



Макаревич О.О.<sup>1</sup>✉, Науменко Л.В.<sup>2</sup>, Кочубинский Д.В.<sup>1</sup>, Горбач М.А.<sup>1</sup>, Конопля Н.Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

## Результаты лечения ретинобластомы в Республике Беларусь за период 1997–2021 гг.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Макаревич О.О. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи; Науменко Л.В. – критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Кочубинский Д.В. – критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Горбач М.А. – критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Конопля Н.Е. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

Подана: 01.08.2023

Принята: 12.09.2023

Контакты: vogika@yandex.ru

### Резюме

**Цель.** Анализ результатов лечения пациентов с ретинобластомой в Республике Беларусь за период 1997–2021 гг.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт и историй болезней пациентов с ретинобластомой за период 1997–2021 гг., проходивших лечение и наблюдение в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (далее – Центр) Республики Беларусь. Проведена оценка результатов лечения пациентов по протоколам ОРЕС-ОЈЕС (1997–2002 гг.), RBL-2003 (2003–2015 гг.), RBL-2016 (2016–2021 гг.). Для оценки отдаленных результатов лечения использован метод множительных оценок Каплана – Мейера.

**Результаты.** За период 1997–2021 гг. общая выживаемость составила  $93\% \pm 2\%$ . Бессобытийная выживаемость за период 1997–2021 гг. составила  $76\% \pm 3\%$ . За период наблюдения 222 глаза было вовлечено в опухолевый процесс, выживаемость глаз составила  $42\% \pm 4\%$ . Общая выживаемость пациентов с ретинобластомой, пролеченных по протоколу RBL-2003, увеличилась до  $97\% \pm 2\%$  в сравнении с протоколом ОРЕС-ОЈЕС ( $76\% \pm 7\%$ ). Общая выживаемость пациентов с начальной стадией интраокулярной ретинобластомы (группа А, В, С) за период 1997–2021 гг. составляет 100%. Общая выживаемость пациентов с ретинобластомой в группах D, E составляет: ОРЕС-ОЈЕС –  $75\% \pm 8\%$ , RBL-2003 –  $95\% \pm 3\%$ , RBL-2016 – 100% ( $p=0,0002$ ). Бессобытийная выживаемость пациентов с ретинобластомой составляет: ОРЕС-ОЈЕС –  $67,6\% \pm 8\%$ , RBL-2003 –  $82,3\% \pm 4\%$ , RBL-2016 –  $80,5\% \pm 6,2\%$  ( $p=0,0936$ ). Бессобытийная выживаемость пациентов с ретинобластомой в группах А, В, С составляет: ОРЕС-ОЈЕС – 100%, RBL-2003 –  $77,4\% \pm 8,1\%$ , RBL-2016 –  $76,5\% \pm 10,3\%$  ( $p=0,4704$ ). Бессобытийная



выживаемость пациентов с ретинобластомой в группах D, E составляет: OPEC-OJEC –  $65,6\% \pm 8,4\%$ , RBL-2003 –  $84,4\% \pm 4,5\%$ , RBL-2016 –  $83,3\% \pm 7,6\%$  ( $p=0,0475$ ). Выживаемость глаз составила: OPEC-OJEC –  $14,0\% \pm 5,3\%$ , RBL-2003 –  $42,9\% \pm 5,0\%$ , RBL-2016 –  $75,7\% \pm 6,2\%$  ( $p<0,0001$ ). Выживаемость глаз в группах A, B, C составила: OPEC-OJEC –  $85,7\% \pm 13,2\%$ , RBL-2003 –  $85,5\% \pm 4,8\%$ , RBL-2016 –  $92,6\% \pm 5\%$  ( $p=0,1872$ ). Выживаемость глаз в группах D, E составила: OPEC-OJEC –  $5,6\% \pm 3,8\%$ , RBL-2003 –  $23,2\% \pm 5,1\%$ , RBL-2016 –  $54,3\% \pm 11,1\%$  ( $p=0,0003$ ).

**Заключение.** Внедрение протокола RBL-2003 позволило увеличить общую выживаемость пациентов с ретинобластомой. Редуцирование системной химиотерапии при начальных стадиях интраокулярной ретинобластомы и использование интраартериальной химиотерапии и интравитреальных инъекций в протоколе RBL-2016 не привели к снижению общей выживаемости и безрецидивной выживаемости. Протокол RBL-2016 более эффективен в отношении выживаемости глаз для групп D, E интраокулярной ретинобластомы.

**Ключевые слова:** ретинобластома, внутривенная химиотерапия, транспупиллярная термотерапия, интраартериальная химиотерапия, интравитреальные инъекции

Makarevich O.<sup>1</sup>, Naumenko L.<sup>2</sup>, Kochubinsky D.<sup>1</sup>, Gorbach M.<sup>1</sup>, Konoplya N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

## Results of Retinoblastoma Treatment in Belarus for the Period 1997–2021

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Makarevich O. – significant contribution to the idea and design of the study, data collection, analysis and interpretation of data, preparation of the article; Naumenko L. – critical revision of the article in terms of significant intellectual content, final approval of the version of the article for publication; Kochubinsky D. – critical revision of the article in terms of significant intellectual content, final approval of the version of the article for publication; Gorbach M. – critical revision of the article in terms of significant intellectual content, final approval of the version of the article for publication; Konoplya N. – a significant contribution to the idea and design of the study, a critical revision of the article in terms of significant intellectual content, final approval of the version of the article for publication.

Submitted: 01.08.2023

Accepted: 12.09.2023

Contacts: vogika@yandex.ru

### Abstract

**Purpose.** To estimate results of retinoblastoma treatment for the period 1997–2021.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of medical documents of patients with retinoblastoma for the period 1997–2021 who were treated and monitored at the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology was carried out. The estimation of the results of treatment of patients according to the protocols OPEC-OJEC (1997–2002), RBL-2003 (2003–2015), RBL-2016 (2016–2021) was carried out. Long-term treatment results were assessed by means of the Kaplan – Meier estimator method.

