7. Tomar A.S., Finger P.T., Gallie B., Mallipatna A., Kivelä T.T., Zhang C., Zhao J., Wilson M.W., Brenna R.C., Burges M., Kim J., Khetan V., Ganesan S., Yarovoy A., Yarovaya V., Kotova E., Yousef Y.A., Nummi K., Ushakova T.L., Yugay O.V., Polyakov V.G., Ramirez-Ortiz M.A., Esparza-Aguilar E., Chantada G., Schaiquevich P., Fandino A., Yam J.C., Lau W.W., Lam C.P., Sharwood P., Moorthy S., Long Q.B., Essuman V.A., Renner L.A., Semenova E., Català J., Correa-Llano G., Carreras E., American Joint Committee on Cancer Ophthalmic Oncology Task Force. Multicenter, International Collaborative Study for AJCC-Staging of Retinoblastoma: Treatment Success and Globe Salvage. *Ophthalmology*. 2020;127(12):1733–46. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.05.051.
8. Wieland R., Lohmann D., Schüler A., Bornfeld N., Havers W. Retinoblastom. *Die Onkologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2004. Pp. 1697–707. doi: 10.1007/978-3-662-06670-6-70.
9. Balmer A., Zografos L., Munier F. Diagnosis, and current management of retinoblastoma. *Oncogene*. 2006;25:5341–9. doi: 10.1038/sj.onc.1209622.
10. Kiss S., Leiderman Y., Mukai S. Diagnosis, classification, and treatment of retinoblastoma. *Int Ophthalmol Clin*. 2008;48(2):135–47. doi: 10.1097/IO.0b013e3181693670.
11. Rivas-Perea P., Baker E., Hamerly G., Shaw B.F. Detection of leukocoria using a soft fusion of expert classifiers under non-clinical settings. *BMC Ophthalmol*. 2014;14:110. doi: 10.1186/1471-2415-14-110.
12. Катаргина Л.А., Арестова Н.Н., Михайлова Л.А. Достижения детской офтальмологии в Российской Федерации за 10 лет. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2018;13(2):62–6. doi: 10.18821/1993-1859-2018-13-2-62-66. [Katargina L.A., Arestova N.N., Michaylova L.A. Achievements of pediatric ophthalmology of the Russian Federation for 10 years. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya = Russian Pediatric Ophthalmology*. 2018;13(2):62–6. (In Russ.).]
13. Приказ Минздрава России от 31.10.2012 № 560н (ред. от 02.09.2013) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология» (Зарегистрировано в Минюсте России 22.03.2013 № 27833). [Order of the Ministry of Health of Russia dated 31.10.2012 No. 560n (as amended on 02.09.2013) «On approval of the Procedure for the provision of medical care in the field of “pediatric oncology”» (Registered with the Ministry of Justice of Russia 22.03.2013 No. 27833). (In Russ.).]
14. Murphree A.L. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005;18(1):41–53. doi: 10.1016/j.ohc.2004.11.003.
15. Fabian I.D., Abdallah E., Abdullahi S.U., Abdulqader R.A., Boubacar S.A., Ademola-Popoola D.S., Gole G.A. Global retinoblastoma presentation and analysis by national income level. *JAMA Oncol*. 2020;6(5):685–95. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6716.
16. Loh A.H.P., Ha C., Chua J.H.Y., Seow W.T., Chan M.Y., Tan A.M., Chui C.H. Delays in Diagnosis of Pediatric Solid Tumors in Singapore. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(10):734–8. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181b78725.
17. Berhane A., Hailu T., Mulugeta A. Determinants of delayed diagnosis among pediatric cancer patients from Ayder Comprehensive Specialized Hospital, Mekelle, Northern Ethiopia. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):478. doi: 10.1186/s12887-019-1848-1.
18. Klein-Geltink J.E., Pogany L.M., Barr R.D., Greenberg M.L., Mery L.S. Waiting times for cancer care in Canadian children: impact of distance, clinical, and demographic factors. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(4):318–27. doi: 10.1002/pbc.20156.
19. Haimi M., Peretz Nahum M., Ben Arush M.W. Delay in diagnosis of children with cancer: a retrospective study of 315 children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004;21(1):37–48. doi: 10.1080/pho.21.1.37.48.

Статья поступила в редакцию: 11.05.2021. Принята в печать: 12.12.2021.

Article was received by the editorial staff: 11.05.2021. Accepted for publication: 12.12.2021.