

## Криодеструкция ретинобластомы: 13-летний опыт применения

А.А. Яровой<sup>1</sup>, Д.П. Володин<sup>1</sup>, В.А. Яровая<sup>1</sup>, Т.Л. Ушакова<sup>2,3</sup>, Е.С. Котова<sup>1</sup>, А.М. Чочаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России; Россия, 127486, Москва, Бескудниковский бул., 59а;

<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

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

**Контактные данные:** Денис Павлович Володин [volodin.den2016@yandex.ru](mailto:volodin.den2016@yandex.ru)

**Введение.** Криодеструкция (КД) является одним из основных методов лечения малых ретинобластом (РБ) и остается «золотым стандартом» лечения малых опухолей преэкваatorialной локализации, однако количество масштабных исследований в литературе, посвященных данной проблеме, невелико, и они представлены лишь единичными исследованиями.

**Цель исследования** – оценить отдаленные результаты КД РБ.

**Материалы и методы.** В период с 2008 по 2021 г. КД проведена у 87 детей (98 глаз, 169 очагов) с РБ. Мальчиков было 49 (56 %), девочек – 38 (44 %). Средний возраст на момент лечения составил 22 месяца (от 0 до 73 месяцев). Бинокулярная РБ наблюдалась у 70 (80 %) пациентов, монокулярная – у 17 (20 %). В 19 (22 %) случаях КД проводилась на единственном глазу. Всего методом КД пролечены 169 опухолевых очагов. Наибольший процент пролеченных очагов (138 очагов, 82 %) имели преэкваatorialную локализацию (35 очагов – на средней периферии и 103 – на крайней периферии глазного дна). Тридцать один (18 %) очаг располагался постэкваatorialно. Средняя высота опухоли составила 1,2 (от 0,4 до 2,9) мм, средняя протяженность – 2,2 (от 0,9 до 4,9) мм.

В подавляющем большинстве случаев ( $n = 78$ , 87 %) КД выполнялась с предварительным разрезом конъюнктивы и отсепаровкой теноновой капсулы в проекции опухолевого очага, после чего осуществлялась двукратная аппликация экспозицией 60 с по «классической» технологии («замораживание–оттаивание»). В 13 % ( $n = 9$ ) случаев КД проводилась трансконъюнктивально без разреза конъюнктивы. В качестве хладагента во всех случаях использовался углекислый газ ( $-78^{\circ}\text{C}$ ).

**Результаты.** Клинически полная регрессия опухоли после проведения КД была достигнута в 63 % случаев (106 очагов), из них в 91 % случаев (96 очагов) – после 1 сеанса КД, в 8 % наблюдений (9 очагов) – после 2 сеансов, в 1 случае (1 %) – после 4 сеансов КД. В 10 % наблюдений (17 очагов) была отмечена частичная регрессия опухоли с последующим применением транспупиллярной лазерной термотерапии (ТТТ). В 27 % случаев (43 очага) был выявлен продолженный рост или рецидив опухоли, в связи с чем применялись другие методы локального лечения (брахитерапия, лазерная термотерапия, селективная интраартериальная и интравитреальная химиотерапия). В результате проведения органосохраняющего лечения удалось сохранить 90 (92 %) глаз, 8 (8 %) глаз были энуклеированы.

Осложнения после КД со стороны заднего отрезка были представлены частичным гемофтальмом у 3 (3 %) пациентов из 87, претуморальным (преретинальным) кровоизлиянием в 7 (8 %) случаях, субретинальным кровоизлиянием ( $n = 2$ , 2 %), локальной отслойкой сетчатки ( $n = 2$ , 2 %), 1 (1 %) случае разрыва сетчатки, а также формированием витреоретинальных тракций у 2 (2 %) пациентов. Средний срок наблюдения после проведения КД составил 44 мес (от 4 до 121 мес).

**Заключение.** КД по-прежнему занимает важное место в локальном лечении РБ, в особенности при лечении малых очагов периферической локализации. Тем не менее отдаленные результаты показали, что 1 сеанса КД зачастую недостаточно для достижения полной регрессии опухоли, и это требует либо повторного применения КД, либо применения других методов лечения, чаще всего ТТТ. Впрочем, применение КД особенно актуально при лечении малых опухолевых очагов преэкваatorialной локализации, которые остаются резистентными к проведению ТТТ, а также при высоте опухоли более 1 мм и ее протяженности более 2 мм, которые являются достаточно большими и неудобными для выполнения ТТТ при подобной локализации опухоли.

**Ключевые слова:** криодеструкция, ретинобластома, локальное лечение

**Для цитирования:** Яровой А.А., Володин Д.П., Яровая В.А., Ушакова Т.Л., Котова Е.С., Чочаева А.М. Криодеструкция ретинобластомы: 13-летний опыт применения. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(3):48–55.

### Информация об авторах

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

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

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

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](mailto:ushtat07@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-3263-6655>, SPIN-код: 2065-8779

Е.С. Котова: врач-аспирант НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: [elenkotenko@gmail.com](mailto:elenkotenko@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-3396-5461>, SPIN-код: 9605-2491

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

**Вклад авторов**

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

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

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

Т.Л. Ушакова: участие в концепции лечения, научное редактирование статьи

Е.С. Котова: обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных

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

**Cryotherapy of retinoblastoma: 13-year experience**

**A.A. Yarovoy<sup>1</sup>, D.P. Volodin<sup>1</sup>, V.A. Yarovaya<sup>1</sup>, T.L. Ushakova<sup>2,3</sup>, E.S. Kotova<sup>1</sup>, A.M. Chocheva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex “Eye microsurgery”, Ministry of Health of Russia; 59a Beskudnikovskiy Blvd., Moscow, 127486, Russia; <sup>2</sup>Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; <sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

**Introduction.** Cryotherapy (CT) is one of the main methods of small retinoblastoma (Rb) treatment and remains the “gold standard” for the treatment of small tumors of pre-equatorial localization, however, the number of studies in the literature on this problem is small, and they are represented only by single studies.