**Results.** The overall survival rate was  $93\% \pm 2\%$  for the period 1997–2021. The event-free survival rate was  $76\% \pm 3\%$  for the period 1997–2021. During the observation period, 222 eyes were involved in the tumor process, the survival rate of the eyes was  $42\% \pm 4\%$ . The overall survival rate of patients with retinoblastoma treated according to the RBL-2003 protocol increased to  $97\% \pm 2\%$  compared to the OPEC-OJEC protocol ( $76\% \pm 7\%$ ). The overall survival rate of patients with the initial stage of intraocular retinoblastoma (group A, B, C) is 100% for the period 1997–2021. The overall survival rate of patients with retinoblastoma in groups D, E is: OPEC-OJEC –  $75\% \pm 8\%$ , RBL-2003 –  $95\% \pm 3\%$ , RBL-2016 – 100% ( $p=0,0002$ ). The event-free survival rate of patients with retinoblastoma is: OPEC-OJEC –  $67,6\% \pm 8\%$ , RBL-2003 –  $82,3\% \pm 4\%$ , RBL-2016 –  $80,5\% \pm 6,2\%$  ( $p=0,0936$ ). Event-free survival of patients with retinoblastoma in groups A, B, C is: OPEC-OJEC – 100%, RBL-2003 –  $77,4\% \pm 8,1\%$ , RBL-2016 –  $76,5\% \pm 10,3\%$  ( $p=0,4704$ ). Event-free survival of patients with retinoblastoma in groups D, E is: OPEC-OJEC –  $5,6\% \pm 3,8\%$ , RBL-2003 –  $23,2\% \pm 5,1\%$ , RBL-2016 –  $54,3\% \pm 11,1\%$  ( $p=0,0003$ ).

**Conclusion.** The implementation of the RBL-2003 allowed to increase the overall survival of patients with retinoblastoma. The reduction of systemic chemotherapy in the initial stages of intraocular retinoblastoma and the use of intraarterial chemotherapy and intravitreal injections in the RBL-2016 protocol did not lead to a decrease in overall survival and relapse-free survival. The RBL-2016 protocol is more effective in terms of eye survival for groups D, E of intraocular retinoblastoma.

**Keywords:** retinoblastoma, intravenous chemotherapy, transpupillary thermotherapy, intraarterial chemotherapy, intravitreal injections

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Ретинобластома – наиболее частая злокачественная внутриглазная опухоль детского возраста, вызванная мутациями в гене ретинобластомы (RB1), расположенном на хромосоме 13q14.2 [1, 2]. Частота ретинобластомы составляет примерно 1 на 17 000 живорождений, при этом ежегодно во всем мире диагностируется примерно 8000 новых случаев [3]. Ретинобластома является прототипом наследственного рака у людей. Аутосомно-доминантное наследование наблюдается в 30–40% случаев, тогда как на остальные 60–70% приходится ненаследуемый спорадический тип [4]. Ретинобластома возникает из-за инактивации обоих аллелей гена – супрессора опухоли RB1, что приводит к дефектному белку Rb (pRB) с последующим нарушением клеточного цикла и неконтролируемой клеточной пролиферации. Ретинобластома без надлежащего лечения приводит к смерти в течение 1–2 лет [5], но при адекватном лечении выживаемость в развитых странах превышает 95% [4, 6]. В развивающихся странах Африки общая выживаемость при ретинобластоме составляет около 70% [7].

Лечение ребенка с ретинобластомой предполагает соблюдение баланса между жизнью пациента, сохранением глазного яблока и максимальным зрительным потенциалом [8]. Энуклеация (с культей зрительного нерва 10–15 мм) сама по себе излечивает 85–90% детей с моностеральной ретинобластомой (без конституциональной мутации гена RB1) при отсутствии экстраокулярного распространения процесса [1, 8]. Консервативные методы лечения ретинобластомы включают внутривенную



химиотерапию, транспупиллярную термотерапию (ТТТ), лазерную фотокоагуляцию, криотерапию, брахитерапию, дистанционную лучевую терапию (в случаях прогрессирующей или рецидивирующей внутриглазной ретинобластомы и экстраокулярной ретинобластомы) и локальную химиотерапию, проводимую путем субконъюнктивальных инъекций (карбоплатин), субтеноновых инъекций (карбоплатин), интравитреальных инъекций (мелфалан и топотекан), или внутриартериальную химиотерапию (мелфалан отдельно или в сочетании с топотеканом). Внутривенная химиотерапия показана пациентам с билатеральной ретинобластомой, при экстраокулярном распространении, при интраокулярной ретинобластоме с гистологическими факторами высокого риска после энуклеации и при интраокулярной ретинобластоме при использовании агрессивной локальной терапии для сохранения зрения [8]. Препараты, используемые для лечения ретинобластомы, включают соединения платины (карбоплатин), этопозид, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и ифосфамид [8]. Винкристин, карбоплатин и этопозид составляют наиболее часто используемую комбинацию [4]. Карбоплатин является основой схемы внутривенной химиотерапии из-за высоких уровней, достигаемых в спинномозговой жидкости и стекловидном теле [4]. В ходе клинической практики было показано, что химиотерапия имеет ограничения главным образом из-за способности ретинобластомы становиться устойчивой к лечению [10]. Во всех случаях внутриглазной и экстраокулярной ретинобластомы существует потребность в новых методах лечения, которые являются более эффективными и несут меньший риск токсичности [11].

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Произведен анализ амбулаторных карт и историй болезней 168 пациентов, проходящих лечение и наблюдение в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (далее – Центр) Республики Беларусь.

Лечение пациентов с ретинобластомой в Республике Беларусь с 1997 г. по настоящее время осуществлялось по 3 различным протоколам. В период с 1997 по 2002 г. все пациенты с ретинобластомой проходили системную полихимиотерапию ОРЕС (винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup>, этопозид 180 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>) – ОЈЕС (винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>, этопозид 180 мг/м<sup>2</sup>, карбоплатин 480 мг/м<sup>2</sup>) с последующей энуклеацией глазного яблока.

С 2003 по 2016 г. использовался протокол RBL-2003 (рис. 1) с применением блоков химиотерапии CARBO-VP (ежедневные часовые инфузии в течение 3 дней: этопозид в дозе 150 мг/м<sup>2</sup>/день, карбоплатин в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>/день) для групп I–III по классификации Reese-Ellsworth и для групп IV, V с клиническими и/или КТ-/МРТ-признаками экстраокулярного роста.

При частичном или полном ответе в группах I–III использовались локальные консолидирующие органосохраняющие методы лечения (криотерапия, транспупиллярная химиотерапия, брахитерапия). Полный ответ характеризовался отсутствием клинических признаков активной опухоли. Выделяли 4 типа опухолевой регрессии: тип 0 – полное устранение опухоли без изменения подлежащей сетчатки, I тип – кальцинат на месте активной опухолевой ткани, II тип – полупрозрачная ткань наподобие филе рыбы, без телеангиоэктазий, стационарная, не увеличивающаяся в размере

на протяжении наблюдения, III – сочетание I и II типов регрессии, IV тип – хориоретинальный атрофический очаг на месте опухолевого узла.

