

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«МЕЖОТРАСЛЕВОЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС
«МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА» ИМЕНИ АКАДЕМИКА С.Н. ФЕДОРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Володин Денис Павлович

**ОПТИМИЗИРОВАННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ
ЛАЗЕРНОЙ ТЕРМОТЕРАПИИ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ
РЕТИНОБЛАСТОМЫ**

3.1.5 – Офтальмология (медицинские науки)

диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
Яровой Андрей Александрович

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. РОЛЬ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРМОТЕРАПИИ В ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ РЕТИНОБЛАСТОМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1. Общая характеристика ретинобластомы	15
1.2. Органосохраняющие методы лечения ретинобластомы	16
1.2.1. Дистанционная лучевая терапия	17
1.2.2. Системная химиотерапия.....	19
1.2.3. Локальная химиотерапия	21
1.2.4. Брахитерапия ретинобластомы.....	23
1.2.5. Криодеструкция ретинобластомы	25
1.2.6. Лазерные методы лечения ретинобластомы	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	35
2.1. Общая характеристика материала клинических исследований .	35
2.2. Методы обследования пациентов, оборудование и инструментарий	40
2.3. Стандартная технология лазерной термотерапии интраокулярной ретинобластомы и параметры лазерного излучения .	42
2.4. Методы статистического анализа	43
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРМОТЕРАПИИ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ РЕТИНОБЛАСТОМЫ ПО СТАНДАРТНОЙ ТЕХНОЛОГИИ	45
3.1. Локальный контроль над опухолью.....	45
3.2. Осложнения стандартной технологии лазерной термотерапии	49
3.3. Сохранность глаз и выживаемость.....	51

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА ОПТИМИЗИРОВАННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРМОТЕРАПИИ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ РЕТИНОБЛАСТОМЫ	55
4.1. Оптимизация энергетических параметров, режимов лазерного излучения и техники выполнения лазерного вмешательства	55
4.2. Разработка вариантов проведения лазерной термотерапии ретинобластомы.....	63
4.3. Ведение пациентов после лазерной термотерапии ретинобластомы, особенности послеоперационного периода и динамического наблюдения	77
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ОПТИМИЗИРОВАННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРМОТЕРАПИИ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ РЕТИНОБЛАСТОМЫ	81
5.1. Анализ клинико-функциональных результатов оптимизированной технологии лазерной термотерапии.....	81
5.1.1. Локальный контроль над опухолью.....	82
5.1.2. Осложнения лазерной термотерапии	85
5.1.3. Сохранность глаз и выживаемость.....	86
5.1.4. Функциональные результаты	89
5.2. Сравнительный анализ результатов лазерной термотерапии по оптимизированной и стандартной технологии и с криодеструкцией в лечении опухолей периферической локализации	91
5.2.1. Сравнительный анализ результатов лазерной термотерапии по оптимизированной и стандартной технологии	91
5.2.1.1. Стандартизация групп пациентов.....	91
5.2.1.2. Локальный контроль над опухолью	93
5.2.1.3. Осложнения и исходы	94
5.2.2. Сравнительный анализ оптимизированной технологии лазерной термотерапии и криодеструкции в лечении опухолевых очагов периферической локализации	95
5.2.2.1. Стандартизация групп пациентов.....	96

5.2.2.2. Локальный контроль над опухолью	97
5.2.2.3. Осложнения и исходы	99
5.3. Анализ факторов эффективности лазерной термотерапии ретинобластомы с разработкой лечебно-диагностического алгоритма выбора метода локального лечения	100
5.3.1. Многофакторный анализ предикторов эффективности лазерной термотерапии ретинобластомы	101
5.3.2. Разработка лечебно-диагностического алгоритма выбора метода локального лечения ретинобластомы	110
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	115
ВЫВОДЫ.....	129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	131
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	133
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	134

ВВЕДЕНИЕ

Ретинобластома (РБ) – злокачественное новообразование сетчатки нейроэктодермального происхождения – является жизнеугрожающим состоянием и наиболее распространенной внутриглазной злокачественной опухолью у детей (Ушакова Т.Л. с соавт., 2011; Rao R. et al., 2017). В настоящее время показатели выживаемости в развитых странах достигли высокого уровня, приблизившись к 100% (Fernandes A.G. et al., 2018; Fabian I.D. et al., 2020). Однако сохранение глаза, а также высоких зрительных функций по-прежнему остается трудной задачей для офтальмоонкологов.

Парадигма лечения РБ на современном этапе включает предварительную хеморедукцию опухоли с последующим локальным разрушением остаточной опухоли на фоне или после завершения химиотерапии. Локальные методы лечения, такие как брахитерапия (БТ), криодеструкция (КД) и лазерная транспупиллярная термотерапия (ТТТ), позволяют добиться полной регрессии опухоли при недостаточной эффективности химиотерапии, а также могут использоваться в качестве самостоятельно метода лечения малых ретинобластом (Яровой А.А. с соавт., 2014; Ушакова Т.Л. с соавт., 2018; Shields C.L., 2005).

Метод лазерной термотерапии для лечения РБ используется с 1982 года, однако масштабные исследования с детальным описанием технологии и результатов лечения в зарубежной и особенно в отечественной литературе единичны, описаны лишь отдельные узкие аспекты применения данного метода (Lagendijk J., 1982; Levy C. et al., 1998; Shields C.L. et al., 1999; Lumbroso L. et al., 2003; Abramson D.H. et al., 2004; Francis J.H. et al., 2013; Яровой А.А. с соавт., 2015; Саакян С.В. с соавт., 2017). На сегодняшний день лазерная ТТТ является одним из основных методов в схеме комбинированного органосохраняющего лечения РБ и используется для разрушения опухолевых очагов малого размера (высотой менее 2,5-3,0 мм и протяженностью менее 3,0 мм), как правило, постэкваториальной локализации (Shields C.L. et al., 1999;

Abramson D.H. et al., 2004; Клинические рекомендации. Ретинобластома, 2020).

Параметры лазерного излучения при ТТТ, используемые для лечения ретинобластомы: диаметр пятна, мощность и экспозиция – значительно варьируют в различных исследованиях, что не дает четкого представления о методике и существенно затрудняет сравнение их результатов. Так, по данным различных работ, средняя мощность при проведении ТТТ варьирует от 350 до 600 мВт, диаметр пятна – от 0,8 до 2,0 мм, экспозиция – от 30 до 60 секунд. Учитывая разрозненность данных, оптимизация и конкретизация энергетических параметров лазерной термотерапии остается весьма актуальной и нерешенной задачей. Традиционно ТТТ проводится с интервалом в 1-1,5 месяца между сеансами, а среднее количество сеансов ТТТ, необходимых для достижения полной регрессии, по данным различных авторов, варьирует от 1,7 до 2. При этом, важно заметить, что увеличение количества сеансов ТТТ, по данным литературы, коррелирует с уменьшением ее эффективности (Levy C. et al., 1998; Shields C.L. et al., 1999; Lumbroso L. et al., 2003; Abramson D.H. et al., 2004; Яровой А.А. с соавт., 2015).

Что же касается анализа эффективности ТТТ как самостоятельного метода лечения, в наиболее масштабных исследованиях было показано, что применение ТТТ позволяет добиться полной регрессии опухоли в 78-92% случаев (Shields C.L., 1999; Lumbroso L., 2003; Abramson D.H., 2004; Саакян С.В., 2017). Несмотря на высокую эффективность ТТТ, описанную в зарубежной и отечественной литературе, имеющихся на сегодняшний день данных недостаточно для масштабного анализа достоверных факторов ее эффективности, что, несомненно, является ключевым моментом в оптимизации данной технологии. Влияние степени пигментации глазного дна и вовсе не представлено в научной литературе, посвященной данной проблеме.

Трудной задачей остается лечение опухолевых очагов РБ, локализующихся в функционально-значимых зонах глазного дна, в

особенности, высотой более 2,5 мм. Применение БТ в указанных зонах сопряжено с высоким риском развития радиоиндуцированных осложнений, что может приводить к значимому и стойкому снижению зрительных функций (Schueler A.O. et al., 2006) и потере глаза, нередко единственного. Опыт применения лазерной ТТТ при меланоме хориоидеи и ограниченной гемангиоме хориоидеи показал, что ТТТ является наиболее оптимальным методом с точки зрения функционально-сберегающего эффекта, благодаря своей неинвазивности, малой реактогенности, возможности визуального контроля при проведении процедуры и прецизионности лазерного воздействия с минимальным повреждением окружающих здоровых тканей (Shields C.L. et al., 2002; Булгакова Е.С., 2005; Яровой А.А., 2010; Логинов Р.А. с соавт., 2020). Однако вопрос границ безопасности применения лазерной ТТТ для лечения РБ является мало изученным, в то время как важной задачей лечения пациентов с РБ является не только достижение полной регрессии опухоли, но и сохранение зрительных функций глаза (Shields C.L. et al., 1999; Abramson D.H. et al., 2004; Яровой А.А. с соавт., 2015).

Сложным аспектом в лечении РБ также остается вопрос лечения малых опухолевых очагов, расположенных на средней и особенно на крайней периферии глазного дна. По данным зарубежной литературы и отечественным клиническим рекомендациям, основным методом при лечении опухолевых очагов преэкваatorialной локализации и высоте опухоли менее 3,0 мм является КД (Abramson D.H. et al., 1982; Shields J.A. et al., 1993; Клинические рекомендации. Ретинобластома, 2020). Однако КД является более агрессивным и травматичным методом, ассоциированным с большей площадью повреждения здоровых тканей, что приводит к формированию более обширных зон хориоретинальной атрофии и большему количеству осложнений (Anagnoste S.R. et al., 2000).

При этом, необходимо отметить, что при классических подходах осуществление лазерного воздействия транспупиллярно при преэкваatorialной локализации опухолевых очагов сопряжено с риском

ятрогенного повреждения радужной оболочки и экватора хрусталика (Shields S.L. et al., 1999). Возможным подходом при такой локализации может быть транссклеральная термотерапия, возможности которой изучали в экспериментальных исследованиях при меланоме хориоидеи (Бойко Э.В. с соавт., 2005, 2006; Rem A.I. et al., 2001, 2003, 2004), а также в лечении вазопролиферативной опухоли сетчатки (Сдобникова С.В. с соавт., 2014). Что же касается ретинобластомы, то до настоящего времени для ее лечения метод транссклеральной термотерапии не применялся.

Таким образом, несмотря на то, что метод ГТТ используется в лечении внутриглазных новообразований, в том числе и РБ, на сегодняшний день отсутствует целостная технология лазерной термотерапии РБ, четко не определены оптимальные энергетические параметры лазерного излучения, режимы и сроки ее проведения, не определено влияние степени пигментации глазного дна на подбор энергетических параметров, а также на эффективность термотерапии РБ, необходима оптимизация подходов к лечению опухолей, локализованных на средней и крайней периферии глазного дна, а также резистентных очагов, расположенных в функционально-значимых зонах глазного дна, не определены достоверные факторы эффективности термотерапии и отсутствует оценка результатов на достаточном клиническом материале в отдаленные сроки после лечения, что и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования

Повысить эффективность лечения интраокулярной ретинобластомы у детей на основе разработки оптимизированной технологии лазерной термотерапии.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. На основании ретроспективного анализа оценить эффективность лазерной термотерапии у пациентов с интраокулярной ретинобластомой,

пролеченных по стандартной технологии.

2. Разработать оптимизированную технологию лазерной термотерапии ретинобластомы на основе усовершенствования техники выполнения лазерного вмешательства, оптимизации режимов, параметров лазерного излучения и разработки вариантов проведения лазерной термотерапии.

3. На основании клинико-функциональных результатов оценить эффективность оптимизированной технологии лазерной термотерапии интраокулярной ретинобластомы в системе современного органосохраняющего лечения.

4. Провести сравнительный анализ эффективности и безопасности оптимизированной технологии лазерной термотерапии в сравнении со стандартной технологией лазерной термотерапии, а также с криодеструкцией при лечении опухолевых очагов преэкваatorialной локализации.

5. На основании многофакторного статистического анализа определить ведущие факторы эффективности оптимизированной технологии лазерной термотерапии интраокулярной ретинобластомы и разработать лечебно-диагностический алгоритм с дифференцированным подходом к выбору метода локального лечения в зависимости от факторов эффективности и локализации опухоли.

Научная новизна

1. Впервые разработана целостная оптимизированная органосохраняющая технология лазерной термотерапии интраокулярной ретинобластомы с учетом оптимизированной техники выполнения лазерного вмешательства, энергетических параметров, режимов лазерной термотерапии, а также оптимальных сроков ее повторного применения.

2. Впервые предложен дифференцированный подход к подбору начальной плотности мощности лазерного излучения при термотерапии ретинобластомы на основе объективной оценки степени пигментации глазного дна при помощи колориметрического анализа.

3. Впервые предложен и обоснован дифференцированный подход к выбору режима лазерной термотерапии у детей с ретинобластомой, включающий применение как сканирующего, так и аппликационного режимов.

4. Впервые обоснована эффективность и локальная безопасность применения лазерной термотерапии в лечении опухолевых очагов периферической локализации.

5. Впервые описаны методика, оптимальные энергетические параметры и разработано инструментальное обеспечение для транссклеральной термотерапии интраокулярной ретинобластомы.

6. Определены достоверные факторы, влияющие на эффективность лазерной термотерапии ретинобластомы, среди которых статистически наиболее значимыми стали высота и протяженность опухолевого очага, его локализация, степень пигментации глазного дна и количество сеансов термотерапии.

7. Впервые на основе ROC-анализа количества факторов эффективности термотерапии разработан лечебно-диагностический алгоритм с дифференцированным подходом к выбору метода локального лечения ретинобластомы в зависимости от количества факторов эффективности термотерапии и локализации опухолевых очагов.

8. Впервые проведен сравнительный анализ результатов лазерной термотерапии и криодеструкции в лечении малых опухолевых очагов периферической локализации, на основании которого сделан вывод о статистически более высокой эффективности лазерной термотерапии при достоверно меньшем количестве осложнений и сопоставимом уровне сохраненных глаз.

Практическая значимость

1. Разработана оптимизированная органосохраняющая технология лазерной термотерапии интраокулярной ретинобластомы у детей раннего

возраста, предложен способ подбора начальной плотности мощности лазерного излучения в зависимости от степени пигментации глазного дна, что позволяет проводить индивидуальный подбор энергетических параметров и, следовательно, повысить эффективность проводимого лечения.

2. Предложен способ определения дифференцированных показаний к выбору режима лазерной термотерапии, который позволяет повысить эффективность проводимого лечения ретинобластомы и уменьшить риск развития осложнений.

3. Предложен способ поэтапного лечения резистентных форм ретинобластомы, позволяющий добиться регрессии опухолевых очагов, в том числе при локализации в функционально-значимых зонах глазного дна, а также при больших для лазерной термотерапии размерах опухолевого очага.

4. Предложены варианты проведения лазерной термотерапии для лечения пациентов с ретинобластомой периферической локализации, показавшие достоверно высокую эффективность и позволившие увеличить количество пролеченных очагов. Предложен вариант проведения транспупиллярной термотерапии со склерокомпрессией, а также способ и устройство для проведения транссклеральной термотерапии.

5. Определены ведущие факторы эффективности лазерной термотерапии ретинобластомы, что позволяет спрогнозировать эффективность метода при последующем его применении.

6. Разработанный лечебно-диагностический алгоритм с дифференцированным подходом позволяет выбрать метод локального лечения ретинобластомы с учетом комплексной оценки факторов эффективности термотерапии, а также локализации опухолевых очагов.

7. Доказано преимущество лазерной термотерапии в сравнении с криодеструкцией при лечении очагов ретинобластомы периферической локализации, заключающееся в развитии достоверно меньшего числа интраокулярных осложнений при более высоком показателе эффективности.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанная оптимизированная технология лазерной термотерапии интраокулярной ретинобластомы позволяет повысить эффективность локального лечения ретинобластомы: добиться более высокого уровня локального контроля, снизить число осложнений и повысить количество сохраненных глаз, в том числе в сравнении с криодеструкцией при периферической локализации опухолевых очагов.

2. Ведущими факторами, влияющими на эффективность оптимизированной технологии лазерной термотерапии интраокулярной ретинобластомы, являются исходная высота и протяженность опухолевого очага, его локализация, степень пигментации глазного дна и количество сеансов термотерапии.