**Purpose of the study** – to evaluate long-term results of CT of Rb.

**Materials and methods.** During the period from 2008 to 2021 CT was performed in 87 children (98 eyes, 169 tumors) with Rb. 49 (56 %) patients were boys, 38 (44 %) were girls. The average age at the time of treatment was 22 months (from 0 to 73 months). Bilateral RB was observed in 70 (80 %) patients, unilateral – in 17 (20 %). In 19 (22 %) cases, CT was performed on a single eye. A total of 169 tumors were treated by CT. Most of the treated tumors (138 foci, 82 %) had pre-equatorial localization (35 tumors – on the mid periphery and 103 tumors – on the far periphery of the fundus). 31 (18 %) tumors located postequatorially. The mean tumor thickness was 1.2 (from 0.4 to 2.9) mm, the mean basal diameter was 2.2 (from 0.9 to 4.9) mm.

In the vast majority of cases (n = 78, 87 %), CT was performed with an incision of the conjunctiva and separation of the tenon capsule in the projection of the tumor, then a double application with an exposure of 60 seconds was carried out according to the “classic” technology (“freeze–thaw”). In 13 % of cases (n = 9), CT was performed transconjunctivally without a conjunctival incision. In all cases, carbon dioxide (–78 °C) was used as a refrigerant.

**Results.** Complete tumor regression after CT was achieved in 63 % of cases (106 tumors), of which in 91 % of cases (96 tumors) – after one CT session, in 8 % (9 tumors) – after 2 sessions, in one (1 %) case – after 4 CT sessions. In 10 % of cases (17 tumors) an incomplete regression was observed and subsequent transpupillary laser thermotherapy was performed. In 27 % of cases (43 tumors), continued tumor growth or recurrence of the tumor was detected, and therefore other methods of local treatment were used (brachytherapy, laser thermotherapy, intra-arterial and intravitreal chemotherapy). As a result of organ-preserving treatment, 90 (92 %) eyes were preserved, 8 (8 %) eyes were enucleated.

Complications after CT included vitreous hemorrhage in 3 (3 %) patients, preretinal hemorrhage in 7 (8 %) cases, subretinal hemorrhage in 2 %, local retinal detachment in 2 %, one (1 %) case of retinal tear, and vitreoretinal traction in 2 (2 %) patients. The mean follow-up time after CT was 44 months (from 4 to 121 months).

**Conclusion.** CT still takes an important place in Rb local treatment, especially in the treatment of small tumors of peripheral localization. However, long-term results have shown that one session of CT is often not enough to achieve complete tumor regression and it requires either repeated use of CT or application of other local methods, mostly transpupillary laser thermotherapy. However, the use of CT is especially relevant in the treatment of small tumors of pre-equatorial localization, which are resistant to thermotherapy, especially in cases of a tumor height more than 1 mm and basal diameter more than 2 mm, which are too large and inconvenient for thermotherapy of peripheral Rb.

**Key words:** cryotherapy, retinoblastoma, local treatment

**For citation:** Yarovoy A.A., Volodin D.P., Yarovaya V.A., Ushakova T.L., Kotova E.S., Chocheva A.M. Cryotherapy of retinoblastoma: 13-year experience. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):48–55.

**Information about the authors**

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

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

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

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: ushatat07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3263-6655>, SPIN-code: 2065-8779

E.S. Kotova: Ophthalmologist, Postgraduate Student of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex “Eye microsurgery”, Ministry of Health of Russia, e-mail: elenkotenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3396-5461>, SPIN-code: 9605-2491

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

#### Authors' contributions

A.A. Yarovoy: scientific and clinical leadership, participation in the concept of treatment, article design development, scientific editing of the article

D.P. Volodin: article design development, review of publications on the topic of the article, collection and analysis of the material, writing of the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume

V.A. Yarovaya: article design development, collection and analysis of the material

T.L. Ushakova: participation in the concept of treatment, scientific editing of the article

E.S. Kotova: review of publications on the topic of the article, collection and analysis of the material

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

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

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

#### Актуальность

Ретинобластома (РБ) — злокачественное новообразование сетчатки, которое не только является наиболее распространенной внутриглазной злокачественной опухолью у детей, но также составляет до 4 % среди всех злокачественных новообразований у пациентов детского возраста [1]. РБ, как правило, встречается у детей в возрасте до 5 лет, чаще от 0 до 2 лет [2, 3], и без отсутствия своевременного и адекватного лечения неуклонно прогрессирует, являясь жизнеугрожающим состоянием.

Современные методы лечения РБ позволили добиться высокого уровня выживаемости. Так, показатели выживаемости в развитых странах в настоящее время приблизились к 100 % [4]. Однако сохранение глаза и особенно зрительных функций (путем минимизации повреждающего воздействия химиотерапии (ХТ), лучевой терапии и локальных методов лечения) по-прежнему остается трудной задачей для врачей-офтальмоонкологов и детских онкологов.