Активная опухоль выглядит как кремово-белая масса с выпуклой поверхностью, характеризующей рост, или же как прозрачная масса с телеангиоэктазиями.

Частичный ответ – уменьшение размера опухоли менее чем на 90%, но более чем на 50% с сохранением активности остаточного объема.

Отсутствие ответа – сокращение менее чем на 50% объема опухоли и ее активности.

Прогрессирование заболевания – увеличение более чем на 25% объема активной опухоли, резистентной к локальной терапии. Активная ретинобластома может увеличиваться в размере, но оставаться доступной локальным методам лечения.

Транспупиллярная термотерапия проводилась с использованием диодного лазера с длиной волны 810 нм, мощность излучения составляла 500–1000 мВт, экспозиция – 1000–3000 мс. Мощность и длительность излучения изменялись в соответствии со степенью пигментации сетчатки и опухоли, а также в зависимости от размера опухоли. Доставка излучения осуществлялась с помощью непрямого бинокулярного налобного офтальмоскопа. Лазерному воздействию подвергалась вся опухоль, от периферии к центру. Процедура считалась завершенной после изменения цвета опухоли (побеление). При проведении транспупиллярной термохимиотерапии за 1–3 ч до лазерного воздействия проводилось внутривенное введение карбоплатина в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>.

Криодеструкция использовалась для опухолей диаметром до 3 мм, расположенных на крайней периферии. Криодеструкция опухоли проводилась с помощью криохирургической офтальмологической системы, диаметр зонда составлял 3 мм, замораживание осуществлялось жидким азотом с температурой на поверхности криоаппликатора –196 °С, визуализация опухоли выполнялась с помощью налобного непрямого офтальмоскопа и асферической бесконтактной линзы 20 дптр. Криоаппликации наносились в проекции опухоли в течение времени, необходимого для появления ледяной сферы над поверхностью опухолевого узла, трехкратно с интервалами, во время которых происходило оттаивание ледяной сферы.

Брахитерапия проводилась с применением β-офтальмоаппликатора 106Ru+106Rh. Брахитерапия использовалась для лечения опухолей высотой до 8 мм и основанием, не превышающим 15 мм. Доза на верхушку опухоли составляла 100 Гр, поглощенная доза на склере не превышала 2500 Гр. β-офтальмоаппликатор устанавливается в зоне проекции опухоли на склеру с захватом здоровых тканей.

При продолженном росте или при наличии рецидива, не поддающегося локальному контролю, проводилась энуклеация с последующей оценкой гистологических факторов риска.

После проведения неoadъювантной полихимиотерапии глаза групп IV, V были энуклеированы. Проводилась последующая оценка гистологических факторов риска.

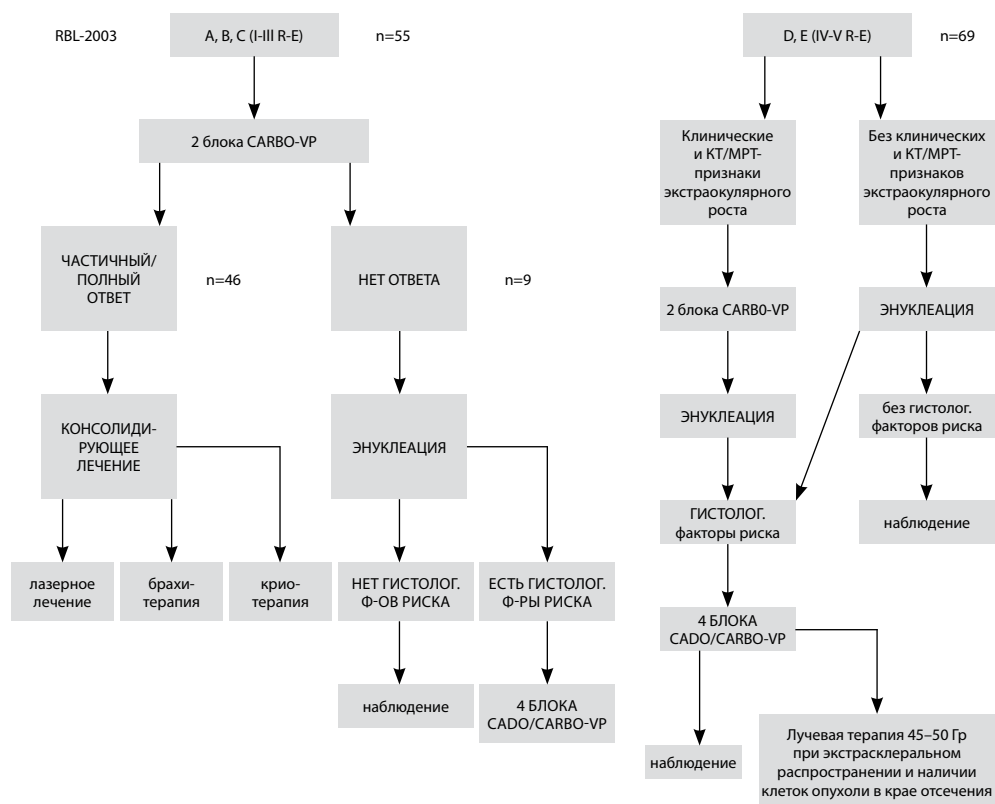
Глаза групп IV, V по классификации Reese-Ellsworth без клинических и КТ-/МРТ-признаков экстраокулярного роста подвергались энуклеации с последующей оценкой гистологических факторов риска.

При наличии массивной инвазии сосудистой оболочки, при распространении опухоли за решетчатую пластинку зрительного нерва, при прорастании опухолевых

клеток в склере проводилось чередование блоков CADO (циклофосамид 300 мг/м<sup>2</sup> ежедневно в течение 5 дней, винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в первый и пятый дни блока, адриамицин 60 мг/м<sup>2</sup> в пятый день блока) и CARBO-VP общим количеством 4. При инвазии склеры и наличии опухолевых клеток в крае отсечения зрительного нерва после полихимиотерапии проводилась лучевая терапия на орбиту в дозе 45–50 Гр.

Стадирование пациентов происходило по классификации Reese-Ellsworth. В дальнейшем для сравнения эффективности протоколов была проведена рестратификация пациентов, пролеченных по протоколам RBL-2003 и OPEC-OJEC, и глаз, вовлеченных в опухолевый процесс, по Международной классификации ретинобластомы 2009 г.