Внедрение в практику

Разработанная органосохраняющая технология лазерной термотерапии интраокулярной ретинобластомы, в том числе подходы в лечении опухолевых очагов ретинобластомы периферической локализации, внедрены в клиническую педагогическую деятельность Главной организации, института непрерывного профессионального образования, филиалов ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации доложены и обсуждены на еженедельных научно-клинических конференциях ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова (Москва, 2022, 2023), Конференции молодых ученых «Лига молодых офтальмологов» (Уфа, 2021), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения» (Москва, 2021, 2022, 2023), 18-й, 19-й и 20-й Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Ростов-на-Дону, 2021;

Уфа, 2022; Казань, 2023), 21-м Конгрессе Европейского Общества офтальмологов «Euretina Congress» (2021, Virtual), International Society for Genetic Eye Diseases and Retinoblastoma Joint Meeting (Лозанна, 2021), Научно-практической конференции с международным участием «Лазеры в медицине», посвященной 35-летию ФГБУ «ГНЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина» ФМБА России (Москва, 2021), International Society of Paediatric Oncology Congress (2021, Virtual), Межрегиональной научно-практической конференции «Лазерная хирургия в офтальмологии. Современные возможности» (Волгоград, 2021), Международном офтальмологическом конгрессе «ИОС Uzbekistan» (Ташкент, 2021), конференции III Дурновские чтения «Ретинобластома. Особенности диагностики и лечения» (Москва, 2021), Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Лазерная интраокулярная и рефракционная хирургия» (Санкт-Петербург, 2021, 2023), I Дальневосточном Офтальмологическом Саммите (Владивосток, 2022), V Юбилейном Международном Форуме онкологии и радиотерапии «For Life» (Москва, 2022), III Объединенном конгрессе НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2022» (Москва, 2022), Научно-практической конференции «Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения» (Москва, 2023).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, из них 13 статей – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационного исследования, в том числе 5 статей в зарубежной печати, получено 3 патента РФ на изобретение, оформлена одна заявка на патент.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике

материала и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы. Работа иллюстрирована 41 рисунком и 13 таблицами. Список использованной литературы содержит 171 источник, из них – 39 отечественных и 132 зарубежных.

Работа выполнена в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России под руководством д.м.н. Ярового А.А. Клиническая часть исследования выполнена на базе отделения офтальмоонкологии и радиологии, заведующий отделом – д.м.н. Яровой А.А., заведующая отделением – к.м.н. Булгакова Е.С.

ГЛАВА 1. РОЛЬ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРМОТЕРАПИИ В ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ РЕТИНОБЛАСТОМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Общая характеристика ретинобластомы

Ретинобластома (РБ) представляет собой злокачественное новообразование сетчатки нейроэктодермального происхождения, которая без своевременного адекватного лечения неуклонно прогрессирует, приводит к отдаленным метастазам и относится к жизнеугрожающим состояниям [11, 22, 29, 125, 151]. Она составляет до 4% среди всех злокачественных опухолей у детей и является наиболее распространенной внутриглазной злокачественной опухолью у пациентов детского возраста. РБ встречается с частотой 1 на 15000-22000 живых новорожденных во всем мире. В 80% случаев это заболевание диагностируется в возрасте до 3-5 лет [14, 33, 62, 130, 139].

Ретинобластома является генетическим заболеванием, основой развития которого служит мутация в гене RB1. Данный ген относится к классу генов супрессоров опухолевого роста и расположен в проксимальном отделе длинного плеча 13 хромосомы [1, 13, 70]. Выделяют две формы заболевания – наследственную и спорадическую. Наследственная форма выявляется в 40% случаев, при этом мутация в гене RB1 происходит во всех клетках организма, включая половые, спорадическая форма диагностируется в 60% случаев и обусловлена мутацией в гене RB1 в клетках сетчатки [99]. Для спорадической формы типичным является одностороннее поражение, которое чаще выявляется на запущенных стадиях заболевания с пиком заболеваемости в возрасте от 2 до 3 лет. Для наследственной формы РБ чаще характерен мультифокальный рост опухоли и/или двухстороннее поражение, данная форма манифестирует в более раннем возрасте – до 1 года, при этом, поражение парного глаза может манифестировать как сразу, так и метахронно [15, 61, 151].

Показатели выживаемости в развитых странах в настоящее время достигли высокого уровня и практически приблизились к 100% [73, 75]. Однако сохранение глаза и зрительных функций по-прежнему остается трудной задачей для офтальмоонкологов и требует применения химиотерапии, лучевых и локальных методов лечения.

Первое описание РБ датируется 1809 годом и принадлежит шотландскому офтальмологу и хирургу Wardrop J., который впервые применил энуклеацию в качестве метода лечения у пациентов с РБ [50]. С тех пор и практически до середины 20 века ликвидационные методы лечения РБ (энуклеация и экзентерация) являлись единственными возможными вариантами лечения злокачественной опухоли [74, 102]. На сегодняшний день частота энуклеации значительно снизилась и применяется лишь при запущенных стадиях заболевания, а также при неэффективности системных и локальных методов лечения и наличии вторичных изменений глаза – субатрофии, субтотальной или тотальной отслойки сетчатки [161]. Согласно клиническим рекомендациям, утвержденным Минздравом РФ, показаниями для проведения энуклеации являются: далеко зашедшая РБ группы E, субатрофия глазного яблока, массивное опухолевое распространение на цилиарное тело, хрусталик, радужку или переднюю камеру, повышение внутриглазного давления с развитием неоваскуляризации, буфтальма и геморрагических осложнений (гифема и гемофтальм). Что же касается экзентерации, то на сегодняшний день показанием к ее выполнению служат инструментально подтвержденные признаки экстрабульбарного распространения опухоли в орбиту [20].

1.2. Органосохраняющие методы лечения ретинобластомы

Современная стратегия лечения РБ представляет собой двухэтапный подход с предварительной хеморедукцией опухоли с использованием системной и/или локальной химиотерапии (ХТ) с последующей

консолидацией остаточной опухоли во время ХТ или после ее завершения с применением локальных офтальмологических методов [63, 83, 157]. Локальные методы лечения, такие как брахитерапия (БТ), криодеструкция (КД) и лазерная транспупиллярная термотерапия (ТТТ) широко вошли в клиническую практику и позволяют добиться полной регрессии опухоли при недостаточной эффективности ХТ, а также могут самостоятельно применяться при первичном лечении малых РБ группы А [30, 36, 37, 81]. В случае резистентности РБ допустимым лечебным подходом могут быть методики дистанционной лучевой терапии (ДЛТ).

1.2.1. Дистанционная лучевая терапия

В 1950-х годах произошел важнейший сдвиг в сторону органосохраняющего лечения РБ с внедрением ДЛТ. Данный метод впервые позволил добиться полной регрессии опухоли при сохранении глаза [53].

Дистанционная лучевая терапия являлась основным методом органосохраняющего лечения РБ на протяжении практически полувека, однако в конце предыдущего столетия потребность в применении традиционной ДЛТ резко снизилась [89]. Это объяснялось не только активным развитием ХТ, но и тем, что на основании большого опыта использования ДЛТ было показано, что она приводит не только к локальным осложнениям в зоне лучевого воздействия (лучевой дерматит, сухой кератоконъюнктивит, лучевая катаракта, неоваскуляризация и вторичная глаукома), но также сопровождается высоким риском развития поздних лучевых осложнений: вторичных радиоиндуцированных опухолей в зоне облучения, особенно у детей с наследственными формами РБ с мутацией гена Rb1, а также нарушениями формирования лицевого скелета вследствие постлучевой деформации орбиты [47, 58, 98, 172].

На сегодняшний день показания к применению традиционной ДЛТ резко ограничены наличием экстрасклерального роста опухоли и ретроламинарной инвазией зрительного нерва. В данных ситуациях ДЛТ

применяется в комбинации с системной полихимиотерапией для профилактики локального рецидива в орбите и системной диссеминации опухоли [20, 32, 95].

В настоящее время, помимо традиционной ДЛТ, в арсенале лечения РБ также имеются современные методы дистанционного облучения, к которым относятся модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT), стереотаксическая радиохирургия (СТРХ) и протонная лучевая терапия [89]. Преимуществом данных методик является возможность формирования дозного поля в самой опухоли с максимально щадящим воздействием на окружающие здоровые ткани (орбита, хрусталик, макула, зрительный нерв), что выгодно отличает их от традиционной ДЛТ.

Протонная лучевая терапия представляет собой корпускулярное облучение, которое воздействует на опухоль при помощи протонного пучка, благодаря физическим свойствам которого достигается равномерное распределение дозы облучения в ткани опухоли и резкий спад дозы облучения за ее пределами (пик Брэгга), что позволяет минимизировать лучевую нагрузку на окружающие здоровые ткани [100]. По данным зарубежной литературы, метод позволяет добиться локального контроля над опухолью и сохранить глаз в 60-82% случаев с частотой радиоиндуцированных осложнений от 20 до 45% [57, 116].

Модулированная по интенсивности лучевая терапия – высокотехнологичная методика дистанционной трехмерной лучевой терапии, которая позволяет формировать дозные поля сложной конфигурации, когда форма облучения максимально приближена к конфигурации опухоли, а также изменять форму этих полей при смене направлений облучения и модулировать интенсивность пучка [3, 60]. Применению данной методики при РБ посвящены единичные клинические случаи или их серии [52, 56], а по данным наиболее крупного исследования, IMRT позволяет сохранить 79% глаз [55].

Стереотаксическая радиохирургия является технологией высокоточного облучения опухоли, проводимого на основании предварительного

планирования при помощи трехмерного детализированного изображения, полученного при проведении компьютерной и магнитно-резонансной томографии, которое позволяет подвести необходимую опухолецидную дозу облучения к опухоли с формированием объема мишени и уменьшить дозы на окружающие интактные структуры глаза и орбиты [10, 168]. Данный метод может использоваться как альтернатива энуклеации в случае резистентности опухоли к другим методам лечения, юкстапапиллярном расположении опухолевого очага, а также невозможности проведения селективной интраартериальной химиотерапии и позволяет добиться локального контроля над опухолью и органосохраняющей эффективности в 76% случаев с высокой частотой радиоиндуцированных осложнений различной степени выраженности (76%) [38].

Несмотря на очевидные преимущества в сравнении с традиционной ДЛТ, современные методы лучевой терапии не получили широкого распространения в лечении ретинобластомы. Их общими недостатками являются высокая стоимость, необходимость проведения нескольких сеансов облучения в течение 4-5 недель (IMRT и протонная лучевая терапия), а также длительность процедуры в условиях общей анестезии и высокий процент радиоиндуцированных осложнений [52, 55, 72, 116].

1.2.2. Системная химиотерапия

Появление системной химиотерапии (СХТ) стало революцией в лечении РБ, которая не только стала важнейшей и неотъемлемой составляющей ее лечения, но и не теряет своей актуальности и по сей день [42, 96]. СХТ позволила решить сразу несколько задач в органосохраняющем лечении РБ: уменьшить частоту применения ДЛТ и энуклеации, проводить хеморедукцию опухоли с полной ее регрессией, либо частичной ее редукцией, что сделало возможным применение локального лечения для дальнейшей консолидации опухоли; и, что немаловажно, благодаря введению химиопрепаратов в системный кровоток, СХТ способствовала профилактике системного

метастазирования, что не было возможно в эру ДЛТ [32, 146]. Важную роль СХТ играет не только в качестве неоадьювантного лечения, но также является незаменимой в качестве адьювантной терапии после энуклеации глаза у пациентов с инвазией зрительного нерва, сосудистой оболочки и склеры [22, 25, 31].

Неоадьювантная СХТ может проводиться с использованием различных схем и режимов, однако в России в настоящее время наиболее часто применяются следующие протоколы: двухкомпонентная СХТ с использованием винкристина и карбоплатина (VC) у пациентов группы В, трехкомпонентная СХТ с винкристином, этопозидом и карбоплатином (VEC) у пациентов групп С и D в количестве до 6 курсов. При более продвинутых стадиях заболевания, недостаточной эффективности препаратов первой линии и невозможности проведения локальной ХТ, а также при наличии системных метастазов применяются химиопрепараты второй и третьей линий (ифосфамид, доксирубицин) [21, 30].

Несмотря на важнейшее место СХТ в схеме лечения РБ, ее эффективность в качестве монотерапии является весьма низкой и составляет от 50 до 65% [65, 140, 141]. К тому же, по данным гистологических исследований энуклеированных глаз, в большинстве случаев после СХТ обнаруживаются жизнеспособные клетки в толще остаточного основного опухолевого очага [68].

Кроме того, СХТ оказывается недостаточно эффективной при лечении малых опухолевых очагов (классифицируемые как группа А согласно международной классификации ABC) [147], периферическом расположении опухолевого очага, метахронном поражении парного глаза [34]. Существенным недостатком СХТ является низкая биодоступность химиопрепаратов в отношении опухолевых отсеков, расположенных в стекловидном теле, что ранее приводило к применению ДЛТ или энуклеации.

Следует помнить и о том, что, учитывая введение химиопрепаратов в системный венозный кровоток, СХТ сопряжена с нежелательными побочными

эффектами, такими как транзиторная панцитопения, ото- и нефротоксичность, и аллергические реакции [93, 143, 171]. Все вышесказанное послужило импульсом к разработке локальных, более «щадящих» методов химиотерапии.

1.2.3. Локальная химиотерапия

Новой вехой в лечении РБ стало внедрение способов локального химиотерапевтического воздействия – интраартериальной химиотерапии, применяемой Yamane T. и Kaneko A. с соавторами с 1987 года, которая позволила увеличить биодоступность химиопрепарата за счет его непосредственного введения в бассейн внутренней сонной артерии путем селективной катетеризации бедренной артерии и проведением проводника непосредственно во внутреннюю сонную артерию под рентгеноэндоваскулярным контролем с последующим раскрытием микробаллона дистальнее устья глазной артерии [88, 169]. Недостатком данной методики было отсутствие селективности воздействия из-за попадания химиопрепарата в коллатеральные сосудистые области. В 2008 году Abramson D.H. с соавторами модифицировали данную методику, разработав микрокатетер для селективной катетеризации непосредственно глазной артерии [43].

Модифицированная методика селективной интраартериальной химиотерапии (СИАХТ) в настоящее время занимает ведущие позиции среди методов химиотерапевтического воздействия при РБ и применяется как в качестве первичного лечения с целью хеморедукции опухоли, так и для лечения резистентных и рецидивных форм после СХТ и локальных методов лечения [12, 67, 123, 142, 163, 164]. Эффективность СИАХТ, по данным различных исследований, в целом составляет от 30 до 100% сохраненных глаз, при этом, процент сохраненных глаз существенно различается в зависимости от стадии опухолевого процесса. Так, эффективность СИАХТ, применяемой на глазах с РБ групп А и В, варьирует от 75 до 100%, групп С и D – от 65 до 94%, при лечении глаз группы E – не превышает 58%. Кроме того, СИАХТ

показывает лучшие результаты при первичном лечении РБ, нежели при использовании СИАХТ после неэффективности других методов лечения [45, 66].

Однако, учитывая инвазивность методики, СИАХТ не лишена осложнений, которые могут быть системными (панцитопения), обусловленными реакцией вегетативной нервной системы (бронхоспазм, тригеминопульмонарный рефлекс), сосудистыми (спазм внутренней сонной и глазной артерии, острое нарушение мозгового кровообращения), локальными (отек век и других периорбитальных тканей, гиперемия кожи) и интраокулярными (окклюзии артерий сетчатки, гемофтальм и диффузная хориоретинальная атрофия) [11, 16, 24, 109].

Другим важнейшим методом локальной ХТ стала методика интравитреальной химиотерапии (ИВХТ), которая была разработана Inomata M. (1987) и Kaneko A. с соавторами (2003), которые применяли Мелфалан в дозировке 4 мкг/мл [88, 94]. Впоследствии методика была модифицирована Munier F.L. (2012, 2014), который использовал иглы калибра 32G для интравитреального введения и предложил трехкратное промораживание места инъекции с целью профилактики экстраокулярного распространения опухоли [117, 118]. В нашей стране ИВХТ была впервые применена Яровым А.А. с соавторами (2015) [34]. Важно отметить, что, несмотря на инвазивность процедуры и наличия прокола оболочек глаза, риск экстраокулярного распространения опухоли и системного метастазирования, ассоциированного с ИВХТ минимален, описаны лишь единичные случаи [156, 162].