В настоящее время парадигма лечения РБ включает проведение на первом этапе системной и/или локальной ХТ в целях хеморедукции опухоли с последующей консолидацией остаточной опухолевой ткани с применением локальных офтальмологических методов, таких как брахитерапия (БТ), криодеструкция (КД) и транспупиллярная лазерная термотерапия (ТТТ) [5, 6], которые на сегодняшний день активно применяются в клинической практике, в том числе и при недостаточной эффективности ХТ, и зачастую позволяют добиться полной регрессии опухоли [7, 8].

КД является одним из основных методов лечения малых РБ и остается «золотым стандартом» лечения малых опухолей преэкваториальной локализации (высотой до 2–3 мм, протяженностью до 3–5 мм) [6, 9, 10]. При этом, несмотря на более чем полувековую историю применения данного метода для лечения РБ, количество масштабных исследований в зарубежной литературе, посвященных данной проблеме, невелико, и они представлены лишь единичными исследованиями, которые в основном проводились на этапе освоения данной технологии [9, 10]. Что же касается отечественных публикаций, то на сегодняшний день, несмотря на упоминание результатов КД в отдельных исследованиях, посвященных оценке эффективности локального лечения РБ в целом [8, 11], в имеющейся литературе не представлено ни одного крупного

исследования с достаточным количеством клинического материала и результатами лечения в отдаленные сроки наблюдения.

**Цель исследования** — оценить отдаленные результаты КД РБ.

#### Материалы и методы

В период с 2008 по 2021 г. на базе отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (г. Москва) КД проведена 87 пациентам (пролечены 98 глаз, 169 очагов) с РБ. Из них 49 (56 %) пациентов были мальчики, 38 (44 %) — девочки. Средний возраст на момент лечения составил 22 месяца (от 0 до 73 месяцев).

Биокулярная РБ наблюдалась у 70 (80 %) пациентов (у 5 из которых было выявлено метакронное поражение), монокулярная — у 17 (20 %). В 19 (22 %) случаях КД проводилась на единственном глазу.

Распределение по стадиям и группам согласно классификации TNM [12] и ABC-классификации РБ было следующим: T1a стадия (группа А) — 21 (21 %) глаз, T1b стадия (группа В) — 30 (31 %) глаз, T2a стадия (группа С) — 15 (15 %) глаз, T2b стадия (группа D) — 31 (32 %) глаз, T3 стадия (группа E) — 1 (1 %) глаз.

Восемь (8 %) из 87 пациентов имели отягощенный семейный анамнез РБ у одного из родителей, у 15 (15 %) пациентов были выявлены мутации в гене *Rb1* по данным молекулярно-генетических исследований.

У 69 (79 %) пациентов КД предшествовало системное (полихимиотерапия (ПХТ)) ( $n = 26$ ) или комбинированное системное (ПХТ) и локальное химиотерапевтическое лечение — селективная интраартериальная (СИАХТ) и интравитреальная (ИВХТ) ХТ ( $n = 43$ ). Исключительно локальная ХТ предшествовала проведению КД в 14 % случаев ( $n = 12$ ): СИАХТ — у 9 (10 %) пациентов, ИВХТ — у 1 (1 %) пациента, СИАХТ + ИВХТ — у 2 (3 %). Среднее количество курсов СИАХТ на 1 глаз составило 2,5 (от 1 до 6), ИВХТ — 1,7 (от 1 до 6). У 4 (5 %) пациентов (4 глаза) КД использовалась как первичный метод лечения РБ, при этом у 3 из них имела место РБ группы А, у 1 — группы В.

При невозможности проведения и/или неэффективности системной и локальной ХТ, а также резистентности опухоли к другим локальным методам лечения (БТ, ТТТ) как альтернатива энуклеации

у 2 пациентов до КД проведена дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), у 1 больного – стереотаксическая радиохirurgия на установке «Гамма-нож».

КД были подвергнуты 169 опухолевых очагов. Наибольший процент пролеченных очагов (138 очагов, 82 %) имели преэкваториальную локализацию (35 очагов – на средней периферии и 103 очага – на крайней периферии глазного дна). Тридцать один (18 %) очаг располагался постэкваториально, при этом 2 из них имели парамакулярную локализацию. Процентное распределение опухолевых очагов по отделам представлено в таблице.

Необходимость в проведении КД была вызвана наличием остаточных опухолевых очагов после завершения химиотерапевтического лечения в 58 % случаев (99 очагов), продолженным ростом или рецидивом опухоли на рубце после ТГТ в 25 % случаев (42 очага), наличием остаточной опухоли при недостаточной эффективности БТ (4 очага, 2 %), рецидивом опухоли в ранее интактной зоне сетчатки – 12 % случаев (21 очаг), первичной опухоли периферической локализации малого размера на глазах с РБ групп А и В – 4 (2 %) очага. Количество очагов, пролеченных методом КД, в 1 глазу варьировало от 1 до 9 (в среднем – 1,7).

Средняя высота опухоли составила 1,2 (от 0,4 до 2,9) мм, средняя протяженность – 2,2 (от 0,9 до 4,9) мм.

В большинстве случаев ( $n = 84$ , 96 %) КД применялась для лечения малых одиночных очагов (158 очагов)

(рис. 1–3), у 30 из них КД проводилась с нескольких полей (при этом у 3 пациентов КД с нескольких полей выполнялась в ходе 1 сеанса). У 3 (4 %) больных КД использовалась для разрушения малых множественных очагов одной аппликацией (от 2 до 6 очагов).