С 2016 г. в протокол RBL были внесены изменения: пациенты групп A, B, C проходили лечение с применением локальных методов: криотерапии, лазерного лечения, брахитерапии, интраартериальной химиотерапии, интравитреальных инъекций цитостатических препаратов. Применение лазерного лечения и криодеструкции опухоли сопровождалось системной химиотерапией CARBO-VP при размерах опухоли более 3 мм (рис. 2).



**Рис. 1. Схема протокола лечения пациентов с ретинобластомой RBL-2003**  
**Fig. 1. The guideline for the treatment of patients with retinoblastoma RBL-2003**

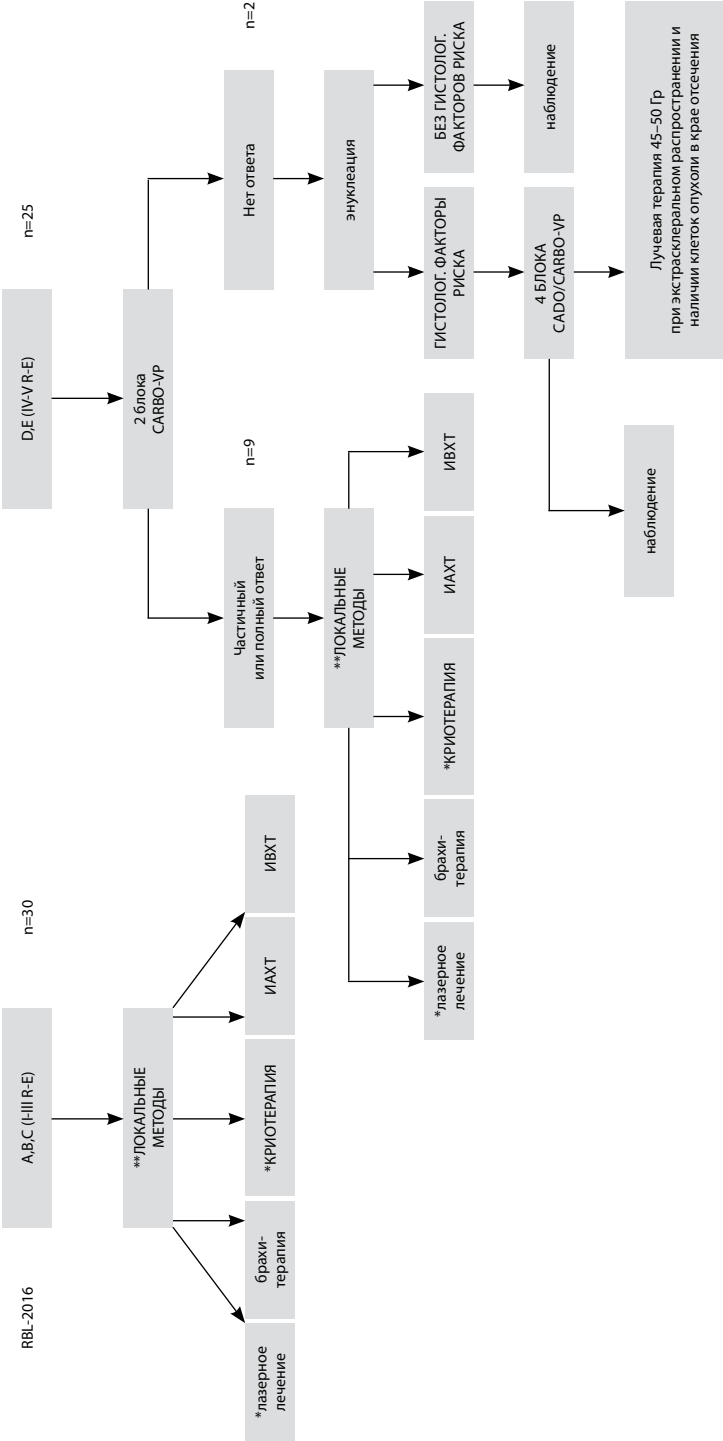


Рис. 2. Схема лечения пациентов с ретинобластомой по протоколу RBL-2016  
Fig. 2. The guideline for the treatment of patients with retinoblastoma RBL-2016

Примечания:

\* возможно использование CARBO-VP совместно с лазерным лечением и криотерапией;

\*\* при продолженном росте или рецидивах, не поддающихся локальному контролю, проводится энуклеация с оценкой гистологических факторов риска.



Интравитреальные инъекции (ИБХТ) проводились в качестве консолидирующего метода лечения при наличии витреальных отсевов в полости стекловидного тела. Для инъекций использовался препарат мелфалан 30 мг/0,15 мл. Перед процедурой выполнялся парацентез передней камеры с изъятием 0,15 мл влаги передней камеры с целью сохранения прежнего внутриглазного давления после проведения интравитреальной инъекции. Инъекция проводилась в 4 мм от лимба в проекции плоской части цилиарного тела в зоне, свободной от опухолевого роста, визуализация иглы осуществлялась с помощью операционного микроскопа. В момент извлечения иглы с целью предупреждения опухолевой диссеминации наносились криоапликации в проекции вкола в течение 6 с каждая трижды. Таким образом, наличие опухолевых отсеков в полости стекловидного тела не являлось показанием к энуклеации глазного яблока.

Суперселективная интраартериальная химиотерапия (ИАХТ) проводилась в условиях эндотрахеального наркоза с использованием мелфалана в дозе 0,44 мг/кг путем доступа через бедренную артерию в условиях ангиографического контроля. Длительность инфузии составляла 40 мин.