Эффективность ИВХТ при использовании Мелфалана и комбинации Мелфалана и Топотекана при лечении витреальных опухолевых отсеков достигает 100%, в том числе при лечении резистентных отсеков в стекловидном теле. В целом, внедрение ИВХТ позволило значительно сократить частоту энуклеаций с 62 до 11% [84, 97, 124]. Тем не менее, ИВХТ показывает наибольшую эффективность именно в лечении витреальных

отсевок, при лечении ретинальных очагов или субретинальных отсевок эффективность ИВХТ существенно ниже [46].

Интравитреальная химиотерапия не лишена осложнений, к наиболее частым относятся ретинопатия с развитием локальной или диффузной хориоретинальной атрофии по типу «соль с перцем», гемофтальм, субконъюнктивальное кровоизлияние, в редких случаях – тромбоз центральной вены сетчатки и катаракта [4, 23, 64, 79].

Несмотря на все успехи в развитии ХТ, на сегодняшний день потребность в применении локальных офтальмологических методов, по данным Francis J.H. с соавторами (2018), достигает 54% [81], что подтверждает их незаменимую роль в структуре органосохраняющего лечения ретинобластомы.

1.2.4. Брахитерапия ретинобластомы

Брахитерапия – метод контактного облучения радиоактивными пластинками, которые подшиваются к склере в проекции основания опухоли. Идея контактного облучения опухоли была впервые предложена Moore P. и Stallard H. в 1929 году, которые имплантировали радоновые стержни в саму опухоль [115]. Позднее Stallard H. усовершенствовал методику (1948, 1952), спроектировав аппликаторы для склеральной фиксации и предложил заменить радон-222 (Rn-222) на радий-226 (Ra-226) и кобальт-60 (Co-60) [159, 160].

За всю историю применения БТ в лечении РБ использовались офтальмоаппликаторы с изотопами кобальта⁶⁰, иридия¹⁹², палладия¹⁰³, йода¹²⁵, рутения¹⁰⁶ и стронция⁹⁰. Не все из них получили широкое распространение ввиду несоответствия требованиям радиационной безопасности. По данным литературы, в настоящее время изотопы I-125 и Pd-103 используются в офтальмоонкологических центрах Северной Америки, I-125 и Ru-106 – в странах Европы, только Ru-106 – в Японии, Ru-106 и Sr-90 – на территории России [78].

В настоящее время БТ зачастую используется в качестве вторичного метода лечения: после предшествующей ХТ с целью консолидации остаточной опухоли [63, 157], либо при рецидиве или неполной регрессии опухоли при неэффективности других локальных методов лечения (например, КД или ГТТ) [152]. Однако в случае монофокального поражения БТ может успешно применяться в качестве первичного метода лечения. Подобное исследование было проведено Shields С.Л. с соавторами (1993), где БТ использовалась в качестве первичного метода лечения у 31 пациента (30%), в качестве вторичного метода – при неэффективности других методов лечения у 72 пациентов (70%), при этом локального контроля над опухолью удалось достичь в 84 и 89% случаев соответственно [145].

Количество исследований в литературе, посвященных проблеме БТ ретинобластомы с изотопами рутения (Ru-106) и стронция (Sr-90) невелико, что возможно обусловлено активным применением офтальмоаппликаторов с изотопом йода (I-125) в других странах [77]. Тем не менее, рутений и стронций как источники бета-излучения обладают рядом преимуществ перед изотопом йода: более быстрое падение поглощенной дозы облучения в тканях обуславливает меньшее лучевое воздействие на окружающие структуры глаза и в результате уменьшает частоту возникновения радиоиндуцированных осложнений, а более длительный период полураспада (для рутения – около 1 года, для стронция – около 29 лет) определяет экономическую выгоду применения офтальмоаппликаторов с данными изотопами [121, 135].

В имеющихся зарубежных исследованиях средние апикальные и склеральные дозы для Ru-106 составляют в диапазоне 47-138 Гр и 153-419 Гр соответственно. Важно заметить, что эффективность БТ отличалась в зависимости от поглощенной дозы. Так, в работах Schueler А.О. (2006) при средних апикальных дозах 88 и 138 Гр эффективность БТ составляла 94 и 100% [136, 138]. В то время как в исследованиях Abouzeid Н. (2008) и Murakami N. (2012), эффективность составила 33,7 и 59% соответственно с высоким процентом рецидивов (27%), при этом, в данных работах средние

апикальные и склеральные дозы составили 47-51 Гр и 153-162 Гр соответственно [41, 119].

Брахитерапия как метод лучевой терапии сопряжен с риском развития радиоиндуцированных осложнений. При использовании офтальмоаппликаторов с Ru-106 наиболее частыми осложнениями являются: гемофтальм различной степени выраженности (15-45%), непролиферативная ретинопатия (19-20,7%), пролиферативная ретинопатия (2,4-6,7%), экссудативная отслойка сетчатки (2-17,1%), оптическая нейропатия (10,7-11%), заднекапсулярная катаракта (3-25,6%) и рубец радужки (2,2%) [26, 40, 138].

Методика подшивания офтальмоаппликаторов является отработанной и общепринятой во всем мире, однако ввиду беспигментного характера РБ существуют определенные сложности в маркировке границ опухоли из-за отсутствия тени в проекции опухоли при диафаноскопии, а также нередко малый размер опухолевого очага и, как следствие, необходимость в выполнении дополнительных хирургических манипуляций, например, склерокомпрессии в случае ее периферического расположения и трансиллюминации в проекции опухоли с целью тщательного центрирования офтальмоаппликаторов, что может быть особенно затруднительно при центральной локализации опухоли. Данные факторы могут приводить к некорректному положению офтальмоаппликаторов и неполному облучению опухоли, что влечет за собой потребность в повторном применении БТ, либо использовании других методов локального лечения [41, 78].

1.2.5. Криодеструкция ретинобластомы

Криодеструкция является методом разрушения опухоли при помощи низких температур, при которой происходит замораживание опухоли с последующим ее оттаиванием. Это приводит к внутриклеточному образованию кристаллов льда, денатурации белка и изменению pH опухолевых клеток с последующим их увеличением и разрывом клеточных

мембран с развитием выраженной экссудативной реакции в ткани опухоли [82].

Первое упоминание применения КД для лечения РБ принадлежит Lincoff Н. с соавторами (1967), который впервые использовал КД для разрушения опухоли у одного пациента с РБ с достижением полной регрессии опухоли [105].

Необходимо отметить, что несмотря на то, что КД применяется в клинической практике более 50 лет, на сегодняшний день, количество крупных исследований невелико [44, 153], большая часть работ представлена единичными случаями или сериями клинических случаев [105, 114, 133, 166], а также лишь упоминанием КД в оценке эффективности локального лечения в целом [36, 86].

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 отсевов. Также в литературе описана возможность применения КД при опухолях постэкваториальной локализации в случае недостаточной эффективности лазерного лечения (ТТТ и лазеркоагуляции) [20, 44, 153].

Традиционной методикой выполнения КД является трехкратная криоапликация в проекции опухолевого очага по технологии «замораживание-оттаивание» вплоть до образования ледяной сферы с вовлечением верхушки опухоли и преретинальных слоев стекловидного тела с продолжительностью одной аппликации от 15 до 60 секунд, при этом, наиболее часто используется экспозиция, равная 60 секундам [20, 166]. В качестве хладагента при КД ретинобластомы могут применяться жидкий азот и углекислый газ [44, 105, 153].

Эффективность КД как самостоятельного метода лечения, по данным двух наиболее крупных исследований, составляет 70 и 79% соответственно. Наиболее распространенными осложнениями после КД, по данным Shields

Л.А. (1989) и Abramson D.H. с соавторами (1982), являются частичный гемофтальм (4-6%), преретинальные кровоизлияния (8%), локальная экссудативная отслойка сетчатки (1-6%), реже встречаются разрыв сетчатки (1%) и витреоретинальные тракции (1%) [44, 153]. Также вышеуказанные осложнения упоминались в описании клинических случаев, посвященных КД ретинобластомы [51, 54, 105]. Важно заметить, что, по данным Molteno A.C. (1976) и Shields J.A. с соавторами (1989), повторное проведение КД повышает риск развития внутриглазных осложнений [114]. Осложнения после КД, как правило, транзиторные и самостоятельно купируются в срок от 2 недель до 2 месяцев, однако в определенных клинических ситуациях может потребоваться хирургическое вмешательство по поводу отслойки сетчатки [54]. Таким образом, узкие показания, недостаточно высокая эффективность, инвазивность и травматичность воздействия делают КД наиболее редко применяемым локальным офтальмологическим методом в структуре органосохраняющего лечения ретинобластомы.

1.2.6. Лазерные методы лечения ретинобластомы

Впервые идея использования термического воздействия на опухоль с целью ее разрушения была предложена Busch W. в 1866 году и Coley B. в 1893 году, которые отмечали уменьшение размеров опухоли после теплового повреждения [91, 122]. В настоящее время осуществление термического воздействия на внутриглазную опухоль возможно тремя способами: в режимах коагуляции при температуре выше 65°C с ультракороткой экспозицией 0,1-0,5 секунды [90, 112]; гипертермии (при длительной экспозиции от 10 до 60 минут и температуре менее 45°C), а также термотерапии (ТТ), температурный режим которой находится в диапазоне от 45 до 65°C при экспозиции до 60 секунд. Установлено, что нагревание опухоли в пределах данной температуры (субкоагуляционный режим) индуцирует необратимое цитотоксическое повреждение клеток, приводя к некрозу опухолевой ткани [2, 39, 85, 91]. Гипертермия же не обладает собственно

разрушающим воздействием на опухолевые клетки, а лишь способствует повышению химио- и радиочувствительности, ввиду чего не используется в настоящее время [76, 77].

Разрушение опухоли в режиме коагуляции не получило такого широкого распространения, как ТТ, в лечении внутриглазных опухолей, в особенности применительно к лечению меланомы хориоидеи. Это обусловлено тем, что проникающая способность лазерного излучения в коагуляционном режиме не превышает 1,0 мм, что ограничивает глубину воздействия и не позволяет добиться радикального разрушения опухоли, что является недопустимым при лечении внутриглазных опухолей [8, 112, 113]. Кроме того, пик поглощения лазерного излучения при использовании лазеров с длиной волны 532 и 577 нм, которые являются наиболее широко используемыми при лазеркоагуляции, приходится на пигментный эпителий сетчатки. В то время, как диодный лазер ближнего инфракрасного диапазона с длиной волны 810 нм обладает более глубокой проникающей способностью с пиком поглощения лазерного излучения в собственно сосудистой оболочке, в то время как пигментный эпителий сетчатки поглощает не более 30% лазерного излучения [108], что при проведении лазерного лечения в режиме ТТ позволяет добиваться некроза внутриглазных опухолей высотой до 3,0-3,9 мм [35, 92].

Все вышесказанное применимо главным образом для лечения меланомы хориоидеи – в той или иной степени пигментированной опухоли сосудистой оболочки. Ретинобластома же представляет собой беспигментную опухоль сетчатки, ввиду чего проникновение лазерного излучения имеет свои особенности.

Еще одним существенным недостатком коагуляции является возможность развития взрывного эффекта ввиду высокой плотности мощности в лазерном пятне маленького диаметра при лазеркоагуляции, что является нежелательным при лечении РБ, так как может приводить к выбросу опухолевых клеток в стекловидное тело [158].

По имеющимся литературным данным, лазеркоагуляция применялась для лечения малых опухолевых очагов РБ (высотой до 1,0-1,5 мм, протяженностью до 3,0 мм в качестве самостоятельного лечения и при более крупных размерах очага с целью консолидации во время и после окончания СХТ). Эффективность лазеркоагуляции в лечении РБ, по данным различных авторов, составляет от 70 до 85%. При этом, для эффективного применения данного метода требуется тщательный отбор опухолевых очагов, что в сочетании с вышеуказанными недостатками лазеркоагуляции не позволило данному методу войти в современную парадигму лечения ретинобластомы [150, 154, 158].

Метод гипертермического воздействия на опухоль для лечения РБ был предложен Lagendijk J. в 1982 году, который впервые применил микроволновую термотерапию у двух пациентов с РБ и добился полной регрессии опухоли [101]. Позднее данная технология была модифицирована Murphree A. с соавторами (1996), который применил метод субкоагуляционного лазерного воздействия (ТТ) и адаптировал лазерную систему к операционному микроскопу, впервые осуществив воздействие транспупиллярно [120].

Проведение лазерной ТТ внутриглазных опухолей на сегодняшний день возможно в двух вариантах: транспупиллярно, с доставкой лазерного излучения через систему, присоединенную к операционному микроскопу, щелевой лампе или к налобному бинокулярному офтальмоскопу, и транссклерально – через специальный лазерный наконечник [91].

Транспупиллярная термотерапия на протяжении многих лет активно использовалась не только при лечении РБ, но также и при лечении меланомы хориоидеи. Она не теряет своей актуальности и по сей день как в качестве самостоятельного метода лечения малых меланом, так и в качестве комбинированного лечения меланомы хориоидеи вместе с брахитерапией [7, 9, 19, 35, 111, 149, 170].

Возможности применения транссклеральной термотерапии (ТСТТ) изучали в качестве самостоятельного метода лечения меланомы хориоидеи, а также в качестве комбинированного лазерного воздействия с ТТТ при больших меланомах, а сами исследования носили экспериментальный характер [5, 6, 127-129]. Кроме того, в исследовании Сдобниковой С.В. с соавторами (2014) изучалась эффективность ТСТТ в комбинации с ТТТ в лечении вазопрлиферативной опухоли [28]. Несмотря на единичные упоминания транссклерального подхода как возможного способа доставки лазерного излучения в наиболее значимых работах, посвященных ТТТ ретинобластомы [148] и описание одного клинического случая выполнения транссклеральной лазеркоагуляции РБ с применением лазера с длиной волны 810 нм [49], на сегодняшний день в имеющейся научной литературе не представлено ни одного исследования, посвященного ТСТТ ретинобластомы с детальным описанием технологии и энергетических параметров.

Транспупиллярная термотерапия РБ, напротив, широко вошла в клиническую практику, однако количество масштабных исследований в отечественной и зарубежной литературе, посвященных данной проблеме невелико, описаны лишь отдельные узкие аспекты изучения данного метода [27, 80, 87, 120].

В конце 1990-х и начале 2000-х годов единичные работы были посвящены изучению эффективности ТТТ на фоне хеморедукции опухоли после СХТ [69, 134, 148]; первичному лечению малых РБ методом ТТТ [48] и термохимиотерапии. Последняя не нашла широкого применения в связи с отсутствием выраженного повышения эффективности, по сравнению со стандартной ТТТ [104, 106, 107, 137].

В 2013-2015 годах новым направлением изучения ТТТ стало потенцирование лазерного воздействия с использованием индоцианина-зеленого, который способен селективно накапливаться в ткани беспигментной опухоли и, таким образом, усиливать поглощение лазерного излучения. Проведение ТТТ с предварительной термосенсибилизацией может

применяться в случаях недостаточной эффективности стандартной методики, слабого ответа на ТТТ при незначительной пигментации глазного дна, а также при рецидиве опухоли на рубце после стандартной ТТТ. Эффективность ТТТ с предварительной термосенсибилизацией, по данным различных авторов, составляет до 100% как в качестве самостоятельного метода лечения, так и в комбинации с локальной химиотерапией [80, 87]. Тем не менее, учитывая необходимость инвазивного введения термосенсибилизатора у ребенка, данный вариант ТТТ имеет ограниченное применение.

Небольшое количество публикаций в отечественной и зарубежной литературе можно также объяснить тем, что метод ТТТ ретинобластомы сложно оценить изолированно от других локальных методов лечения, что ранее было отмечено Shields C.L. с соавторами (1999) [148].

На сегодняшний день ТТТ является одним из основных методов в схеме комбинированного органосохраняющего лечения РБ и используется для разрушения опухолевых очагов малого размера (высотой менее 2,5-3 мм и протяженностью менее 3 мм), как правило, постэкваториальной локализации [20, 48].