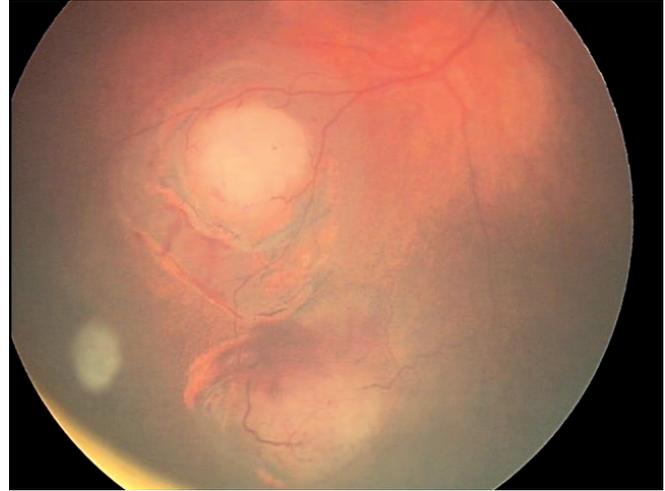


Рис. 2. Два малых опухолевых очага через 1 мин после КД

Fig. 2. Two small tumors 1 minute after CT

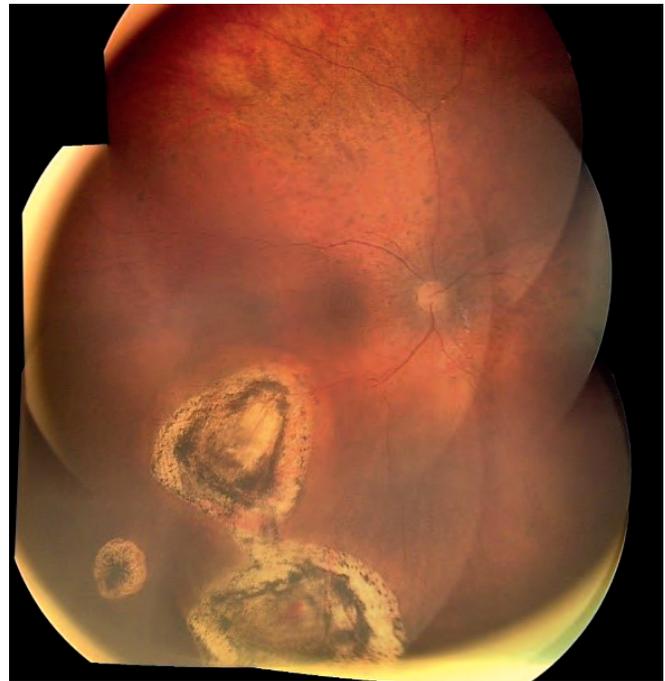


Рис. 3. Два малых опухолевых очага через 1,5 мес после КД

Fig. 3. Two small tumors 1.5 months after CT



Рис. 1. Два малых опухолевых очага перед проведением КД

Fig. 1. Two small tumors before CT

Распределение очагов по локализации

Tumor distribution by localization

Локализация очагов Foci localization	Количество очагов Number of foci	Распределение по отделам Distribution by eye	Количество очагов Number of foci	Распределение по отделам Distribution by eye	Количество очагов Number of foci
Постэкваториальная Post-equatorial	31 (18 %)	Верхний Superior	12 (7 %)	Верхне-височный Superior-temporal	12 (7 %)
Средняя периферия Mid periphery	35 (21 %)	Височный Temporal	18 (11 %)	Верхне-носовой Superior-nasal	24 (14 %)
Крайняя периферия Far periphery	103 (61 %)	Носовой Nasal	22 (13 %)	Нижне-носовой Inferior-nasal	23 (13 %)
Всего Total	169	Нижний Inferior	28 (16 %)	Нижне-височный Inferior-temporal	32 (19 %)

Во всех случаях КД проводилась в условиях общей анестезии после достижения максимального медикаментозного мидриаза. В подавляющем большинстве случаев ( $n = 78, 87\%$ ) КД выполнялась с предварительным разрезом конъюнктивы и отсепаровкой теноновой капсулы в проекции опухолевого очага. Затем к зоне опухолевого очага подводился крионаконечник (диаметром 5 мм), после чего осуществлялась двукратная аппликация экспозицией 60 с по «классической» технологии («замораживание—оттаивание») до характерного офтальмоскопического эффекта в виде появления ледяной сферы вплоть до вовлечения верхушки опухоли и преретинальных отделов стекловидного тела. Операцию заканчивали наложением единичных узловых либо одного непрерывного шва. В 13 % случаев ( $n = 9$ ) КД проводилась трансконъюнктивально без разреза конъюнктивы. В качестве хладагента во всех случаях использовался углекислый газ ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

Статистическая обработка информации осуществлялась в программе Excel.

### Результаты

Клинически полная регрессия опухоли после проведения КД была достигнута в 63 % случаев (106 очагов), из них в 91 % наблюдений (96 очагов) полного разрушения опухоли до плоского хориоретинального рубца удалось достичь после 1 сеанса КД, после 2 сеансов – в 8 % (9 очагов) и в 1 (1 %) случае – после 4 сеансов КД. Среднее количество сеансов КД для достижения полной регрессии составило 1,7 (от 1 до 4).

В 10 % случаев (17 очагов) был отмечен недостаточный эффект после КД в виде частичной регрессии с наличием остаточной опухолевой ткани. Данные очаги были пролечены с применением ТТТ с достижением клинически полной регрессии опухоли.