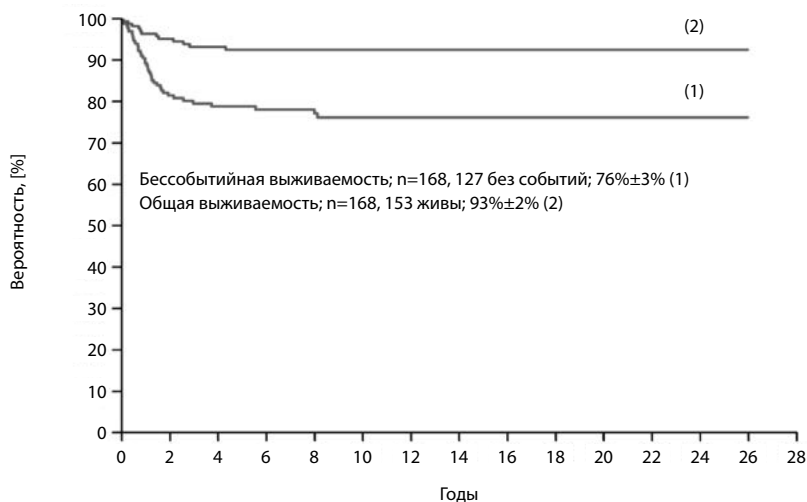
Пациенты групп D, E получали 2 блока системной химиотерапии CARBO-VP с последующей оценкой ответа. При полном или частичном ответе (уменьшение размеров опухоли не менее чем на 50%) применялись локальные методы лечения, лазерное лечение и криодеструкция сопровождалась системной химиотерапией при размерах очагов более 3 мм. При отсутствии ответа или развитии глаукомы, тотальной отслойке сетчатки проводилась энуклеация с оценкой гистологических факторов риска. При наличии массивной инвазии сосудистой оболочки, при распространении опухоли за решетчатую пластинку зрительного нерва, при прорастании опухолевых клеток в склеру проводилось чередование блоков CADO (циклофосамид 300 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 5 дней, винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup>/сут в первый и пятый дни, адриамицин 60 мг/м<sup>2</sup>/сут в пятый день) и CARBO-VP общим количеством 4. При инвазии склеры и наличии опухолевых клеток в крае отсечения зрительного нерва после полихимиотерапии проводилась лучевая терапия на орбиту в дозе 45–50 Гр.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За период 1997–2021 гг. в Центре наблюдались и проходили лечение 168 пациентов детского возраста из Беларуси. Среди наблюдаемых пациентов за данный период мальчиков было 86 (51,2%), девочек – 82 (48,8%). Монолатеральная форма ретинобластомы выявлена у 114 (67,86%) пациентов, бинокулярная форма ретинобластомы – у 54 пациентов (32,14%). За данный период общая выживаемость составила 93%±2%. Двенадцать детей за данный период умерло. Трое детей выбыло из-под наблюдения. Одному из детей диагноз ретинобластомы был выставлен посмертно по результатам патологоанатомической экспертизы. Двое детей умерло в результате осложнений лечения. Девять детей – вследствие прогрессирования онкологического процесса. Бессобытийная выживаемость за период 1997–2021 гг. составила 76%±3% для всех пациентов (рис. 3). За период наблюдения 222 глаза было вовлечено в опухолевый процесс, выживаемость глаз составила 42%±4% (рис. 4).

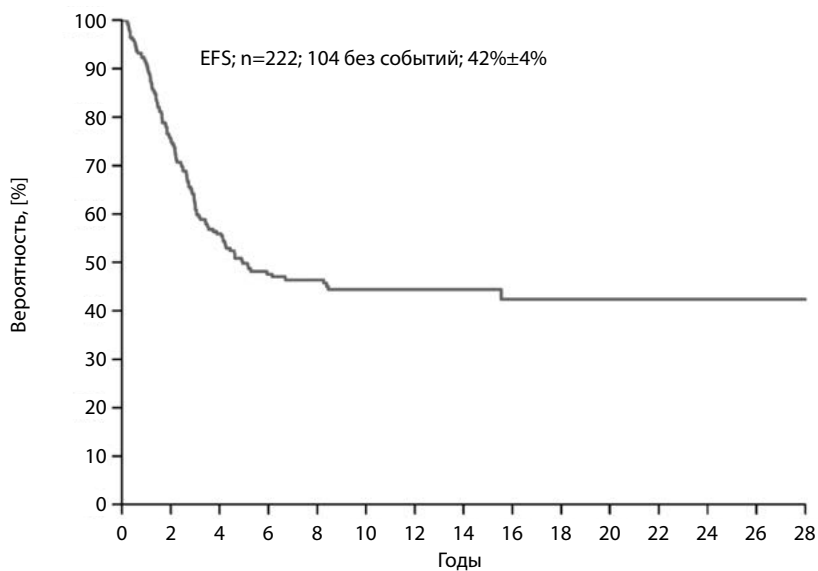
За период 1997–2002 гг. с применением системной химиотерапии ОРЕС-ОJЕС было пролечено 34 пациента: 8 пациентов с бинокулярной формой ретинобластомы (23,53%) и 26 пациентов с монокулярной ретинобластомой (76,47%). Из них





**Рис. 3. Общая и бессобытийная выживаемость пациентов с ретинобластомой в Республике Беларусь за период 1997–2021 гг.**

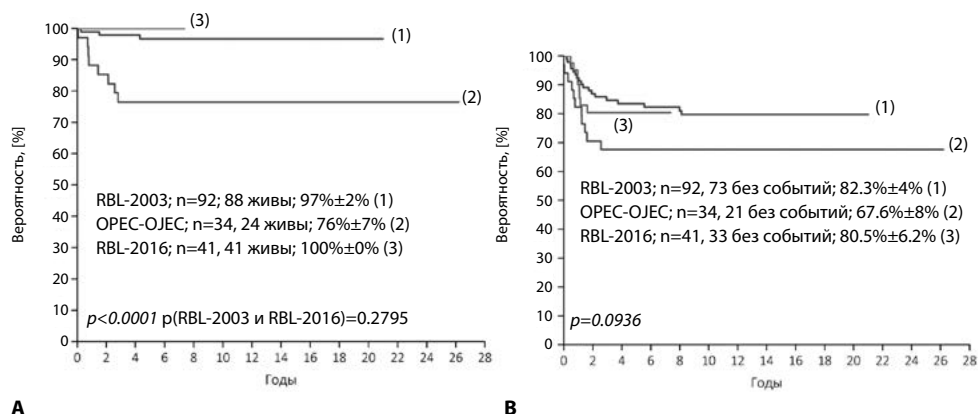
**Fig. 3. Overall survival and event-free survival of patients with retinoblastoma for the period 1997–2021**



**Рис. 4. Выживаемость глаз пациентов с ретинобластомой за период 1997–2021 гг.**

**Fig. 4. Survival of the eyes of patients with retinoblastoma for the period 1997–2021**

21 мальчик (61,76%) и 13 девочек (38,24%). Пациентов группы E – 9 (26,47%), D – 23 (67,65%), C – 1 (2,94%), B – 1 (2,94%), A – 0. Общая выживаемость пациентов за период 1997–2002 гг. составила  $76\% \pm 7\%$  (рис. 5, A). Бессобытийная выживаемость составила  $67,6\% \pm 8\%$  (рис. 5, B).