Необходимо отметить, что параметры лазерного излучения, такие как диаметр пятна, мощность и экспозиция значительно варьируют в различных исследованиях, что существенно затрудняет сравнение их результатов. Так, по данным различных работ, средняя мощность при проведении ТТТ варьирует от 350 до 600 мВт, диаметр пятна – от 0,8 до 2,0 мм, при этом, наиболее часто в литературе описано применение диаметра пятна, равного 1,2 мм, с системой доставки через налобный бинокулярный офтальмоскоп и использованием линзы для непрямой офтальмоскопии с оптической силой 20 диоптрий. В наиболее детализированных исследованиях, посвященных данной тематике, средняя мощность составила 400 мВт – в работе Shields C.L. с соавторами (1999), 420 мВт – в работе Abramson D.H. с соавторами (2004). Продолжительность экспозиции лазерного излучения при ТТТ ретинобластомы варьирует от 30 до 60 секунд [48, 69, 148].

Традиционно ТТТ проводится с интервалом в 1-1,5 месяца между сеансами. Среднее количество сеансов ТТТ, необходимых для достижения полной регрессии, по данным различных авторов, варьирует от 1,7 до 2: 1,7 сеанса в работе Abramson D.H. с соавторами (2004), 2 сеанса – в работах Lumbroso L. с соавторами (2003) и Shields C.L. с соавторами (1999) [48, 107]. При этом рядом авторов было отмечено, что увеличение количества сеансов ТТТ коррелирует с уменьшением эффективности ТТТ [148].

Что же касается анализа эффективности ТТТ как самостоятельного метода лечения РБ, в наиболее масштабных исследованиях было показано, что применение ТТТ позволяет добиться полной регрессии опухоли в 78-92% [27, 69, 104]. Так, в работе Shields C.L. с соавторами (1999), эффективность ТТТ составила 86% (n=161), в работе Lumbroso L. с соавторами (2002) – 87% (n=151) при применении термохимиотерапии и 78% – при применении только ТТТ (n=14). В работе Abramson D.H. (2004) с соавторами эффективность ТТТ составила 92% (n=84), при этом необходимо отметить, что данное исследование было направлено на изучение эффективности ТТТ как первичного метода лечения без предшествующей ХТ [48, 106, 107, 148].

Несмотря на высокую эффективность, применение ТТТ ввиду беспигментного характера опухоли может быть ограничено рядом факторов, такими как: размеры, локализация опухоли, кальцификация опухолевой ткани, а также степень пигментации глазного дна.

Анализ предикторов неэффективности ТТТ ранее проводился в исследованиях Shields C.L. (1999) и Abramson D.H. с соавторами (2004). По данным Shields C.L. с соавторами (1999), достоверными факторами неэффективности ТТТ были: мужской пол ($p=0,005$), отсутствие изменения цвета поверхности опухоли после лазерного воздействия ($p=0,01$), увеличение количества сеансов ТТТ ($p=0,02$) и предварительная хеморедукция опухоли перед проведением ТТТ ($p=0,02$) [148].

По данным Abramson D.H. с соавторами (2004), достоверными факторами неэффективности ТТТ были: мужской пол ($p<0,001$), увеличение

возраста пациентов на момент лечения ($p=0,01$), постэкваториальная локализация опухоли ($p=0,03$), локализация опухоли в нижнем отделе ($p<0,001$), увеличение исходной протяженности опухолевого очага ($p=0,02$) и большая суммарная энергия излучения (Дж) в ходе сеанса ($p<0,001$) [48]. Важно отметить, что анализ влияния степени пигментации глазного дна на эффективность ТТТ в данных работах не представлен.

Относительно влияния кальцификации опухолевой ткани на эффективность ТТТ, то подобное исследование было проведено Саакян С.В. с соавторами (2017). Авторы подразделяли все опухолевые очаги на три группы в зависимости от проминенции опухоли и степени ее кальцификации. По данным проведенного авторами исследования, было показано, что после одного сеанса в 1-й группе ТТТ была эффективна в 82,6%, во 2-й группе – в 70,5%, в 3-й группе – в 38,2%, эффективность после проведения дополнительных сеансов составила 100, 93,4 и 72,1% соответственно [27]. Необходимо отметить, что в своем исследовании авторы не приводят данные статистического анализа.

Отдельным вопросом, определяющим эффективность ТТТ при РБ, является толщина опухоли. По данным литературы, максимальная высота опухоли при РБ, при которой возможно ее эффективное разрушение лазерным излучением является – 2,5-3,0 мм [20, 144]. Ряд исследователей отмечали, что с увеличением высоты опухоли уменьшается эффективность лазерного воздействия [27, 148]. Следует подчеркнуть, что статистически обоснованных данных, подтверждающих применение ТТТ при той или иной высоте опухоли, в вышеуказанных исследованиях не представлено.

Несмотря на прецизионность лазерного воздействия, метод ТТТ не лишен осложнений, однако они немногочисленны, развиваются достаточно редко и не представляют угрозы для глаза.

Наиболее частыми осложнениями после ТТТ ретинобластомы со стороны переднего отрезка являются: локальная атрофия радужки, которая развивается, по данным литературы в 9-36% случаев, периферическое

помутнение хрусталика (9-24%) и формирование передних и задних синехий (12%). Высокую частоту повреждения радужной оболочки (34%) и хрусталика (24%), отмеченную в работе Shields C.L. с соавторами, можно объяснить тем, что данное исследование было проведено на этапе освоения и оптимизации технологии ТТТ [148]. Помимо этого, данные состояния могут развиваться при ятрогенном повреждении вышеуказанных структур при лазерном лечении преэквиаториально расположенных опухолей. Осложнения после ТТТ со стороны заднего отрезка редки и развиваются, как правило, при постэквиаториальной локализации опухоли вблизи макулярной зоны и ДЗН, и представлены частичным гемофтальмом (9-22%), локальной отслойкой сетчатки (2-6%), тромбозом ретинальных сосудов (2-6%) и нейропатией (4-6%) [69, 104, 107].

Таким образом, несмотря на использование лазерной ТТ в лечении РБ с 1996 года, на сегодняшний день не определена эффективность ТТ на достаточном клиническом материале в отдаленные сроки наблюдения, не определены достоверные факторы ее эффективности, не представлены данные о влиянии степени пигментации глазного дна на эффективность ТТ, а также на подбор энергетических параметров, не представлены результаты применения ТТ при лечении опухолей периферической локализации, а также технические подходы, необходимые для эффективного применения ТТ при подобной локализации, не проведен сравнительный анализ между ТТ и КД в оценке результатов лечения опухолевых очагов преэквиаториальной локализации. Учитывая вышесказанное, представляется актуальным дальнейшее совершенствование и оптимизация метода лазерной ТТ ретинобластомы для повышения его эффективности.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика материала клинических исследований

Настоящее исследование проводилось на базе отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России и носило проспективно-ретроспективный характер.

Всего в исследование включены 305 пациентов (373 глаза) детского возраста с интраокулярной ретинобластомой (РБ), пролеченных в период с декабря 2008 года по февраль 2023 года с применением двух методов локального лечения РБ – лазерной термотерапии (ТТ) и криодеструкции (КД). Из 305 пациентов с РБ 55% составили мальчики (n=168), 45% – девочки (n=137). Медиана возраста пациентов на момент лечения составила 16 месяцев (от 3 недель до 78 мес.).

Родители всех пациентов были проинформированы об установленном диагнозе, стадии опухолевого процесса, о возможных методах лечения данного заболевания, их особенностях, преимуществах и недостатках, а также о возможных осложнениях и исходах лечения. От всех родителей пациентов было получено письменное информированное согласие на обработку персональных данных, диагностическое обследование, анестезиологическое пособие и лечение.

Критерием включения пациентов в исследование было наличие малых РБ с офтальмоскопически активной опухолевой тканью высотой до 3,0 мм любой локализации и резистентных опухолей большей высоты центральной локализации.

Критериями исключения являлись наличие экстрабульбарного роста опухоли, тотальной отслойки сетчатки, тотального помутнения оптических сред, вторичной глаукомы на момент проведения лечения и срок наблюдения менее 6 месяцев.

В зависимости от применяемой технологии лазерной ТТ пациенты были разделены на две группы: основную группу составил 201 пациент (251 глаз, 1487 опухолевых очагов), пролеченный по оптимизированной технологии лазерной ТТ, и контрольную группу № 1, в которую вошел 41 пациент (55 глаз, 148 опухолевых очагов), которым проводилась лазерная ТТ по стандартной технологии.

Кроме того, была сформирована контрольная группа № 2– 63 пациента (67 глаз, 98 опухолевых очагов), которым проводилась КД.

Медиана возраста пациентов в основной группе на момент лечения составила 15 месяцев (от 3 недель до 78 мес.). 57% пациентов были мальчики (n=116), 43% – девочки (n=85). 9% пациентов (n=18) имели отягощенный семейный анамнез РБ (наличие РБ у близких родственников), 7% (n=14) – данные генетических исследований (мутация в гене Rb1).

У большинства пациентов имела место бинокулярная РБ (n=131, 65%), из них у 5 пациентов (2,5%) наблюдалось метакронное поражение. Монокулярная РБ была выявлена у 70 пациентов (35%). В 23% случаев (n=41) лазерная ТТ проводилась на единственном глазу.

Большинство опухолевых очагов у пациентов основной группы локализовались преэквиаториально – на средней и крайней периферии глазного дна (n=924, 62%). Постэквиаториально располагались 38% опухолевых очагов (n=563), при этом, 5% очагов (n=79) имели центральную локализацию в функционально значимых зонах глазного дна. Касательно распределения опухолевых очагов по отделам, наиболее часто опухоли локализовались во внутреннем (n=245, 17%), ниже-наружном (n=222, 15%) и нижнем отделах (n=208, 14%), чуть реже – в ниже-внутреннем (n=198, 13%), выше-наружном (n=193, 13%) и наружном отделах (n=192, 13%), 9% очагов (n=134) располагались в выше-внутреннем отделе, 6% (n=95) – в верхнем отделе.

Детальная характеристика локализация опухолевых очагов у пациентов основной группы и их процентное расположение по отделам представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Локализация опухолевых очагов у пациентов основной группы (n=251)

Локализация опухоли	Количество очагов
Центральная локализация:	79 (5%)
• макулярная зона	24 (1,5%)
• юкстапапиллярная зона	26 (1,5%)
• парамакулярная зона	29 (2%)
Постэкваториальная локализация вне центральных отделов глазного дна	484 (33%)
Преэкваториальная локализация:	924 (62%)
• средняя периферия	363 (25%)
• крайняя периферия	561 (38%)
Распределение очагов по отделам	-
Верхне-наружный отдел	193 (13%)
Верхне-внутренний отдел	134 (9%)
Верхний отдел	95 (6%)
Внутренний отдел	245 (17%)
Наружный отдел	192 (13%)
Нижне-наружный отдел	222 (15%)
Нижне-внутренний отдел	198 (13%)
Нижний отдел	208 (14%)

Количество очагов, пролеченных по оптимизированной технологии ТТ, в одном глазу варьировало от 1 до 48 (в среднем – 6; Me – 2; Q1, Q3 – 1, 5).

Медиана высоты проминенции опухоли у пациентов основной группы перед лечением составила 0,7 мм (от 0,3 до 4,2 мм), медиана максимальной протяженности – 1,5 мм (от 0,6 до 13,4 мм). Распределение пролеченных глаз по стадиям опухолевого процесса и группам согласно классификации TNM [165] и ABC-классификации РБ [147] в основной группе было следующим: стадия T1a, группа А – 42 глаза (16,5%); T1b, группа В – 87 глаз (35%); T2a, группа С – 38 глаз (15%); T2b, группа D – 83 глаза (33%), T2c, группа E – 1 глаз (0,5%).

В 43% случаев (n=85) в основной группе лазерной ТТ предшествовала комбинированная СХТ (в объеме от 1 до 10 курсов, в среднем – 3 курса, по

схемам VEC, VC, SEC, CVC) и локальная ХТ – СИАХТ и ИВХТ (от 1 до 11 курсов, в среднем – 3 курса). Исключительно СХТ предшествовала проведению ТТ у 77 пациентов (38%), только локальная ХТ – у 24 пациентов (12%). В качестве самостоятельного метода лечения ТТ применялась в 7% случаев (n=15).

Дистанционная лучевая терапия в качестве дополнительного метода лечения как альтернатива энуклеации до ТТ была проведена у пяти пациентов (2,5%), стереотаксическая радиохирургия «Гамма-Нож» – у двоих пациентов (1%).

Необходимость проведения лазерной ТТ в основной группе была вызвана наличием остаточных активных опухолевых очагов после завершения химиотерапевтического лечения в 57% случаев (855 очаг), новыми очагами на фоне проводимой ХТ – в 9% случаев (130 очагов), рецидивом опухоли в ранее интактной зоне сетчатки – в 28% случаях (411 очагов), наличием остаточной опухоли при недостаточной эффективности БТ или КД (52 очага, 3,5%), первичной опухоли малого размера на глазах с РБ группы А (39 очагов, 2,5%).

Для ретроспективного анализа эффективности и безопасности стандартной технологии ТТ была сформирована контрольная группа № 1, в которую вошел 41 пациент (55 глаз, 148 опухолевых очагов), которым проводилась лазерная ТТ по стандартной технологии.

Медиана возраста пациентов контрольной группы № 1 на момент лечения составила 11 месяцев (от 3 недель до 62 мес.). 44% пациентов были мальчики (n=18), 56% – девочки (n=23). У 31 пациента (75%) имела место бинокулярная РБ, у 10 пациентов (25%) – монокулярная. У 8 детей (19%) лазерное лечение проводилось на единственном глазу.

Медиана высоты проминенции опухоли у пациентов контрольной группы № 1 перед лечением составила 0,8 мм (от 0,5 до 4,0 мм), медиана максимальной протяженности – 1,5 мм (от 0,5 до 9,0 мм).

Подавляющее большинство опухолевых очагов у пациентов контрольной группы № 1 имели постэкваториальную локализацию (n=130,

88%), и лишь в 12% случаев (n=18) были пролечены очаги преэквиаториальной локализации, при этом, все они располагались на средней периферии. В функционально значимых зонах глазного дна локализовались 26 очагов (17%) (7 очагов – в макулярной зоне, 8 очагов – парамакулярно, 11 очагов – юкстапапиллярно).

Распределение пролеченных глаз по стадиям опухолевого процесса и группам согласно классификации TNM [165] и ABC-классификации РБ [147] в контрольной группе № 1 было следующим: стадия T1a, группа А – 15 глаз (27%); T1b, группа В – 18 глаз (33%); T2a, группа С – 8 глаз (15%); T2b, группа D – 13 глаза (23%), T2c, группа E – 1 глаз (2%).

У 14 пациентов (34%) контрольной группы № 1 проведению лазерного лечения предшествовала комбинированная СХТ (в объеме от 1 до 12 курсов, в среднем – 3 курса, по схемам VEC, VC, SEC, SVC) и локальная ХТ – СИАХТ и ИВХТ (от 1 до 5 курсов, в среднем – 2 курса). Только СХТ предшествовала проведению ТТ у 16 пациентов (39%), только локальная ХТ – у 6 пациентов (15%). В качестве первичного метода лечения ТТ использовалась в 5 случаях (12%).

С целью проведения сравнительного анализа в аспекте эффективности локального лечения опухолевых очагов периферической локализации дополнительно была отобрана контрольная группа № 2, которая была представлена 63 пациентами (67 глаз, 98 опухолевых очагов), пролеченными методом криодеструкции. Подробная характеристика данной группы представлена в разделе 5.2.2. «Сравнительный анализ оптимизированной технологии лазерной термотерапии и криодеструкции в лечении опухолевых очагов периферической локализации».

Медиана срока наблюдения составила 39 месяцев (от 6 до 126 мес.). Из 305 пациентов, вошедших в данное исследование, 301 ребенок жив (98,5%), 4 ребенка погибли (1,5%), трое – по причине развития трилатеральной РБ с дальнейшей прогрессией по ЦНС, один – из-за возникновения радиоиндуцированной опухоли после ДЛТ – эстезионейробластомы.

Системного метастазирования и экстраокулярного распространения опухоли до и после лечения не выявлено ни у одного пациента.

2.2. Методы обследования пациентов, оборудование и инструментарий

Все пациенты до и после лечения проходили общеклиническое, онкологическое и офтальмологическое обследование, которое включало в себя стандартные и специальные методы. Перед проведением комплексного офтальмологического обследования у родителей всех пациентов в обязательном порядке производился тщательный сбор анамнеза об имеющихся жалобах – лейкокории, косоглазии, ухудшении зрения, наличии РБ в роду, данных генетического исследования, а также о характере и сроках ранее проведенного лечения.