В 27 % случаев (42 очага) в связи с продолженным ростом или рецидивом опухоли на рубце потребовалось применение других локальных методов (27 очагов – БТ, 14 очагов – ТТТ), в 1 наблюдении после проведения КД была отмечена прогрессия опухоли в виде появления новых очагов в ранее интактных зонах сетчатки и витреальных опухолевых отсевах в непосредственной близости от очага, что потребовало применения локальной ХТ (ИВХТ в сочетании с СИАХТ). Также в 1 случае был выявлен поздний рецидив опухоли на рубце с повторным проведением КД с достижением клинически полной регрессии опухоли.

В результате выполнения органосохраняющего лечения удалось сохранить 90 (92 %) из 98 глаз. Восемь (8 %) глаз были энуклеированы (из них в 2 случаях РБ соответствовала характеристикам группы В, в 6 – группы D) в связи с прогрессией опухоли (из них в 2 наблюдениях энуклеация была выполнена в связи с продолженным ростом очага, подверженного КД, в 6 случаях – в связи с продолженным ростом других очагов). Во всех случаях после получения гистологи-

ческого исследования была выявлена РБ стандартного риска, никто из данных пациентов не получал адьювантной ХТ.

Один (1,1 %) из 87 пациентов умер от развития второй опухоли (эстезионеробластомы).

Осложнения после КД со стороны заднего отрезка были представлены единичными случаями: частичным гемофтальмом у 3 (3 %) пациентов из 87, претуморальным (преретинальным) кровоизлиянием в 7 (8 %) случаях, субретинальным кровоизлиянием ( $n = 2, 2\%$ ), локальной отслойкой сетчатки ( $n = 2, 2\%$ ) (рис. 4, 5) и 1 (1 %) случае разрыва сетчатки (рис. 6, 7) в раннем периоде наблюдения; а также пролиферативной витреоретинопатией с формированием витреоретинальных тракций у 2 (2 %) пациентов в отдаленном периоде наблюдения.

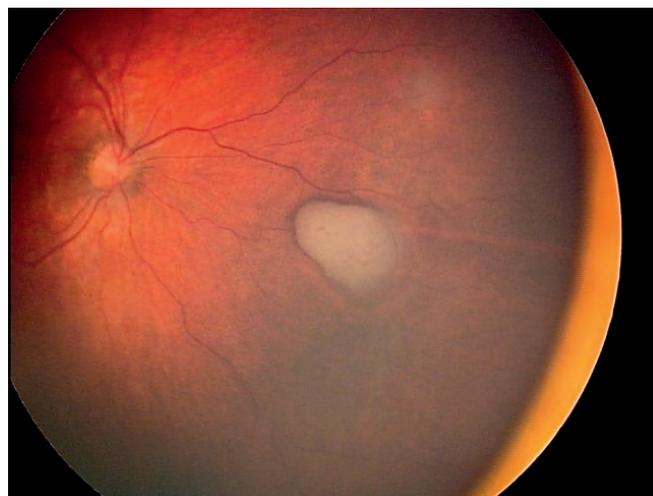


Рис. 4. Опухолевый очаг во внутреннем отделе перед КД

Fig. 4. Tumor in the nasal retina before CT



Рис. 5. Частичная регрессия опухоли и локальная отслойка сетчатки через 2 мес после КД

Fig. 5. Incomplete tumor regression and local retinal detachment two months after CT

Все ранние осложнения были купированы: в 14 случаях самостоятельно, в 1 наблюдении потребовалось проведение курса ретробульбарной инфузии

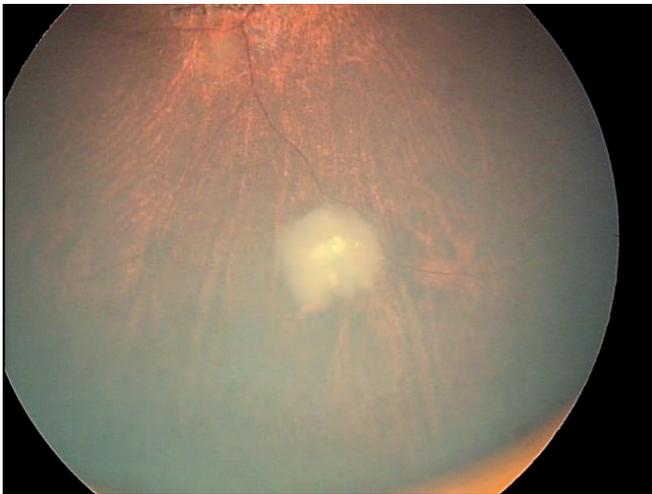


Рис. 6. Опухолевый очаг в нижнем отделе перед КД

Fig. 6. Tumor in the inferior retina before CT

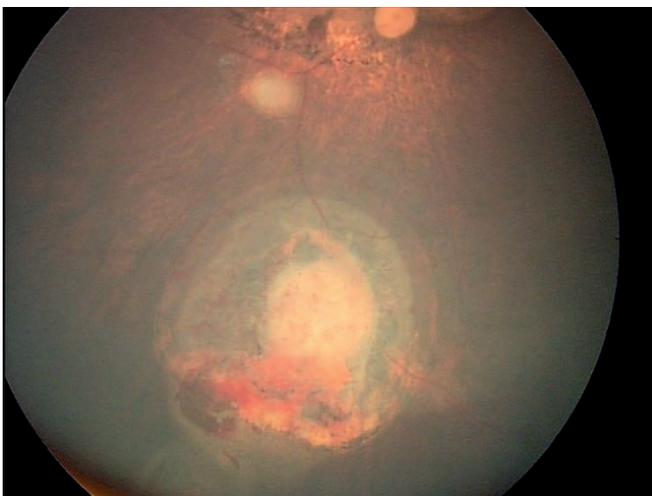


Рис. 7. Разрыв сетчатки по нижней границе аппликации во время КД

Fig. 7. A retinal tear at the lower margin of an application during CT

онной терапии в целях рассасывания гемофтальма с положительным эффектом.