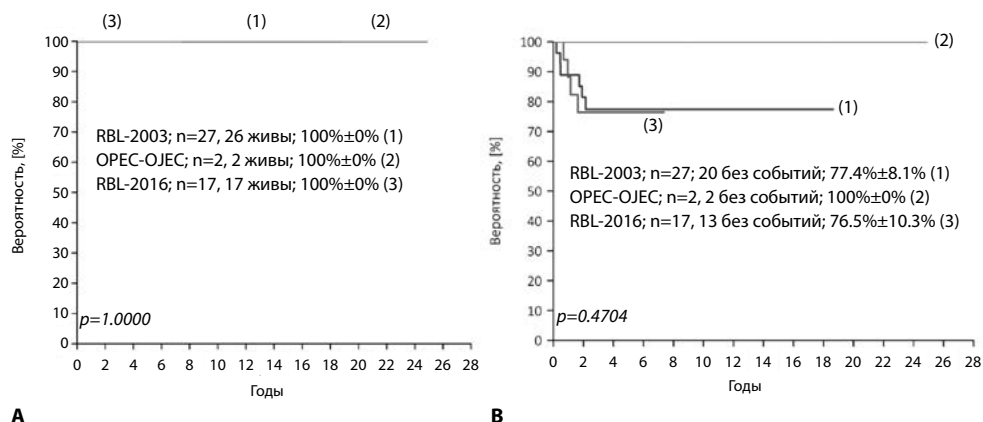


**Рис. 5. А – общая выживаемость пациентов с ретинобластомой по протоколам ОПЕС-ОЈЕС, RBL-2003, RBL-2016; В – бессобытийная выживаемость пациентов по протоколам ОПЕС-ОЈЕС, RBL-2003, RBL-2016**

**Fig. 5. A – overall survival of patients with retinoblastoma according to the OPEC-OJEC, RBL-2016; В – event-free survival of patients according to the OPEC-OJEC, RBL-2003, RBL-2016**

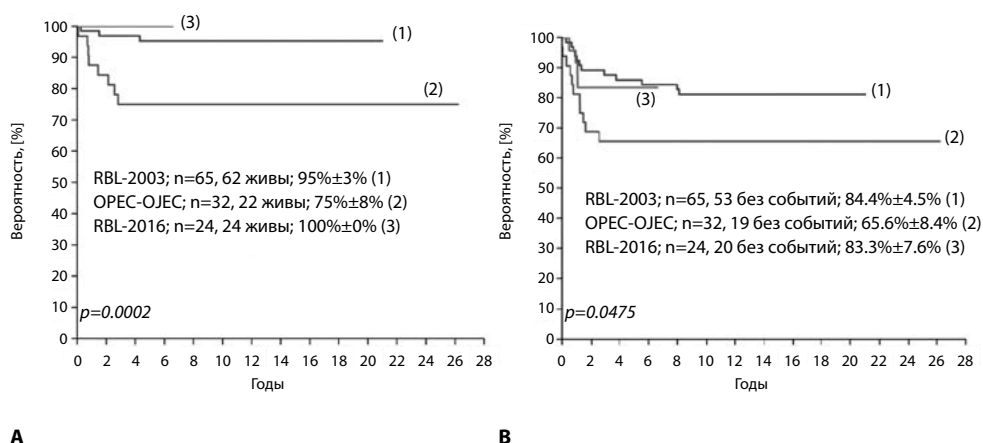
Общая выживаемость пациентов за период 1997–2002 гг. в группах А, В, С составила 100% (рис. 6, А), бессобытийная выживаемость пациентов в данных группах составила 100% (рис. 6, В).

Общая выживаемость пациентов по протоколу ОПЕС-ОЈЕС в группах D, Е –  $75\% \pm 8\%$  (рис. 7, А), бессобытийная выживаемость пациентов в данных группах составила  $65,6\% \pm 8,4\%$  (рис. 7, В).

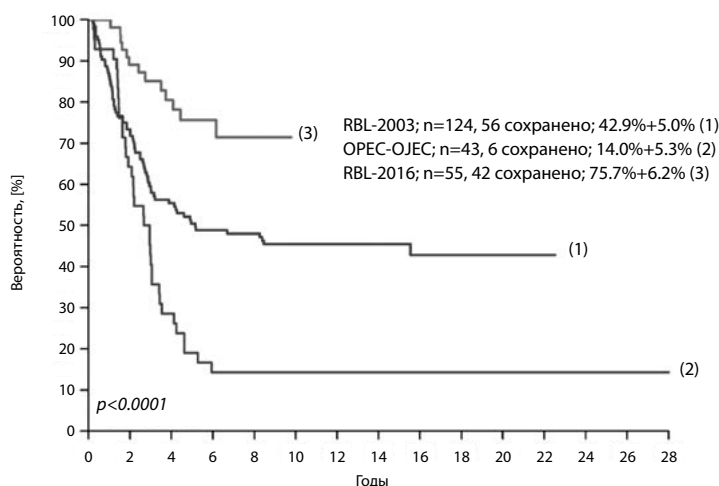


**Рис. 6. А – общая выживаемость пациентов в группах А, В, С по протоколам ОПЕС-ОЈЕС, RBL-2003, RBL-2016; В – бессобытийная выживаемость пациентов в группах А, В, С по протоколам ОПЕС-ОЈЕС, RBL-2003, RBL-2016**

**Fig. 6. A – overall survival of patients in groups A, B, C according to the OPEC-OJEC, RBL-2003, RBL-2016; В – event-free survival of patients in groups A, B, C according to the OPEC-OJEC, RBL-2003, RBL-2016**