Стандартные методы офтальмологического обследования включали визометрию, которая для пациентов младше 5 лет определялась ориентировочным методом по фиксации взгляда и слежению за предметом, а для детей старше 5 лет по таблице опто типов Орловой; тонометрию, которая проводилась пальпаторным способом; осмотр переднего отрезка глаза на операционном микроскопе «HS Hi-R 700» (Haag Streit Surgical, Германия); офтальмоскопию с широким зрачком в условиях медикаментозного сна с помощью налобного бинокулярного офтальмоскопа («Topcon», Япония) и бесконтактных асферических линз 20,0 и 28,0 диоптрий («Heine», Германия и «Nikon», Япония).

В перечень специальных методов исследования обязательно входили осмотр и фотодокументация снимков глазного дна на широкоугольной ретинальной камере «RetCam III» («Clarity Medical Systems», США). С целью определения состояния оптических сред, оболочек, а также для оценки точных морфометрических параметров опухоли (высоты, протяженности), наличия или отсутствия вторичной отслойки сетчатки, субретинальной жидкости и отсевов в проекции опухолевых очагов проводили ультразвуковое

исследование (УЗИ) на аппарате «Ultrascan Imaging System» фирмы «Alcon» (США) в режимах серошкального В-сканирования, а также высокочастотную ультразвуковую биомикроскопию (УБМ) – при локализации опухоли на крайней периферии.

Контроль за состоянием пролеченных методом лазерной ТТ очагов осуществляли через 1-2 месяца после ее проведения в зависимости от различных вариантов проведения ТТ, при достижении клинически полной регрессии опухоли – каждые 3 месяца в течение первого года, затем 2 раза в год на протяжении последующих 2 лет, после – 1 раз в год.

Термотерапию интраокулярной РБ проводили на лазерной установке «OcuLight® SLx» (Iridex США).

При ТТТ использовали систему доставки лазерного излучения через налобный бинокулярный офтальмоскоп («Торсон», Япония) и линзы для непрямой офтальмоскопии с оптической силой 20,0 диоптрий («Heine», Германия и «Nikon», Япония). При ТСТТ доставку лазерного излучения осуществляли через специальный транссклеральный лазерный наконечник прямого типа и типа «Side-focus» («АЛКОМ Медика», г. Санкт-Петербург, Россия).

При проведении ТТ в качестве вспомогательного инструментария использовали блефаростат, мышечный пинцет, шприц с физиологическим раствором с канюлей для периодической ирригации поверхности роговицы. Для проведения склерокомпрессии применяли стерильную ватную палочку или узкое орбитальное зеркало.

Криодеструкцию интраокулярной РБ выполняли на установке «Cryomatic МК II» («Keeler», Великобритания), в качестве хладагента использовали углекислоту. Криодеструкцию проводили по стандартной технологии «замораживание-оттаивание» с двух- или трехкратной экспозицией холодового воздействия продолжительностью 60 секунд.

Колориметрический анализ степени пигментации глазного дна проводили в программе Adobe Photoshop 2019 («Microsoft», США).

2.3. Стандартная технология лазерной термотерапии интраокулярной ретинобластомы и параметры лазерного излучения

Данная операция у детей проводится в условиях общей анестезии. После достижения максимального медикаментозного мидриаза путем трехкратной инстилляцией, а в случае недостаточного эффекта, субконъюнктивального введения альфа-адреномиметика (фенилэфрин, 2,5%) проводили обработку глазной поверхности путем инстилляцией 0,05% раствора пиклоксидина дигидрохлорида.

После установления блефаростата фиксировали глаз мышечным пинцетом, после чего путем тракций за перилимбальную бульбарную конъюнктиву осуществляли поворот глаза в необходимую сторону. Затем под контролем не прямой обратной офтальмоскопии приступали к лазерному воздействию на опухоль, которое осуществляется транспупиллярно в аппликационном режиме с черепицеобразным нанесением лазерных аппликатов с перекрытием предыдущего аппликата на 1/3 его диаметра с экспозицией, равной 30-60 секунд на одно поле облучения до появления характерного порогового эффекта в виде отека, побеления опухолевой ткани с возможным появлением микрогеморрагий на поверхности опухоли. Операцию заканчивали инстилляцией 0,05% раствора пиклоксидина дигидрохлорида, после чего извлекали блефаростат и закладывали гель корнеопротектор (дексапантенол 5%) в конъюнктивальную полость.

Параметры лазерного излучения

Лазерную ТТ во всех случаях проводили с использованием диодного лазера ближнего инфракрасного диапазона с длиной волны 810 нм в непрерывном режиме лазерного излучения. При использовании транспупиллярного способа доставки диаметр пятна был равен 1,2 мм, при транссклеральном способе – 1,0 мм. Рабочая мощность лазерного излучения

варьировала от 180 до 900 мВт (Me – 400 мВт), плотность мощности – от 15 до 70 Вт/см² (Me – 35 Вт/см²). Экспозиция лазерного излучения различалась в зависимости от используемой технологии ТТ. Краткая характеристика используемых энергетических параметров в основной группе и контрольной группе № 1 представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Параметры лазерного излучения в основной группе и контрольной группе № 1

Параметр	Основная группа	Контрольная группа № 1
Длина волны, нм	810	810
Диаметр пятна, мм	1,0-1,2	1,2
Экспозиция, сек	5-20	30-60
Мощность, мВт – Me (мин. – макс.); Q1, Q3.	400 (180-850); 350, 600	400 (200-900); 300, 600
Плотность мощности, Вт/см ² (Me, мин. – макс.; Q1, Q3).	35 (15-70); 29, 50	35 (17-75), 25, 50
Режимы термотерапии	сканирующий и аппликационный	аппликационный

2.4. Методы статистического анализа

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Google Sheets (Google LLC), MedCalc 19.5.3 («MedCalc Software Ltd», Бельгия) и Microsoft Office Excel 2019 («Microsoft», США). В рамках описательной статистики рассчитывали минимальное (мин.) и максимальное (макс.) значения, медиану – Me, первый и третий квартили – Q1, Q3, среднее значение, стандартное отклонение – σ . Данные полученных результатов представлены в виде $\text{ср.} \pm \sigma$ при нормальном распределении и Me (Q1, Q3) при его отсутствии.

Распределение показателей в группах оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При нормальном распределении

для проверки достоверности различий выборок по количественным критериям использовали t -критерий Стьюдента, при отсутствии нормального распределения использовали непараметрический – U -критерий Манна-Уитни.

Для сравнения качественных признаков между группами использовали критерий согласия Пирсона (χ^2) и точный критерий Фишера.

Для определения критериев эффективности лазерной ТТ использовали ROC-анализ, при котором анализировали площадь под кривой, оценивающей качество модели, а также чувствительность и специфичность. Чем выше площадь под ROC-кривой, тем лучше качество модели: 0,9-1,0 – отличное качество; 0,8-0,9 – очень хорошее; 0,7-0,8 – хорошее; 0,6-0,7 – среднее; 0,5-0,6 – неудовлетворительное.

Для определения уровня локального контроля над опухолью, общей и безрецидивной выживаемости пациентов, оценки сохранности глаз, выявления факторов эффективности термотерапии и факторов, способствующих возникновению осложнений, использовали метод Каплана-Мейера и метод пропорциональных рисков Кокса.

Для проведения корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически достоверными считали различия, при которых уровень значимости (p) $< 0,05$.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРМОТЕРАПИИ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ РЕТИНОБЛАСТОМЫ ПО СТАНДАРТНОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Целью данной главы стал ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с интраокулярной РБ методом лазерной ТТ по стандартной технологии для определения ее эффективности и потребности в ее оптимизации. Для достижения поставленной цели необходимо было оценить уровень локального контроля над опухолью, частоту осложнений и уровень органосохраняющей эффективности у пациентов контрольной группы № 1.

3.1. Локальный контроль над опухолью

Эффективность стандартной технологии лазерной ТТ оценивали согласно общепринятым типам регрессии РБ: I тип – полная регрессия опухоли с формированием кальцината, II тип – частичная регрессия опухоли без формирования кальцината, III тип – частичная регрессия с формированием кальцината в толще опухоли, IV тип – полная регрессия опухоли с формированием плоского хориоретинального рубца.

Помимо этого, учитывали непосредственный ответ опухоли на лечение, который определялся согласно достижению локального контроля и потребности в дополнительном локальном лечении. Варианты ответа опухоли на лазерную ТТ представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Варианты ответа опухоли на лазерную ТТ в контрольной группе № 1

Вариант ответа опухоли на лечение	Состояние опухоли в зоне лечения
Полный локальный контроль	Достижение клинически полной регрессии опухоли или частичной регрессии с последующей стабилизацией процесса без

	необходимости дополнительного локального лечения
Неполный локальный контроль	Достижение частичной регрессии опухоли с наличием остаточной активной опухолевой ткани с потребностью в дополнительном локальном лечении
Продолженный рост опухоли	Отсутствие локального контроля с увеличением опухоли в размере в зоне лечения
Рецидив опухоли	Достижение полного локального контроля с последующий ростом опухоли в той же зоне

Всего методом лазерной ТТ, выполняемой по стандартной технологии, было пролечено 148 опухолевых очагов на 55 глазах 41 пациента.

В результате лечения полного локального контроля над опухолью удалось достичь в 73% случаев (108 очагов); при этом, в подавляющем большинстве случаев была достигнута клинически полная регрессия опухоли в 72% случаев (107 очагов) и лишь в одном случае наблюдалась частичная регрессия опухоли с дальнейшей стабилизацией процесса (1,1%).

В 20% случаев (n=30) в контрольной группе № 1 был выявлен продолженный рост опухоли на рубце, что потребовало применения других методов лечения: БТ – для 20 очагов (13%), КД – для 6 (4%), СТРХ «Гамма-нож» – в двух случаях (1,5%), СИАХТ – в одном случае (0,75%) и энуклеации – для одного очага (0,75%). В 10 случаях (7%) наблюдался рецидив опухоли на рубце в сроки от 4 до 17 месяцев (в среднем – 7,5 мес., Ме – 4 месяца). Это потребовало проведения БТ в 7 случаях, КД и повторной ТТ – в двух и СИАХТ – в одном.

Что же касается типов регрессии опухоли, то в подавляющем большинстве случаев наблюдалась полная регрессия опухоли по 4 типу с формированием плоского хориоретинального рубца (n=101, 68%). 4% очагов (n=6) регрессировали по 1 типу с формированием кальцината с зоной атрофии

в основании, в 1% случаев ($n=1$) наблюдалась частичная регрессия опухоли по 2 типу без кальцината.

Методом Каплана-Мейера было показано, что снижение эффективности стандартной технологии ТТ было достоверно связано со снижением степени пигментации глазного дна ($p=0,032$), (Рисунок 1).

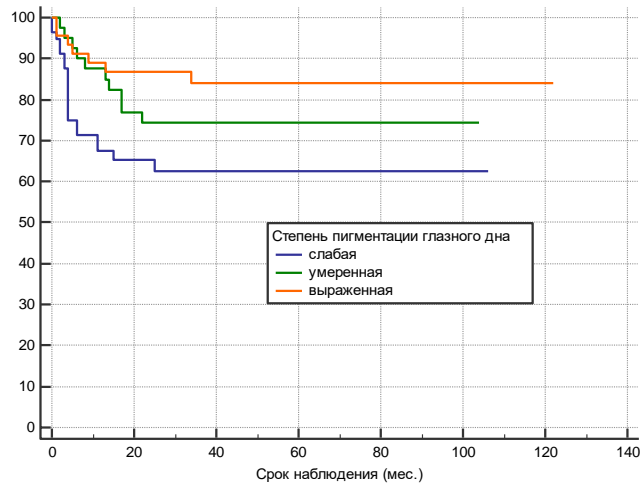


Рисунок 1 – Влияние степени пигментация глазного дна на эффективность стандартной технологии термотерапии

Кроме того, методом Каплана-Мейера было проанализировано влияние локализации опухоли на эффективность стандартной ТТ, где было выявлено снижение уровня локального контроля при лечении опухолей центральной и преэкваториальной локализации, и, несмотря на отсутствие достоверных различий, имела место тенденция к статистической достоверности ($p=0,07$), (Рисунок 2).

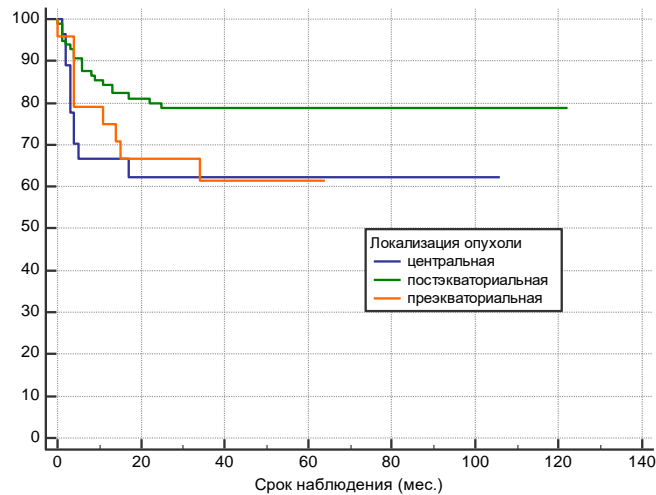


Рисунок 2 – Влияние локализации опухоли на эффективность стандартной технологии термотерапии

Клинический пример неэффективности стандартной технологии лазерной ТТ на глазу со слабой степенью пигментацией глазного дна представлен на Рисунке 3.



А – четыре опухолевых очага перед первым сеансом ТТ,

Б – продолженный рост опухоли на всех 4 рубцах после двух сеансов ТТ

Рисунок 3 – Пример продолженного роста опухоли после двух сеансов термотерапии

Средний срок регрессии опухоли у пациентов контрольной группы № 1 составил 5 месяцев (от 2 до 24 мес., Ме – 3 мес.).

Среднее количество сеансов на один очаг для достижения регрессии опухоли составило 1,8 (от 1 до 7 сеансов). Распределение опухолевых очагов

в зависимости от количества сеансов, необходимых для достижения регрессии опухоли, представлено на Рисунке 4.

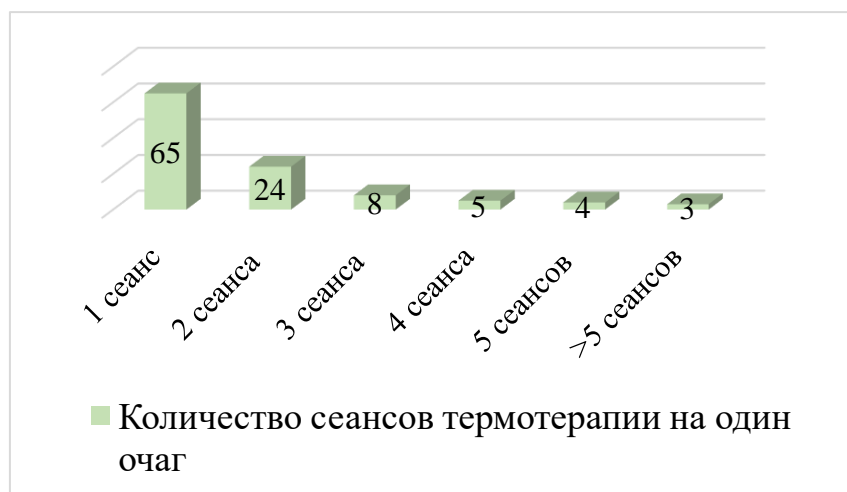


Рисунок 4 – Распределение опухолевых очагов в зависимости от количества сеансов ТТ на один очаг у пациентов контрольной группы № 1

Был проведен корреляционный анализ, по данным которого достоверно была выявлена слабая положительная корреляционная связь между количеством сеансов ТТ на один очаг с размерами опухоли и применяемой мощностью лазерного излучения (Таблица 4).