Что же касается осложнений со стороны переднего отрезка, то ни в одном случае не наблюдалось развития серьезных осложнений как в раннем, так и отдаленном периоде наблюдения. В раннем послеоперационном периоде отмечались умеренный отек и гиперемия конъюнктивы, которые были значительно более выраженными у пациентов, которым КД проводилась трансконъюнктивально. Данные изменения расценивались нами как адекватная реакция на воздействие холодом в зоне аппликации и купировались спустя 2–3 нед на фоне инстилляций нестероидных противовоспалительных препаратов.

Средний срок наблюдения после проведения КД составил 44 мес (от 4 до 121 мес).

### Обсуждение

КД является методом разрушения опухоли при помощи низких температур, при которой происходит замораживание опухоли с последующим ее оттаиванием, что приводит к внутриклеточному образованию

кристаллов льда, денатурации белка и изменению рН опухолевых клеток с последующим их увеличением и разрывом клеточных мембран с развитием выраженной экссудативной реакции в ткани опухоли [13].

Первое упоминание применения КД для лечения РБ принадлежит Н. Lincoff et al., которые использовали КД для разрушения опухоли у 1 пациента с РБ с достижением полной регрессии опухоли [14].

Необходимо отметить, что несмотря на то, что КД применяется в клинической практике более 50 лет, на сегодняшний день количество крупных исследований невелико [9, 10], большая часть работ представлена единичными случаями или сериями клинических случаев [14–17], а также упоминанием КД в оценке эффективности локального лечения в целом [8, 18].

На сегодняшний день показанием к применению КД являются малые опухолевые очаги (высотой до 2–3 мм, протяженностью менее 3–5 мм), как правило, расположенные на средней и крайней периферии глазного дна без распространения на передний отрезок глаза и без витреальных опухолевых отсеков [6, 9, 10]. Также в литературе описана возможность применения КД при опухолях постэкваториальной локализации в случае недостаточной эффективности лазерного лечения (ТТТ и лазерной коагуляции) [9, 10].

Согласно имеющимся литературным данным, КД может использоваться для разрушения остаточных опухолевых очагов после завершения химиотерапевтического лечения, для рецидивных очагов в ранее интактной зоне сетчатки, недостаточном эффекте, продолженном росте или рецидиве опухоли после применения других локальных методов (БТ, лазерной коагуляции). Также имеются данные о возможном эффективном лечении первичных опухолей малого размера преэкваториальной локализации без предшествующей ХТ у пациентов с РБ группы А [9]. В нашем исследовании были представлены все вышеуказанные группы очагов.

Традиционной методикой выполнения КД является трехкратная криоаппликация в проекции опухолевого очага по технологии «замораживание–оттаивание» вплоть до образования ледяной сферы с вовлечением верхушки опухоли и преретинальных слоев стекловидного тела [6, 9, 10, 14]. Вместе с тем остается неопределенным вопрос продолжительности одной аппликации, по данным различных авторов, этот показатель значительно варьирует (от 15 до 60 с), при этом наиболее часто используется экспозиция, равная 60 с [6, 9, 10, 16]. В нашем исследовании мы использовали именно такую продолжительность одной аппликации, однако в целях осуществления более щадящего воздействия на окружающие опухоль здоровые ткани и уменьшения риска развития осложнений мы выполняли КД с двукратной аппликацией по стандартной технологии.

Особенностью нашего подхода является выполнение КД в подавляющем большинстве случаев (87 %) с предварительным разрезом конъюнктивы в зоне опухолевого очага, в то время как в основных

исследованиях, посвященных данной проблеме, КД проводилась трансконъюнктивально, а разрез применялся лишь при постэкваториальной локализации РБ в целях возможности подведения крионаконечника к проекции опухоли [9, 10]. Подобная тактика объясняется тем, что, по нашим наблюдениям, выраженность послеоперационной реакции конъюнктивы на воздействие холода при проведении КД с предварительным ее рассечением была значительно меньше, чем при трансконъюнктивальном подходе (несмотря на имеющуюся операционную рану и наложение швов). Также необходимо отметить, что отдаленных осложнений со стороны переднего отрезка при таком подходе в указанные сроки наблюдения не наблюдалось ни в одном случае.

В качестве хладагента при КД РБ в клинической практике могут применяться жидкий азот и углекислый газ [6, 9, 10]. В нашем исследовании использовался углекислый газ, температура заморозки которого составляет  $-78^{\circ}\text{C}$ .