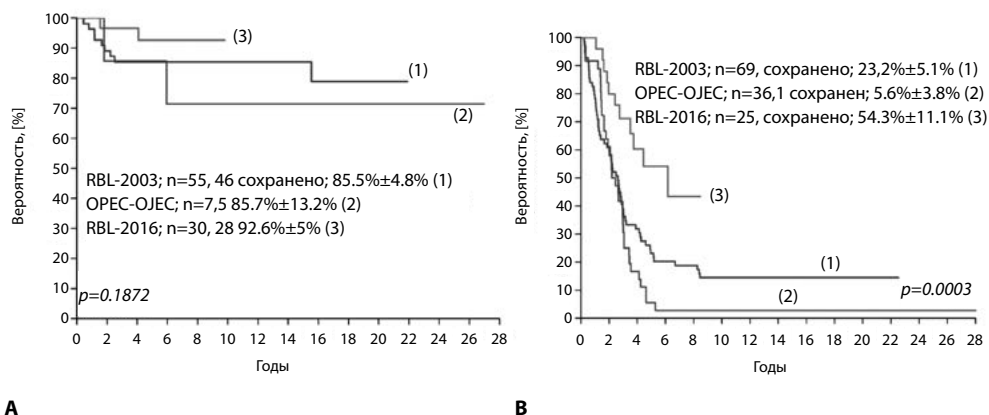
**Рис. 7. А – общая выживаемость пациентов в группах D, Е по протоколам ОПЕС-ОЈЕС, RBL-2003, RBL-2016; В – бессобытийная выживаемость пациентов в группах D, Е по протоколам ОПЕС-ОЈЕС, RBL-2003, RBL-2016**  
**Fig. 7. А – overall survival of patients in groups D, E according to the OPEC-OJEC, RBL-2003, RBL-2016; В – event-free survival of patients in groups D, E according to the OPEC-OJEC, RBL-2003, RBL-2016**



**Рис. 8. Выживаемость глаз по протоколам ОПЕС-ОЈЕС, RBL-2003, RBL-2016**  
**Fig. 8. Eye survival according to the OPEC-OJEC, RBL-2003, RBL-2016**

За данный период количество глаз, пораженных опухолевым процессом, составило 43: группа А – 0, группа В – 6 (13,95%), группа С – 1 (2,32%), группа D – 26 (60,47%), группа Е – 10 (23,26%). Выживаемость глаз составила 14,0%±5,3% (рис. 8).

Пятилетняя выживаемость глаз в группах А, В, С за период 1997–2002 гг. составила 85,7%±13,2% (рис. 9, А), а в группах D, Е – 5,6%±3,8% (рис. 9, В).



**Рис. 9. А – выживаемость глаз в группах А, В, С по протоколам ОПЕС-ОЈЕС, RBL-2003, RBL-2016;**  
**В – выживаемость глаз в группах D, E по протоколам ОПЕС-ОЈЕС, RBL-2003, RBL-2016**  
**Fig. 9. A – eye survival in groups A, B, C according to the OPEC-OJEC, RBL-2003, RBL-2016;**  
**B – eye survival in groups D, E according to the OPEC-OJEC, RBL-2003, RBL-2016**

Как указывалось ранее, с 2003 по 2015 г. применялся протокол RBL-2003, в соответствии с которым прошло лечение 92 пациента: 32 пациента с бинокулярной формой ретинобластомы (34,78%) и 60 пациентов с монокулярной ретинобластомой (65,22%). За данный период под наблюдением находилось 46 мальчиков (50%) и 46 девочек (50%). Пациентов группы E – 20 (21,74%), D – 45 (48,91%), C – 20 (21,74%), B – 7 (7,61%), A – 0. Общая выживаемость пациентов за период 2003–2015 гг. составила  $97\% \pm 2\%$  (рис. 5, А). Бессобытийная выживаемость была  $82,3\% \pm 4\%$  (рис. 5, В). Общая выживаемость пациентов в группах А, В, С составила 100% (рис. 6, А), бессобытийная выживаемость в данной группе по протоколу RBL-2003 –  $77,4\% \pm 8,1\%$  (рис. 6, В). Общая выживаемость в группах D, E –  $95\% \pm 3\%$  (рис. 7, А), бессобытийная выживаемость в группах D, E –  $84,4\% \pm 4,5\%$  (рис. 7, В). За данный период количество глаз, пораженных опухолевым процессом, составило 124: группа А – 4 (3,23%), группа В – 24 (19,35%), группа С – 27 (21,77%), группа D – 48 (38,71%), группа E – 21 (16,94%). Выживаемость глаз составила  $42,9\% \pm 5,0\%$  (рис. 8). Пятилетняя выживаемость глаз в группах А, В, С за период 2003–2015 гг. составила  $85,5\% \pm 4,8\%$  (рис. 9, А), а в группах D, E –  $23,2\% \pm 5,1\%$  (рис. 9, В).

В следующий период, 2016–2021 гг., было пролечено 42 пациента по протоколу RBL-2016: 14 пациентов с бинокулярной формой ретинобластомы (33,33%) и 28 пациентов с монокулярной ретинобластомой (66,67%). За данный период под наблюдением находилось 19 мальчиков (45,24%) и 23 девочки (54,76%). Пациентов группы E – 5 (11,9%), D – 20 (47,63%), C – 12 (28,57%), B – 5 (11,9%), A – 0. Общая выживаемость пациентов за период 2016–2021 гг. составила 100% (рис. 5, А). Бессобытийная выживаемость составила  $80,5\% \pm 6,2\%$  (рис. 5, В). Общая выживаемость пациентов в группах А, В, С составила 100% (рис. 6, А), бессобытийная выживаемость в данной группе по протоколу RBL-2016 –  $76,5\% \pm 10,3\%$  (рис. 6, В). Общая выживаемость в группах D, E – 100% (рис. 7, А), бессобытийная выживаемость в группах D, E –  $83,3\% \pm 7,6\%$  (рис. 7, В).

За данный период количество глаз, пораженных опухолевым процессом, составило 55: группа А – 6 (10,91%), группа В – 11 (20%), группа С – 13 (23,64%), группа D – 21 (38,18%), группа Е – 4 (7,27%). Выживаемость глаз составила  $75,7\% \pm 6,2\%$  (рис. 8). Пятилетняя выживаемость глаз в группах А, В, С за период 2016–2021 гг. была  $92,6\% \pm 5\%$  (рис. 9, А), а в группах D, Е –  $54,3\% \pm 11,1\%$  (рис. 9, В).

Таким образом, систематизирование лечения, внедрение протокола лечения RBL-2003 с определением прогноза по классификации Reese-Ellsworth в зависимости от размеров, локализации опухоли и наличия отсеков в полости стекловидного тела, визуальный контроль каждые 3–4 недели в период активной фазы лечения, применение системной химиотерапии, лазерного лечения, криотерапии, определение гистологических факторов риска после проведенной энуклеации позволили увеличить общую выживаемость пациентов с ретинобластомой с  $76\% \pm 7\%$  до  $97\% \pm 2\%$  (рис. 5, А). Пациенты с начальными стадиями интраокулярной ретинобластомы за весь период наблюдения имели 100% общую выживаемость; следует отметить, что пациентов с группами А, В, С за период 1997–2021 гг. было всего 46 (27,38%). Общая выживаемость пациентов за период 1997–2015 гг. была существенно ниже в группах с продвинутой стадией ретинобластомы (ОРЕС-ОJЕС –  $75\% \pm 8\%$ , RBL-2003 –  $95\% \pm 3\%$ ).