Таблица 4 – Корреляционный анализ зависимости количества сеансов ТТ на один очаг от различных клинических и энергетических параметров

Исследуемый параметр	Коэффициент корреляции	Уровень достоверности
Высота опухоли	0,2414	p=0,0031
Максимальная протяженность опухоли	0,2624	p=0,0013
Мощность лазерного излучения	0,2789	p=0,0011

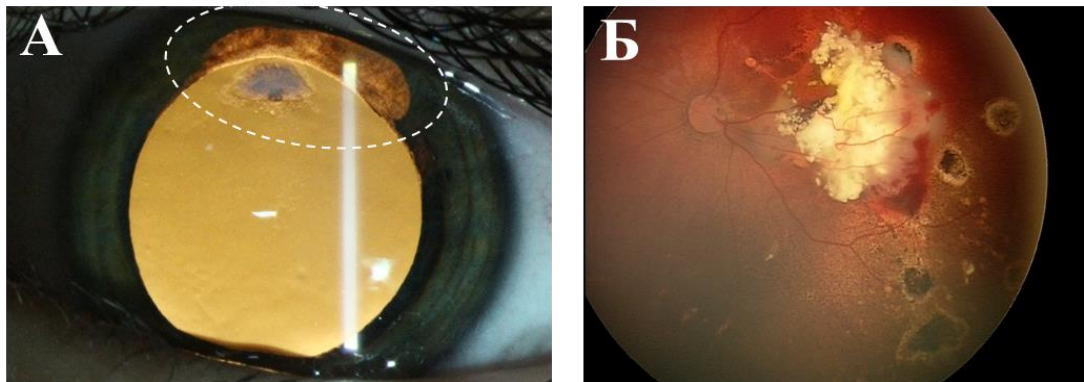
3.2. Осложнения стандартной технологии лазерной термотерапии

Осложнения после проведения ТТ по стандартной технологии наблюдались в 15,5% случаев (n=8).

В трех случаях (5,5%) – это были осложнения со стороны переднего отрезка: локальная атрофия радужки и локальное помутнение хрусталика в секторе, соответствующем локализации опухоли, подвергнутой лазерному лечению; при этом, в одном случае данные осложнения сочетались с формированием локальной задней синехии в том же секторе (1,75%).

На пяти глазах (10%) наблюдались осложнения со стороны заднего отрезка глаза: три случая локального помутнения в преретинальных отделах стекловидного тела в непосредственной близости к зоне лазерного воздействия (5,5%), и по одному случаю клинически не значимого претуморального кровоизлияния (1,75%) и частичного гемофтальма (1,75%), который рассосался на фоне проводимой консервативной терапии.

Примеры осложнений стандартной технологии со стороны переднего и заднего отрезков глаза представлены на Рисунке 5.



А – локальная атрофия радужки и помутнение хрусталика,

Б – претуморальное кровоизлияние на вершухе опухолевого очага

Рисунок 5 – Осложнения стандартной технологии термотерапии

Срок развития осложнений варьировался от 2 до 12 мес. (в среднем – 7 месяцев). В ранние сроки (до 6 месяцев) развивались геморрагические осложнения, в то время как в сроки от 6 до 12 месяцев встречались такие осложнения, как помутнения стекловидного тела и локальное повреждение радужки и хрусталика. Геморрагические осложнения носили транзиторный характер; поздние осложнения, напротив, имели стойкий характер и

клиническое значение, так как оказывали влияние на контроль за состоянием опухоли и глазного дна в секторе, подвергнутом лазерному лечению.

Методом Каплана-Мейера было продемонстрировано, что осложнения достоверно чаще развивались на глазах со слабой степенью пигментации глазного дна ($p=0,035$), (Рисунок 6).

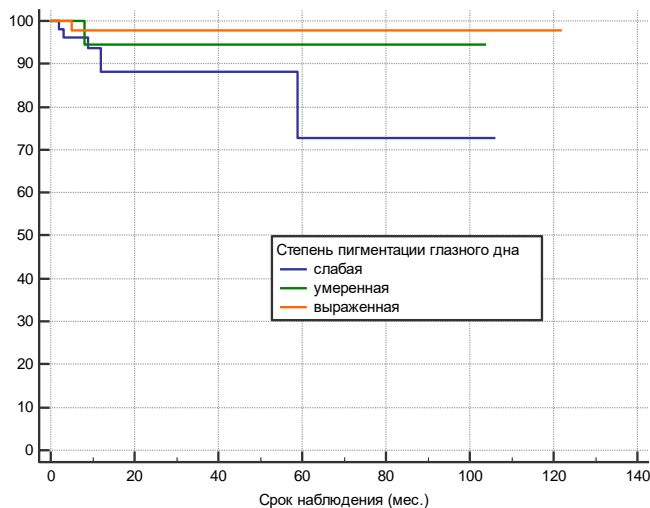


Рисунок 6 – Влияние степени пигментации на процент осложнений стандартной технологии термотерапии

3.3. Сохранность глаз и выживаемость

В результате проведения органосохраняющего лечения в контрольной группе № 1 удалось сохранить 47 глаз (85%), 8 глаз (15%) были энуклеированы по причине продолженного роста опухоли (5 глаз) или развития осложнений (3 глаза), не позволяющих адекватно проводить контроль за состоянием опухоли в динамике: три глаза были энуклеированы в связи с продолженным ростом опухолевого очага, подвергнутого лазерному лечению при неэффективности других методов лечения, два глаза – в связи с продолженным ростом других опухолевых очагов, три глаза были энуклеированы в связи с сочетанием субатрофии глазного яблока с помутнением оптических сред, наличием субтотальной отслойки сетчатки и гипотонии глаза.

Сохранность глаз в контрольной группе № 1 достоверно различалась на разных стадиях опухолевого поражения: так, для группы А сохранность глаз составила 100%, для группы В – 94%, группы С – 100%, группы D – 62%; единственный глаз с исходной группой Е не включался в данный анализ; $p=0,0011$, рассчитанный по критерию χ^2 . Рассчитанная методом Каплана-Мейера 3- и 5-летняя сохранность глаз в контрольной группе № 1 составила 86% (Рисунок 7).

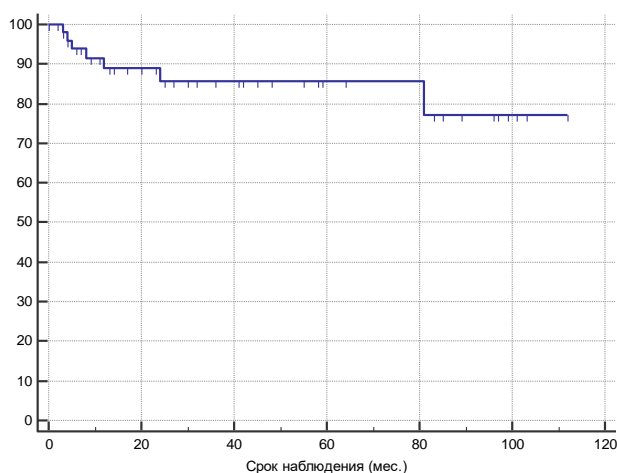


Рисунок 7 – Кривая сохранности глаз во времени у пациентов контрольной группы № 1

Из 41 пациента, вошедших в контрольную группу № 1, 40 пациентов живы (97,5%), однако один пациент (2,5%) умер по причине развития трилатеральной РБ с дальнейшей прогрессией опухоли по ЦНС, при этом, на обоих глазах отмечалась полная регрессия опухоли. 3- и 5-летняя общая выживаемость, рассчитанная методом Каплана-Мейера, составила 97% (Рисунок 8), 3- и 5-летняя безрецидивная – 85% (Рисунок 9).

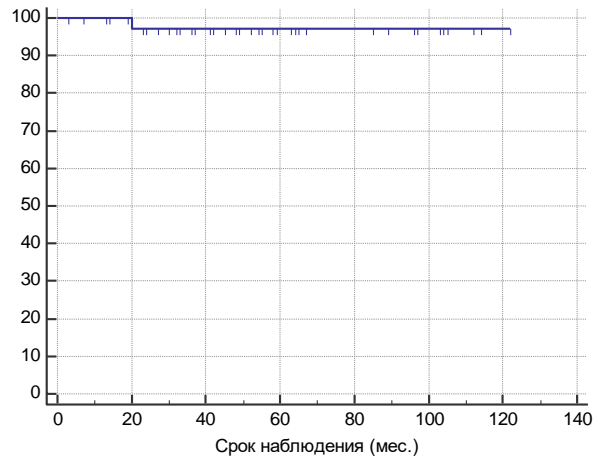


Рисунок 8 – Кривая общей выживаемости пациентов контрольной группы № 1

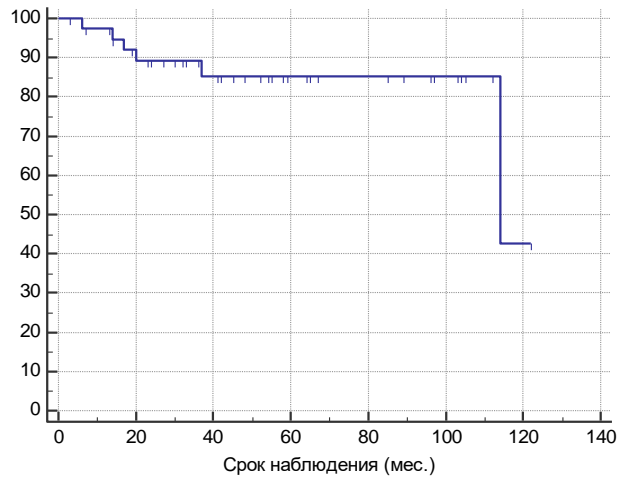


Рисунок 9 – Кривая безрецидивной выживаемости пациентов контрольной группы № 1

Медиана срока наблюдения в контрольной группе № 1 составила 49 месяцев (от 6 до 122 мес.; Q1, Q3 – 25,82).

Таким образом, на основании проведенного ретроспективного анализа эффективность стандартной технологии лазерной ТТ составила 73%, в то же время продолженный рост опухоли наблюдался в 20% случаев, рецидив опухоли – в 7%. Снижение уровня локального контроля было статистически достоверно связано со слабой степенью пигментации глазного дна ($p=0,032$) и

имело тенденцию к статистической достоверности при центральной и преэквиаториальной локализации опухоли ($p=0,07$). Кроме того, осложнения лазерной ТТ наблюдались в 15,5% случаев, что также достоверно имело связь со слабой степенью пигментации глазного дна ($p=0,035$). Органосохраняющая эффективность в группе пациентов, пролеченных при помощи стандартной технологии лазерной ТТ, составила 87%, а 3- и 5-летняя безрецидивная выживаемость – 85%. Все вышеизложенное потребовало оптимизации существующей стандартной технологии ТТ, что подтверждало актуальность дальнейших исследований.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА ОПТИМИЗИРОВАННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРМОТЕРАПИИ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ РЕТИНОБЛАСТОМЫ

Целью данной главы явилась разработка оптимизированной технологии лазерной термотерапии ретинобластомы у детей.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи: оптимизировать энергетические параметры лазерного излучения, режимы и технику выполнения лазерной ТТ интраокулярной РБ; разработать варианты проведения ТТ в зависимости от локализации опухоли: в функционально значимых зонах глазного дна, в том числе для лечения резистентных форм РБ, а также опухолевых очагов, расположенных на средней и крайней периферии глазного дна, как наиболее труднодоступной локализации опухоли для лазерного лечения; разработать оптимальные сроки динамического наблюдения и проведения повторных сеансов термотерапии.

4.1. Оптимизация энергетических параметров, режимов лазерного излучения и техники выполнения лазерного вмешательства

Учитывая беспигментный характер опухоли, важной задачей было объективно оценить степень фоновой пигментации глазного дна с целью индивидуального подбора начальной плотности мощности лазерного излучения.

После достижения адекватного медикаментозного мидриаза проводили офтальмоскопию с субъективной визуальной оценкой степени пигментации глазного дна. Затем получали офтальмоскопическое изображение с использованием цифровой ретинальной педиатрической камеры (RetCam III). Фоторегистрацию глазного дна у всех пациентов проводили с одинаковым уровнем освещенности, который выражался в условных единицах (24-25 у.е.). Колориметрический цифровой анализ проводился при помощи компьютерной

программы Adobe Photoshop и заключался в цветовой оценке изображения глазного дна в постэкваториальной области в интактных от опухоли участках, не захватывая макулярную зону, учитывая влияние физиологических рефлексов на цветовые характеристики получаемого изображения (Рисунок 10).

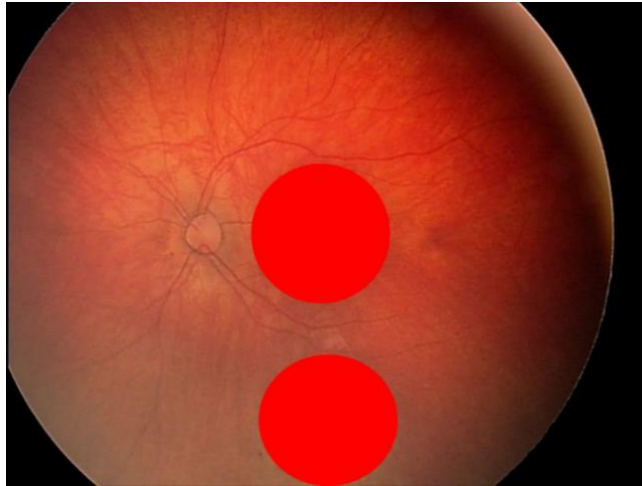


Рисунок 10 – Пример цветового изображения глазного дна для колориметрического цифрового анализа (красным цветом обозначены зоны, не подлежащие анализу – макула и зона хориоретинальной атрофии)

Для обработки и анализа изображений применяли цветовую аддитивную модель RGB, в которой абсолютно черный цвет соответствует цифровому коду 0, абсолютно белый – цифровому коду 765. Для удобства интерпретации получаемых данных использовали сумму значений отдельных цветов (R, G, B).

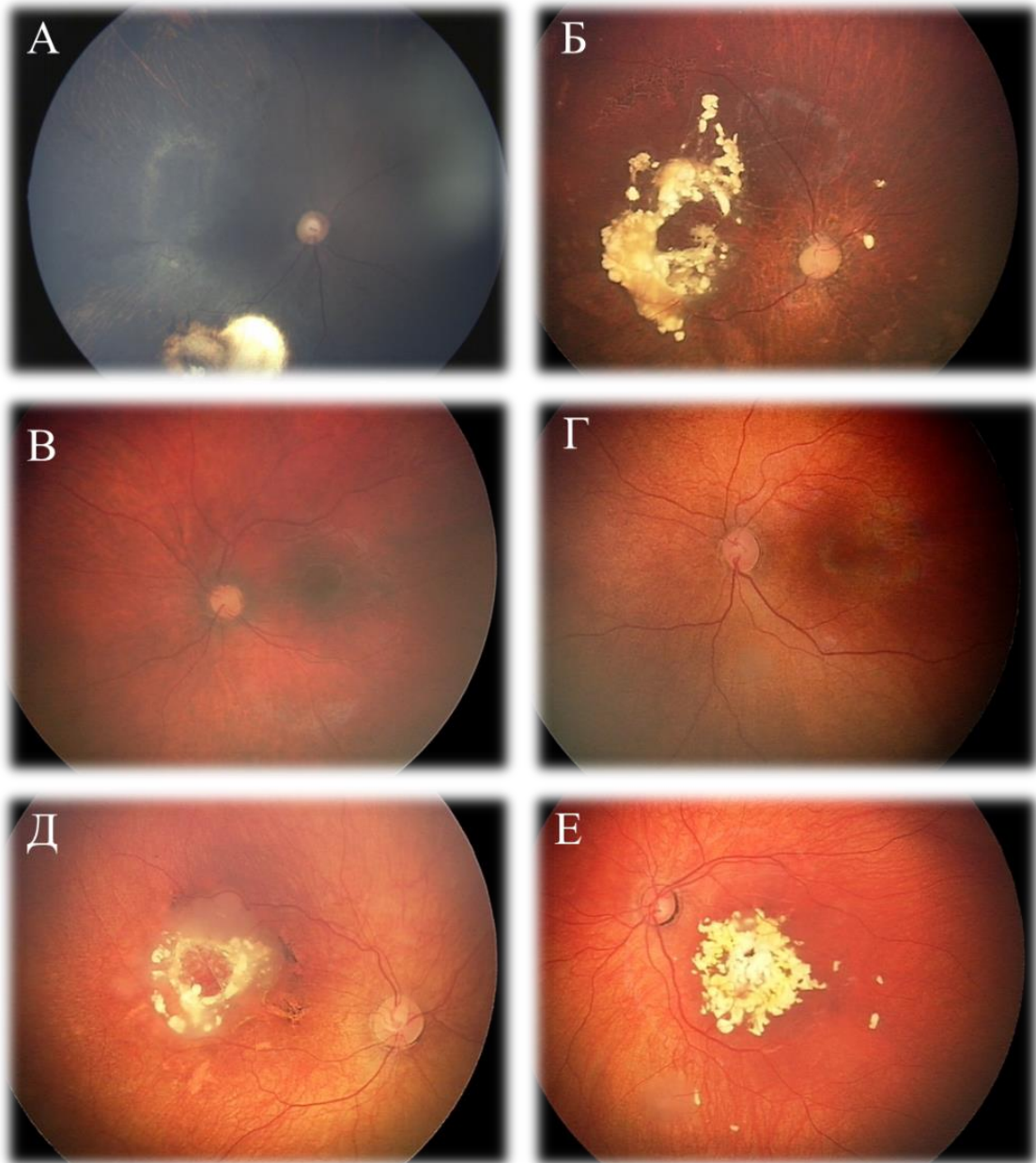
Для определения объективных цифровых показателей, соответствующих различной степени пигментации глазного дна, колориметрический анализ был проведен у 78 пациентов, отобранных из контрольных групп № 1 и № 2. Из проводимого анализа исключались пациенты с шириной зрачка менее 6 мм, с наличием помутнений оптических сред в центральной зоне, а также с наличием диффузной хориоретинальной атрофии или опухолевого поражения в постэкваториальной области, не позволяющих адекватно провести анализ.