Что же касается эффективности КД как самостоятельного метода лечения, то, по данным 2 наиболее крупных исследований, она составляет 70 % и 79 % соответственно [9, 10]. Более низкую эффективность КД в нашей работе можно объяснить более широким применением ТТТ для лечения остаточных опухолевых очагов при недостаточной эффективности после первого сеанса КД. Так, в нашем исследовании в 32 % случаев (54 очага) после первого сеанса КД обнаруживалась остаточная опухолевая ткань на рубце, при этом из них 35 очагов были пролечены с использованием ТТТ и лишь в 19 наблюдениях проводился повторный сеанс КД. Это объясняется тем, что, как уже ранее было отмечено А.С. Molteno и J.A. Shields et al., повторное проведение КД значительно повышает риск развития внутриглазных осложнений, таких как разрыв сетчатки, локальная отслойка сетчатки и гемофтальм [10, 17]. Вместе с тем ТТТ является высокоэффективным методом лечения малых РБ с возможностью прецизионной фокусировки лазерного излучения, однако особенности анатомического строения глаза ограничивают применение ТТТ для лечения опухолей, расположенных преэкваatorialно ввиду риска ятрогенного повреждения экватора хрусталика и радужной оболочки с возможным развитием таких осложнений, как секторальная атрофия радужки, локальное помутнение хрусталика и формирование синехий [19]. Предложенная нами технология проведения ТТТ с одновременной склерокомпрессией в проекции опухолевого очага [20] позволяет значительно снизить риск ятрогенного повреждения вышеуказанных структур и добиваться полной регрессии малых РБ данной локализации, что было описано в проведенном ранее исследовании [21].

Кроме того, в работе J.A. Shields et al. отмечено, что КД обладает наибольшей эффективностью в тех случаях, когда опухолевый очаг не был подвержен лучевой терапии, БТ или лазерным методам лечения

[10]. В нашей работе в 27 % случаев КД предшествовало проведение ТТТ или БТ.

Несмотря на это, в нашей клинической практике КД остается незаменимым методом лечения очагов преэкваatorialной локализации при высоте опухолевых очагов от 1 до 3 мм и протяженностью от 2 до 5 мм, а также при неэффективности ранее проведенной ТТТ. Так, в четверти случаев в нашем исследовании необходимость проведения КД была вызвана продолженным ростом или рецидивом опухоли на рубце после ТТТ.

Несмотря на высокий локальный контроль при применении КД для лечения РБ, данный метод не лишен осложнений, а также сопряжен с большой площадью хориоретинальной атрофии с учетом повреждения холодом здоровых тканей. Наиболее распространенными осложнениями после КД, по данным J.A. Shields и D.H. Abramson et al., являются частичный гемофтальм (4–6 %), преретинальные кровоизлияния (8 %), локальная экссудативная отслойка сетчатки (1–6 %), реже встречаются разрыв сетчатки (1 %) и витреоретинальные тракции (1 %) [9, 10]. Также вышеуказанные осложнения упоминались в описании клинических случаев, посвященных КД РБ [14, 17, 22, 23]. Осложнения после КД, как правило, транзиторные и самостоятельно купируются в сроки от 2 нед до 2 мес, однако в определенных клинических ситуациях может потребоваться хирургическое вмешательство по поводу отслойки сетчатки [23]. Частота вышеуказанных осложнений в нашем исследовании была сопоставима с литературными данными: частичный гемофтальм наблюдался в 3 % случаев, преретинальные кровоизлияния – в 8 %, локальная отслойка сетчатки – в 2 %, разрыв сетчатки – в 1 %, формирование витреоретинальных тракций – в 2 %.