В последнее десятилетие в развитых странах широкое распространение получили способы локальной доставки цитостатических препаратов при ретинобластоме с целью уменьшения использования системной химиотерапии. В Китае проведено рандомизированное многоцентровое исследование с участием пациентов с монокулярной формой заболевания с продвинутыми стадиями интраокулярной ретинобластомы по Международной классификации. Пациенты первой группы получали внутривенную химиотерапию с включением карбоплатина, этопозида и винкристина в количестве 6 блоков, пациенты второй группы получали 4 курса интраартериальной химиотерапии с включением мелфалана, топотекана и карбоплатина. Период наблюдения составил 38,4 месяца. В результате исследования оказалось, что интраартериальная химиотерапия может значительно улучшить показатели выживаемости глаз у детей с распространенной односторонней ретинобластомой по сравнению с внутривенной химиотерапией, при этом различий в общей выживаемости не было выявлено. Внутриаартериальная химиотерапия может быть приемлемым методом лечения первой линии у детей с распространенной односторонней ретинобластомой [12].

В отличие от исследования, проведенного в Китае, в нашем исследовании при лечении пациентов с продвинутыми стадиями интраокулярной ретинобластомы (D, Е) по протоколу RBL-2016 использовалась внутривенная химиотерапия. Однако пациенты с начальной интраокулярной ретинобластомой не получали внутривенную химиотерапию как лечение первой линии. Глаза групп D, Е интраокулярной ретинобластомы по протоколу RBL-2016 не подвергались энуклеации после проведения внутривенной химиотерапии при отсутствии осложнений со стороны глазного яблока и уменьшении опухоли. Таким образом, основными изменениями в протоколе RBL-2016 было редуцирование системной химиотерапии в группах А, В, С интраокулярной ретинобластомы и более широкое использование локальной химиотерапии и других консолидирующих методов лечения во всех группах интраокулярной ретинобластомы. В результате анализа было установлено, что редуцирование внутривенной химиотерапии в протоколе RBL-2016 в группах А, В, С не оказывало



влияния на общую выживаемость (100%) и значительно не влияло на бессобытийную выживаемость (ОРЕС-ОЈЕС – 100%, RBL-2003 – 77,4%±8,1%, RBL-2016 – 76,5%±10,3% ( $p=0,4704$ )). Более широкое использование локальных консолидирующих методов лечения позволило сохранить 54,3%±11,1% глаз с продвинутой стадией интраокулярной ретинобластомы, для сравнения: по протоколу ОРЕС-ОЈЕС сохранено 5,6%±3,8%, RBL-2003 – 23,2%±5,1% глаз групп D, E ( $p=0,0003$ ).

## ■ ВЫВОДЫ

1. Внедрение протокола лечения RBL-2003 позволило увеличить общую выживаемость пациентов с 76%±7% до 97%±2%.
2. Пациенты с начальной стадией интраокулярной ретинобластомы при лечении имеют 100% общую выживаемость вне зависимости от протокола лечения.
3. Внедрение интраартериальной химиотерапии и интравитреальных инъекций цитостатических препаратов, редуцирование системной химиотерапии для лечения пациентов с ретинобластомой не повлияло на общую выживаемость ( $p=0,3311$ ) и бессобытийную выживаемость ( $p=0,0936$ ).
4. Протокол RBL-2016 позволил увеличить выживаемость глаз групп A, B, C с 85,7% до 92,6%, однако данное отличие статистически незначимо ( $p>0,01$ ). В то же время выживаемость глаз групп D, E, пролеченных по протоколу RBL-2016, увеличилась с 23,2% (RBL-2003) до 54,3% ( $p<0,01$ ). Таким образом, протокол RBL-2016 позволяет сохранять большее количество глаз с продвинутой стадией интраокулярной ретинобластомы.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Grossniklaus H.E. Retinoblastoma. Fifty years of progress. the LXXI Edward Jackson memorial lecture. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(5):875–91. doi: 10.1016/j.ajo.2014.07.025
2. Cassoux N, Lumbroso L, Levy-Gabriel C. Retinoblastoma: Update on current management. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(3):290–5. doi: 10.22608/APO.201778
3. Global Retinoblastoma Study Group. Global retinoblastoma presentation and analysis by national income level. *JAMA Oncol*. 2020;6(5):685–95. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6716
4. Ramasubramanian A, Shields CL. *Retinoblastoma*. New Delhi, India: JaypeeHighlights Medical Publishers Inc; 2012.
5. Balmer A, Zografos L, Munier F. Diagnosis and current management of retinoblastoma. *Oncogene*. 2006;25(38):5341–9. doi: 10.1038/sj.onc.1209622
6. Broadus E, Topham A, Singh AD. Survival with retinoblastoma in the USA: 1975–2004. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(1):24–7. doi: 10.1136/bjo.2008.14384
7. Bereimipour A, Satarian L, Taleahmad S. Investigation of key signaling pathways associating miR-204 and common retinopathies. *BioMed Res Int*. 2021;5568113. doi: 10.1155/2021/5568113
8. Shields C.L., Fulco E.M., Arias J.D. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Eye*. 2013;27:253–64. doi: 10.1038/eye.2012.175
9. Wang Y, Kunda P.E., Lin J. Cytokine-induced killer cells co-cultured with complete tumor antigen-loaded dendritic cells, have enhanced selective cytotoxicity on carboplatin-resistant retinoblastoma cells. *Oncol Rep*. 2013;29:1841–50. doi: 10.3892/or.2013.2315
10. Souza Filho J.P., Martins M.C., Caissie A.L. Relationship between histopathological features of chemotherapy treated retinoblastoma and p-glycoprotein expression. *Clin Exp Ophthalmol*. 2005;33(3):279–84. doi: 10.1111/j.1442-9071.2005.00991.x
11. Schaiquevich P, Francis J.H., Cancela M.B. Treatment of retinoblastoma: What is the latest and what is the future. *Front Oncol*. 2022;12:822330. doi: 10.3389/fonc.2022.822330
12. Xuyang Wen, Jiayan Fan, Mei Jin. Intravenous versus super-selected intra-arterial chemotherapy in children with advanced unilateral retinoblastoma: an open-label, multicentre, randomised trial. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2023 July 31. doi: 10.1016/S2352-4642(23)00141-4.