При обработке снимков было определено, что выраженной степени пигментации глазного дна соответствовало значение цветового кода от 173 до 271, умеренной степени пигментации – от 272 до 348, слабой степени – от 349 до 475, при этом средние значения RGB в группах пациентов с различной степенью пигментации имели достоверные различия ($p < 0,0001$; t-тест). Так, среднее значение RGB у пациентов с выраженной степенью пигментации составило 223 ± 25 , с умеренной степенью – 308 ± 24 , со слабой степенью – 389 ± 37 .

По результатам проведенного анализа 25 пациентов (32%) имели цветовые характеристики, соответствующие выраженной степени пигментации глазного дна, 31 пациент (40%) – умеренной степени и 22 пациента (28%) – слабой степени (Рисунок 11).

На основе результатов проведенного колориметрического анализа был предложен способ определения начальной плотности мощности лазерного излучения (патент РФ на изобретение № 2786143 от 19.12.2022 г.), при котором после цифровой оценки пигментации глазного дна, приступали к выполнению лазерной ТТ, которую по полученным данным компьютерного цифрового анализа, при цветовом коде, характерном для выраженной степени пигментации глазного дна (от 173 до 271) начинали с расчетной плотности мощности лазерного излучения $12,5 \text{ Вт/см}^2$ (что соответствует уровню мощности в 150 мВт при диаметре пятна 1200 мкм), для умеренной пигментации глазного дна (от 272 до 348) – с 20 Вт/см^2 (мощность=250 мВт при диаметре пятна 1200 мкм), для слабой пигментации глазного дна (от 349 до 475) – с 30 Вт/см^2 (мощность=350 мВт при диаметре пятна 1200 мкм).

Дальнейшее увеличение мощности (плотности мощности) вплоть до достижения рабочего (терапевтического) уровня проводили индивидуально в зависимости от пигментации глазного дна: при выраженной пигментации – с шагом 30 мВт ($2,5 \text{ Вт/см}^2$), при умеренной пигментации – с 40-50 мВт (3-4 Вт/см^2), при слабой степени пигментации – с шагом 60-70 мВт (5-6 Вт/см^2).



А, Б – выраженная степень; В, Г – умеренная степень; Д, Е – слабая степень

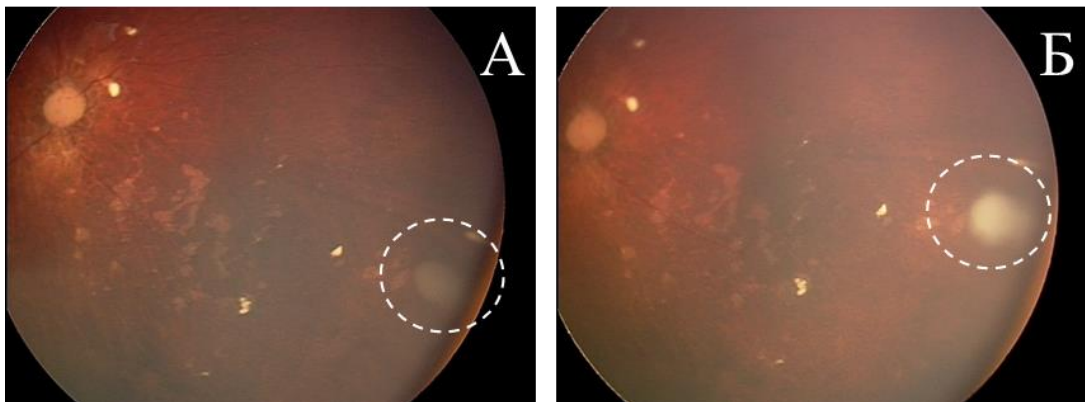
Рисунок 11 – Примеры глазного дна детей с различной степенью пигментации

Важно отметить также особенности подбора мощности при наличии различных изменений окружающих опухоль тканей. В случае воздействия на опухоль с патологически измененными окружающими тканями мощность подбирали индивидуально: при наличии участков гиперпигментации на хориоретинальном рубце, а также на сетчатке (например, при диссоциации пигмента по типу «соль с перцем» после химиотерапии) мощность уменьшали

на 30-50 мВт от рабочей в зависимости от пигментации глазного дна.

В случае наличия остаточной опухоли на хориоретинальном рубце без гиперпигментации мощность увеличивали с шагом 50-70 мВт вплоть до появления сероватого оттенка поверхности опухолевой ткани (отчетливо выраженного побеления опухолевой ткани в подобных случаях не наблюдали). При отсутствии изменения оттенка поверхности опухоли через 1 минуту после ТТ прибегали к другому локальному методу лечения либо сразу, либо проводили осмотр на следующий день и при отсутствии порогового эффекта в виде побеления, отека и микрогеморрагий на поверхности опухоли выполняли брахитерапию или криодеструкцию. При этом, максимально плотность мощности повышали до уровня 75 Вт/см².

Лазерное облучение патологического очага проводили, начиная с периферического края опухоли вплоть до появления порогового эффекта в виде изменения цвета поверхности опухоли от сероватого до отчетливого белого (Рисунок 12).



А – внешний вид опухолевой ткани до ТТ;

Б – побеление и отек поверхности опухоли через 1 минуту после ТТ

Рисунок 12 – Реакция опухоли в ответ на лазерное воздействие

Рабочую мощность подбирали таким образом, чтобы изменение цвета поверхности опухолевой ткани происходило к 5-20-й секунде в зависимости от степени пигментации глазного дна, а также размера опухоли (при большей проминенции опухоли стремились к более медленному проявлению эффекта

для более равномерного прогревания всей толщи опухоли). К более продолжительной экспозиции не прибегали в виду того, что побеление РБ с учетом беспигментного ее характера уже свидетельствует о том, что вся опухоль подверглась пороговому термическому повреждению (что является критерием достаточности воздействия), в отличие от меланомы хориоидеи, при которой быстрое побеление поверхности может свидетельствовать о прогревании лишь вершины опухоли с последующим образованием пигментированной фиброзной пленки, которая может препятствовать эффективному проникновению лазерного излучения при повторных сеансах. Меньшей экспозиции старались избегать, учитывая вероятный риск возникновения взрывного эффекта с диссеминацией опухолевых клеток в стекловидное тело при высокой плотности мощности.

Оптимизация длительности воздействия является важной еще и потому, что позволяет сократить время наркоза, в особенности при лечении мультифокальной формы РБ, при которой продолжительность сеанса ТТ может превышать 30 минут, что особенно важно, учитывая возраст пациентов, необходимость общей анестезии и неоднократность проведения процедуры.

Воздействие на периферии очага производили с захватом здоровых тканей в пределах 0,5-0,6 мм. При манипуляциях в функционально-значимых зонах глазного дна вблизи критически важных для зрения структур захват здоровых тканей уменьшали до 0,2-0,3 мм с целью минимизации повреждающего воздействия, что важно иметь в виду, учитывая коллатеральное тепловое повреждение здоровых тканей и возможность увеличения зон хориоретинальной атрофии после термотерапии в отдаленном периоде.

С целью повышения эффективности лечения, а также увеличения дозированнойности воздействия и, как следствие, профилактики развития осложнений, был предложен способ определения дифференцированных показаний к выбору режима термотерапии у детей с ретинобластомой (заявка на патент № 2023114357 от 01.06.2023 г.). Способ заключался в том, что при

однородной пигментации подлежащих тканей, кальцификации опухоли менее 30%, а также при однородной проминенции опухолевого очага (Рисунок 13), лазерное воздействие на очаг осуществляли в сканирующем режиме с непрерывным плавным перемещением лазерного пятна концентрически от периферии к центру опухоли до последовательного побеления каждого участка.

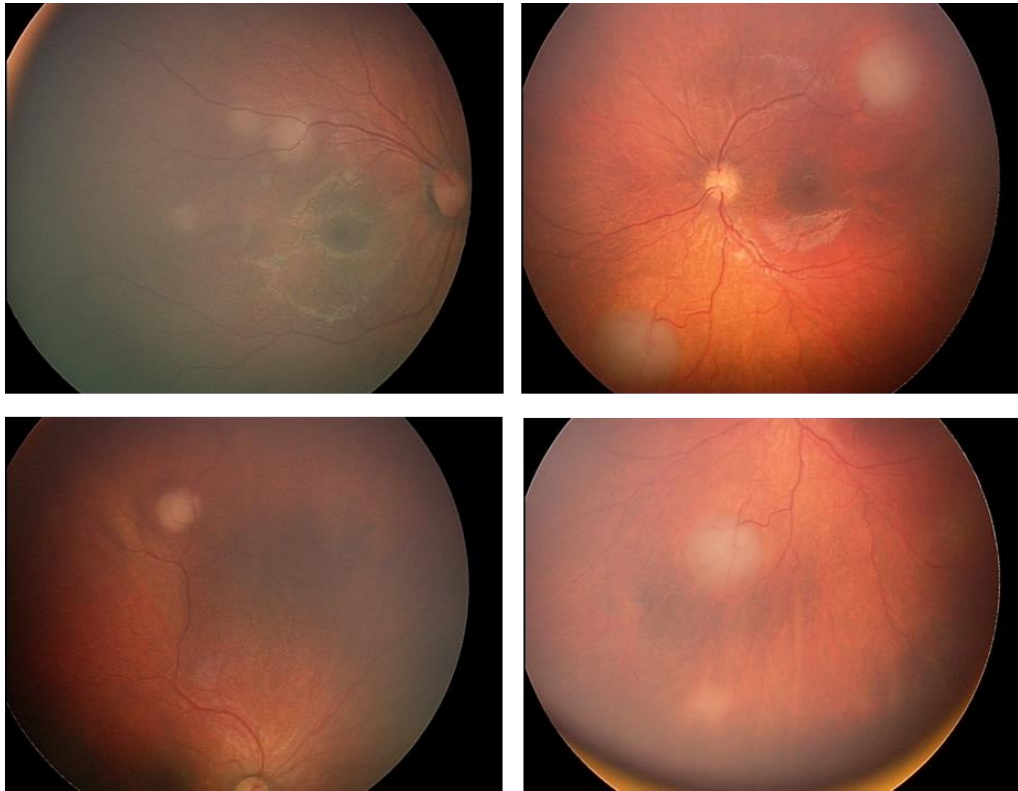
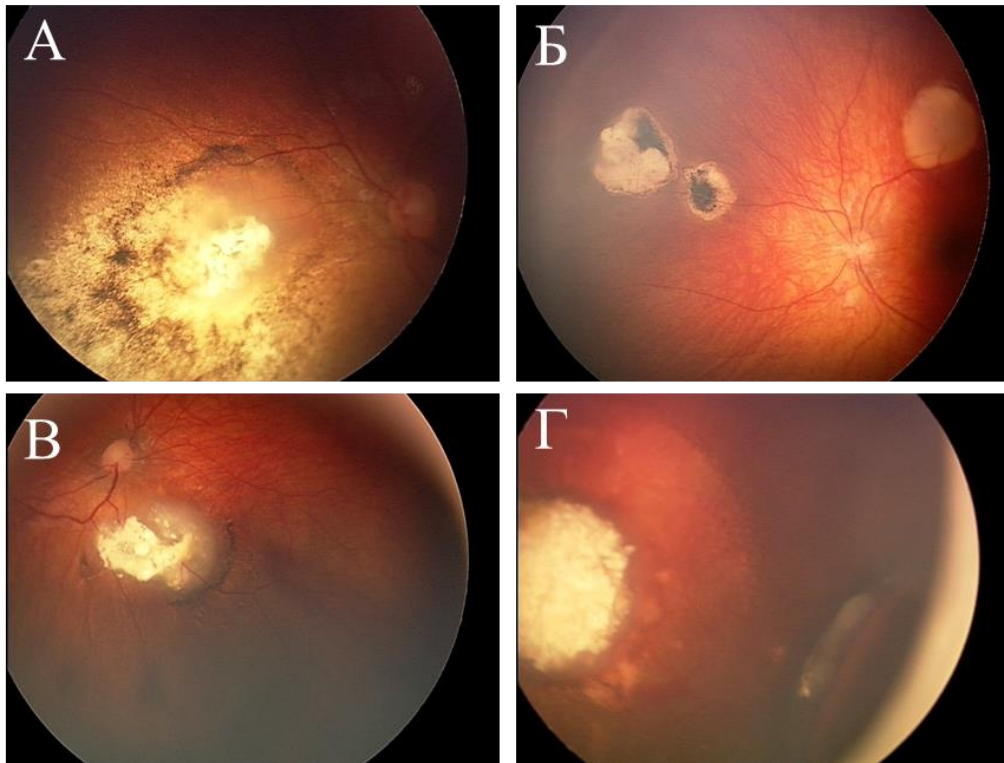


Рисунок 13 – Примеры опухолевых очагов, для лечения которых использовали сканирующий режим

При расположении опухоли на рубцах с гетерогенной пигментацией использовали аппликационный режим воздействия, при котором лазерные аппликаты наносили черепицеобразно с перекрытием предыдущего пятна на 1/3 его диаметра с вариацией мощности на 20-50 мВт. Воздействие в аппликационном режиме также проводили при лечении сливных бугристых очагов неоднородной проминенции и неравномерного профиля, учитывая различную экспозицию, необходимую для достижения побеления поверхности участков опухоли различной высоты; а также при лечении

кальцифицированных форм РБ со степенью кальцификации опухоли более 30% (Рисунок 14).



А, Б – гетерогенная пигментация тканей под опухолью;

В – частично кальцифицированный очаг РБ;

Г – неоднородная проминенция опухолевого очага на крайней периферии

Рисунок 14 – Примеры опухолевых очагов, для лечения которых использовали аппликационный режим

Что же касается особенности лечения мультифокальной формы РБ, в этих случаях во время сеанса ТТ придерживались следующей последовательности лечения очагов: начинали с более центрально расположенных очагов с целью определения рабочей мощности для текущего сеанса, после чего приступали к лечению очагов периферической локализации.

Подбор энергетических параметров для лечения опухолей преэкваatorialной локализации также имел свои особенности. В указанных случаях побеление опухолевой ткани наблюдали при меньшей экспозиции, чем при воздействии в постэкваatorialной области. В связи с этим мощность

лазерного излучения уменьшали на 10-25% от расчетной рабочей мощности в постэкваториальной области в зависимости от степени пигментации глазного дна (при слабой степени пигментации глазного дна мощность уменьшали более плавно, чем при умеренной и выраженной пигментации), в отличие от подбора начальной мощности, когда имела место обратная зависимость.