### Заключение

КД по-прежнему занимает одну из ведущих позиций в локальном лечении РБ, в особенности при лечении малых очагов, расположенных на периферии глазного дна. Тем не менее собственные отдаленные результаты показали, что 1 сеанса КД зачастую недостаточно для достижения полной регрессии опухоли, что требует либо повторного выполнения КД, либо применения других методов лечения, чаще всего ТТТ. Кроме того, КД является достаточно агрессивным методом с большой площадью повреждения здоровых тканей и возможным развитием осложнений, в особенности при повторном проведении КД, что требует осторожного подхода и поиска более щадящих способов воздействия, в особенности у детей с РБ на единственном глазу. Впрочем, применение КД особенно актуально при лечении малых опухолевых очагов преэкваatorialной локализации, которые остаются резистентными к проведению ТТТ, а также при высоте опухоли более 1 мм и ее протяженности более 2 мм, которые являются достаточно большими и неудобными для выполнения ТТТ при подобной локализации опухоли.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Rao R., Honavar S.G. Retinoblastoma. *Indian J Pediatr.* 2017;84(12):937–44. doi: 10.1007/s12098-017-2395-0.
- Broadus E., Topham A., Singh A. D. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975-2004. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(1):21–3. doi: 10.1136/bjo.2008.138750.
- Ушакова Т.Л. Этиология, патогенез, клиника, диагностика ретинобластомы. Проблемы органосохраняющего лечения. *Детская онкология* 2003;1:40–5. [Ushakova T.L. Etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis of retinoblastoma. Problems of organ-preserving treatment. *Detskaya onkologiya = Pediatric Oncology.* 2003;1:40–5. (In Russ.)]
- Fabian I.D., Abdallah E., Abdullahi S.U., Abdulqader R.A., Boubacar S.A., Ademola-Popoola D.S., Adio A., Afshar A.R., Aggarwal P., Aghaji A.E., Ahmad A. Global retinoblastoma presentation and analysis by national income level. *JAMA Oncol.* 2020;6(5):685–95. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6716.
- 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.
- Поляков В.Г. Клинические рекомендации «Ретинобластома». Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2017. [Polyakov V.G. Clinical Recommendations “Retinoblastoma”. Ministry of Health of the Russian Federation, 2017. (In Russ.)].
- Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Горовцова О.В., Яровой А.А., Саакян С.В., Летыгин И.А., Матинян Н.В., Кукушкин А.В., Мартынов Л.А., Погребняков И.В., Иванова О.А., Серов Ю.А., Яровая В.А., Глеков И.В., Виршке Э.Р., Долгушин Б.И., Поляков В.Г. Новая эра органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой в России: мультицентровое когортное исследование. *Онкопедиатрия.* 2018;5(1):51–69. doi: 10.15690/onco.v5i1.1866. [Ushakova T.L., Trofimov I.A., Gorovtsova O.V., Yarovoy A.A., Saakyan S.V., Letyagin I.A., Matinyan N.V., Kukushkin A.V., Martynov L.A., Pogrebnyakov I.V., Ivanova O.A., Serov Y.A., Yarovaya V.A., Glekov I.V., Virshke E.R., Dolgushin B.I., Polyakov V.G. A New Era of Organ-Preserving Treatment in Pediatric Intraocular Retinoblastoma in Russia: A Multicentre Study. *Onkopediatria = Oncopediatrics.* 2018;5(1):51–69. (In Russ.)].
- Яровой А.А., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г., Булгакова Е.С., Кривовяз О.С., Горовцова О.В. Результаты локального лечения ретинобластомы при недостаточной эффективности полихимиотерапии. *Офтальмохирургия.* 2014;(1):79–84. [Yarovoy A.A., Ushakova T.L., Polyakov V.G., Bulgakova E.S., Krivovяз O.S., Gorovtsova O.V. Results of local treatment of retinoblastoma after polychemotherapy. *Oftal'mokhirurgiya = Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2014;(1):79–84. (In Russ.)].
- Abramson D.H., Ellsworth R.M., Rozakis G.W. Cryotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 1982;100(8):1253–6. doi: 10.1001/archophth.1982.01030040231003.
- Shields J.A., Parsons H., Shields C.L., Giblin M.E. The role of cryotherapy in the management of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol.* 1989;108(3):260–4. doi: 10.1016/0002-9394(89)90116-5.
- Котова Е.С., Яровой А.А., Бузуртанов М. Б. Эффективность локального лечения ретинобластомы на крайней периферии глазного дна. Современные технологии в офтальмологии. 2020;(3):110–11. doi: 10.25276/2312-4911-2020-3-110-111. [Kotova E.S., Yarovoy A.A., Buzurtanov M.B. Ehffektivnost' lokal'nogo lecheniya retinoblastomy na krainei periferii glaznogo dna. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii = Modern Technologies in Ophthalmology.* 2020;(3):110–1. (In Russ.)].
- TNM8: The updated TNM classification for retinoblastoma. *Community Eye Health.* 2018;31(101):34. PMID: 29915471.
- Gage A.A., Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology.* 1998;37(3):171–86. doi: 10.1006/cryo.1998.2115.
- Lincoff H., McLean J., Long R. The cryosurgical treatment of intraocular tumors. *Am J Ophthalmol.* 1967;63(3):389–99. doi: 10.1016/0002-9394(67)90234-6.
- Rubin M.L. Cryopexy treatment for retinoblastoma. *Am J Ophthalmol.* 1968;66(5):870–1. doi: 10.1016/0002-9394(68)92802-x.
- Tolentino F.I., Tablante R.T. Cryotherapy of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 1972;87(1):52–5. doi: 10.1001/archophth.1972.01000020054011.
- Molteno A.C. Efficacy of cryotherapy in retinoblastoma. *S Afr Med J.* 1976;50(28):1089–92. PMID: 959914.
- Hamel P., Heon E., Gallie B.L., Budning A.S. Focal therapy in the management of retinoblastoma: when to start and when to stop. *J AAPOS.* 2000;4(6):334–7. doi: 10.1067/mpa.2000.107902.
- Shields C.L., Santos M.C.M., Diniz W., Gündüz K., Mercado G., Cater J.R., Shields J.A. Thermotherapy for Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(7):885–93. doi: 10.1001/archophth.117.7.885.
- Яровой А.А., Дога А.В., Логинов Р.А., Яровая В.А., Котельникова А.В. Способ лазерного лечения патологии крайней периферии глазного дна при обратной офтальмоскопии. Патент на изобретение № RU 2 715 194 C1, 2020 г. [Yarovoy A.A., Doga A.V., Loginov R.A., Yarovaya V.A., Kotel'nikova A.V. Method for laser treatment of pathology of the extreme periphery of the fundus during reverse ophthalmoscopy. Patent for invention No. RU 2 715 194 C1, 2020. (In Russ.)].
- Яровой А.А., Володин Д.П., Яровая В.А., Ушакова Т.Л., Котова Е.С., Чочаева А.М., Поляков В.Г. Лазерная транспупиллярная термотерапия ретинобластомы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2021;8(3):43–9. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-3-43-49. [Yarovoy A.A., Volodin D.P., Yarovaya V.A., Ushakova T.L., Kotova E.S., Chochaeva A.M., Polyakov V.G. Transpupillary laser thermotherapy of retinoblastoma. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2021;8(3):43–9. (In Russ.)].
- Anagnoste S.R., Scott I.U., Murray T.G., Kramer D., Toledano S. Rhegmatogenous retinal detachment in retinoblastoma patients undergoing chemoreduction and cryotherapy. *Am J Ophthalmol.* 2000;129(6):817–9. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00407-4.
- Baumal C.R., Shields C.L., Shields J.A., Tasman W.S. Surgical repair of rhegmatogenous retinal detachment after treatment for retinoblastoma. *Ophthalmology.* 1998;105(11):2134–9. doi: 10.1016/S0161-6420(98)91139-3.

Статья поступила в редакцию: 06.06.2022. Принята в печать: 02.09.2022.

Article was received by the editorial staff: 06.06.2022. Accepted for publication: 02.09.2022.