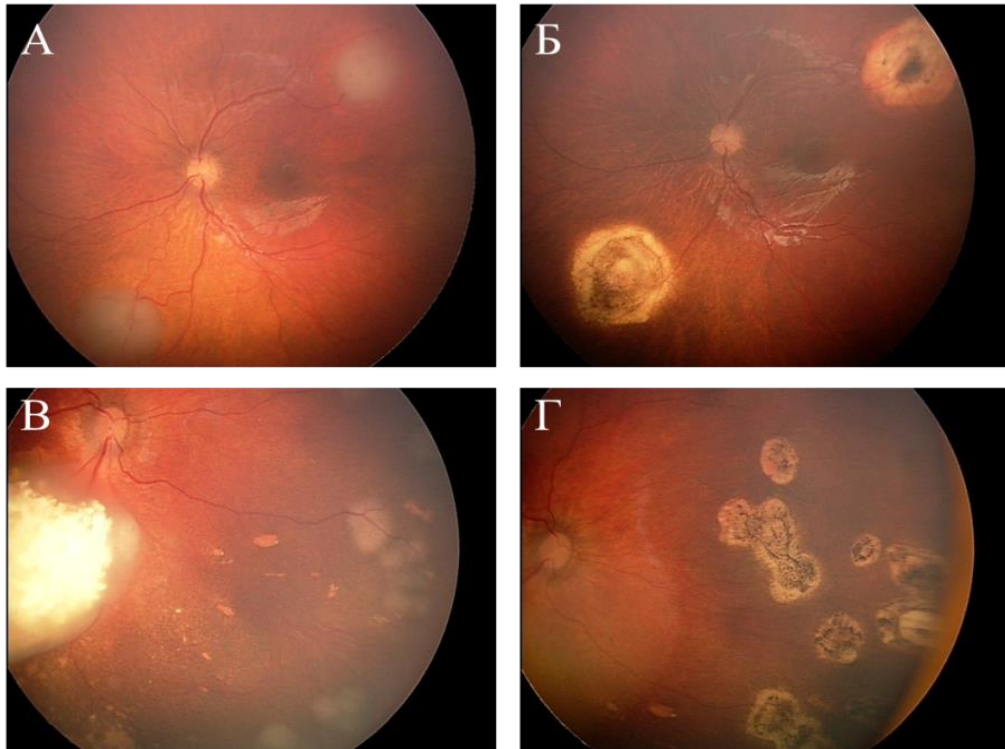
Также, учитывая использование широкого пятна лазерного излучения в непосредственной близости к зрачковому краю радужки при подобной локализации, воздействие проводили с уменьшением экспозиции для минимизации риска термического повреждения экватора хрусталика и зрачкового края радужки.

4.2. Разработка вариантов проведения лазерной термотерапии ретинобластомы

После оптимизации лазерного этапа технологии нашей задачей было разработать и усовершенствовать подходы к проведению лазерной ТТ опухолевых очагов различной локализации с учетом оптимизированной техники проведения лазерного вмешательства, режимов и энергетических параметров термотерапии.

Термотерапия малых опухолевых очагов (остаточных и рецидивных после химиотерапии, а также первичных очагов при ретинобластоме группы А)

Наиболее часто, а именно в 91% случаев (n=1342) оптимизированную технологию ТТ применяли для разрушения малых опухолевых очагов (высотой до 2 мм) остаточных после завершения ХТ, новых очагов, появляющихся на фоне ХТ, рецидивных очагов в ранее интактной зоне глазного дна после завершения ХТ, а также в качестве первичного лечения опухолевых очагов малого размера на глазах с РБ группы А (Рисунок 15).



А – малые одиночные очаги до ТТ; Б – полная регрессия опухолевых очагов после одного сеанса ТТ; В – малые множественные очаги;
Г – полная регрессия опухолевых очагов через 2 месяца после ТТ

Рисунок 15 – Примеры лечения малых остаточных опухолевых очагов после проведения химиотерапии

Термотерапия опухолей преэквиаториальной локализации

На первом этапе, с учетом большого процента опухолей ($n=924$, 62%), расположенных на средней и крайней периферии глазного дна, нашей задачей стала разработка подходов к лечению опухолевых очагов данной труднодоступной локализации.

Сложность лечения опухолей преэквиаториальной локализации обусловлена особенностью анатомии глаза и, при воздействии на очаги, расположенные на средней периферии, интимной близостью лазерного пучка к зрачковому краю радужки с возможностью ее повреждения лазерным лучом и высоким риском развития таких нежелательных осложнений, как секторальная атрофия радужки, локальное помутнение хрусталика и формирование задних синехий. Указанные осложнения способны затруднять

достижение адекватного мидриаза, контроль за состоянием периферии глазного дна, а также препятствовать эффективному и безопасному выполнению повторных сеансов ТТ. Лечение очагов, расположенных на крайней периферии глазного дна, при стандартных подходах ТТ и вовсе является невозможным.

Для решения данной проблемы нами были предложены два подхода с различными способами доставки лазерного излучения.

При использовании транспупиллярного способа доставки лазерного излучения в случаях преэкваatorialной локализации опухоли применяли предложенный нами способ ТТ, при котором лазерное воздействие проводили после предварительной кратковременной компрессии глазного яблока (для достижения умеренной гипотонии) в течение 15-30 секунд. После этого осуществляли склерокомпрессию в проекции очага, что позволяло вывести опухоль в проекцию зрачка и уменьшить риск повреждения радужной оболочки, после чего приступали к выполнению лазерной термотерапии (Рисунок 16).

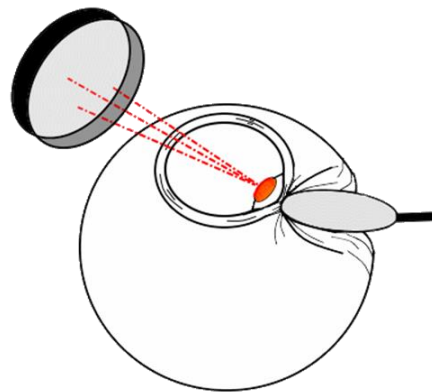
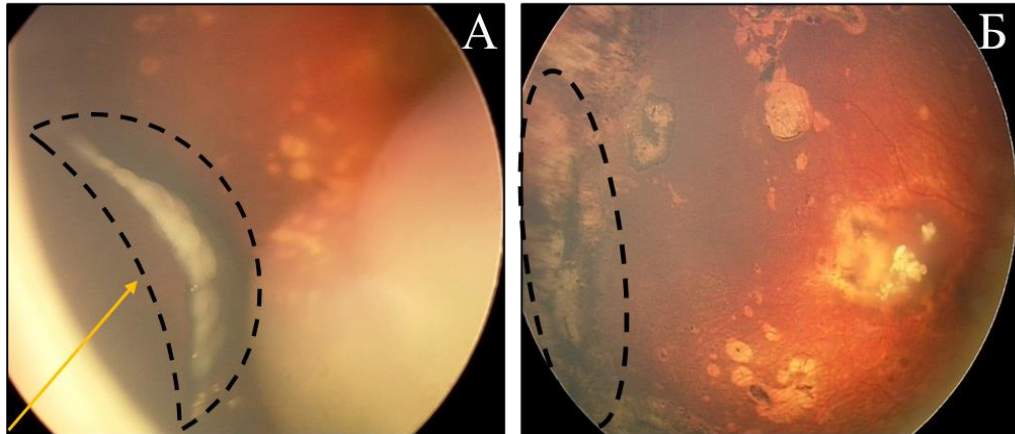


Рисунок 16 – Схематическое изображение проведения термотерапии со склерокомпрессией

Осуществление компрессии глазного яблока и достижение умеренной гипотонии позволяло вывести зону патологического очага крайней периферии глазного дна в проекцию зрачка с обеспечением полноценной транспупиллярной визуализации, что позволяло не только провести сеанс ТТ с адекватным

облучением всей поверхности опухолевого очага с последующим достижением полной регрессии опухоли на крайней периферии глазного дна (Рисунок 17), но и сократить время пребывания пациента в наркозе при лечении мультифокальной формы РБ периферической локализации.



А – склерокомпрессия опухолевого очага в ходе сеанса ТТ;

Б – клинически полная регрессия опухоли через 2 месяца после ТТ

Рисунок 17 – Вариант лазерной ТТ со склерокомпрессией для лечения опухоли на крайней периферии глазного дна

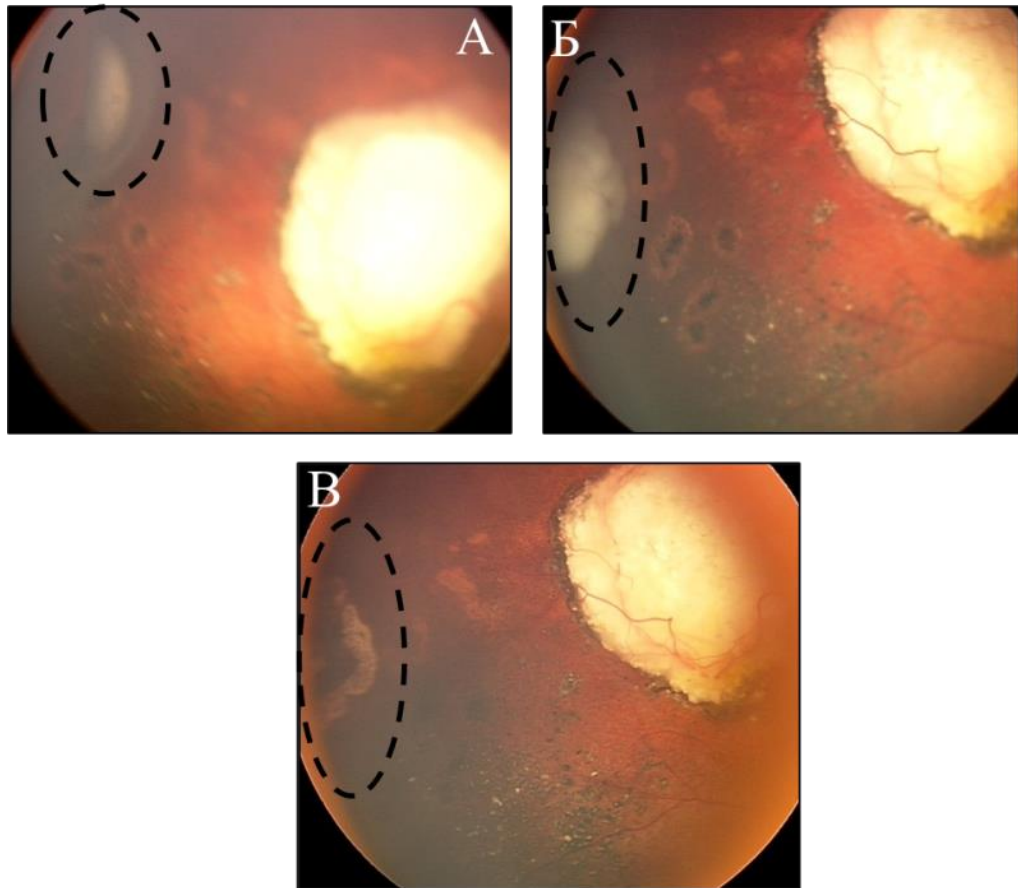
В качестве альтернативного подхода для лечения РБ периферической локализации нами был предложен способ транссклеральной лазерной термотерапии (патент РФ на изобретение № 2761292 от 06.12.2021 г.), при котором ТСТТ выполняли после достижения максимального медикаментозного мидриаза под контролем непрямой офтальмоскопии с использованием налобного бинокулярного офтальмоскопа и линзы для непрямой офтальмоскопии 20 дптр. ТСТТ проводили трансконъюнктивально без разреза конъюнктивы при помощи специального транссклерального наконечника прямого или изогнутого типа «Side-focus» (Рисунок 18).



Рисунок 18 – Изогнутый лазерный наконечник типа «Side-focus» для транссклеральной термотерапии

Склерокомпрессию проводили лазерным наконечником в зоне опухолевого очага с целью выведения его в проекцию зрачка для обеспечения полноценной визуализации, после чего выполняли ТСТТ в сканирующем режиме с непрерывным перемещением лазерного пятна по поверхности опухоли с захватом здоровых тканей с экспозицией от 5 до 15 сек на одно поле облучения. Перемещение пятна регулировали под визуальным контролем до появления характерного эффекта в виде последовательного побеления поверхности каждого участка опухоли, что являлось критерием достаточности лазерного воздействия (Рисунок 19).

Необходимо отметить, что при подборе рабочей плотности мощности, стремились не превышать безопасные для склеры значения данного параметра, что при подобной экспозиции соответствует диапазону 25-50 Вт/см². В тех случаях, когда плотности мощности данного диапазона оказывалось недостаточно для достижения порогового эффекта, использовали либо транспупиллярный подход со склерокомпрессией, либо в случае более крупных очагов и отсутствия реакции на лазерное воздействие прибегали к использованию криодеструкции.



- А – опухолевый очаг на крайней периферии перед ТСТТ,
 Б – побеление опухолевого очага через 1 минуту после ТСТТ,
 В – полная регрессия после одного сеанса ТСТТ

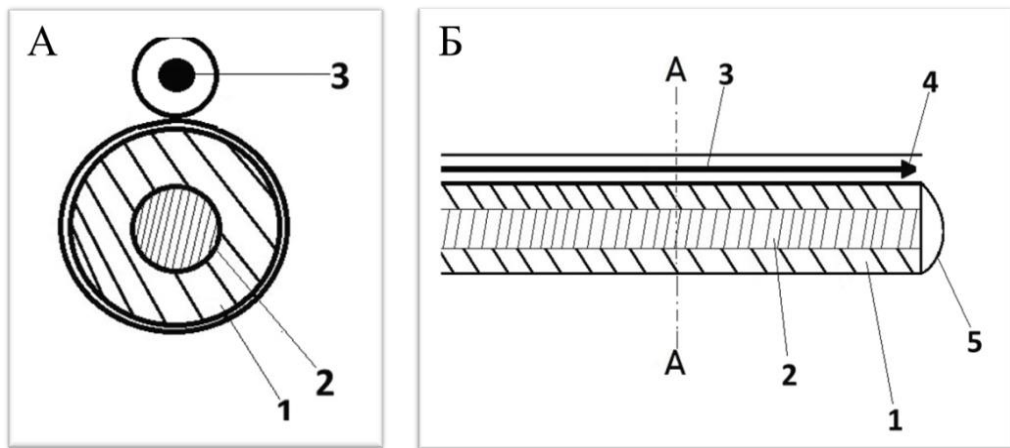
Рисунок 19 – Пример применения транссклеральной ТТ для лечения опухолевого очага преэквиаториальной локализации

Относительно выбора способа доставки лазерного излучения при ТТ очагов периферической локализации, то ТСТТ отдавалось предпочтение в тех случаях, когда имели место недостаточный медикаментозный мидриаз, значимое помутнение оптических сред, в том числе в проекции опухолевого очага, а также в случае наличия осложнений после ранее проведенной лазерной термотерапии. Преимуществом ТСТТ в данных случаях было отсутствие риска повреждения структур переднего отдела глаза при лазерном воздействии.

Всего с применением транссклерального способа доставки лазерного излучения были пролечены 9 пациентов (10 глаз, 25 опухолевых очагов).

Вместе с тем, одним из недостатков ТСТТ являлась неустойчивая фиксация и возможность смещения лазерного наконечника во время сеанса ТТ из-за скольжения наконечника по поверхности склеры в силу полусферической формы его окончания, что может приводить к недостаточной дозированной и, как следствие, снижению эффективности лазерного воздействия.

В этой связи нами было предложено устройство для трансклеральной лазерной термотерапии внутриглазных опухолей (патент РФ на изобретение № 2766748 от 15.03.2022 г.), включающее лазерный наконечник, оканчивающийся полусферическим окончанием, внутри наконечника расположен волоконный световод, а снаружи к лазерному наконечнику прикреплена полая трубка длиной от начала наконечника до его полусферического окончания. Внутри трубки установлен выдвижной элемент с фиксатором (упором), обращенным к окончанию наконечника. Указанный элемент имеет возможность возвратно-поступательного перемещения с помощью пружинного механизма (Рисунок 20).



А – срез наконечника в поперечной плоскости, Б – продольное сечение устройства. Позицией 1 обозначен лазерный наконечник, 2 – волоконный световод, 3 – выдвижной элемент, 4 – фиксатор, 5 – полусферическое окончание лазерного наконечника

Рисунок 20 – Схематическое изображение разработанного устройства для трансклеральной термотерапии

Фиксатор удерживает лазерный наконечник в правильном положении, препятствуя его смещению. В свою очередь, выдвижной элемент позволяет фиксировать лазерный наконечник в ходе проведения ТСТТ и убрать фиксатор во время определения проекции опухоли.

Устройство работает следующим образом: под контролем обратной офтальмоскопии определяли проекцию внутриглазной опухоли на склеру и подводили лазерный наконечник к месту проекции опухоли. Далее осуществляли давление на пружинный механизм, что приводило в действие выдвижной элемент, при этом фиксатор продвигался впереди, упирался в склеру, в результате чего окончание лазерного наконечника не смещалось относительно проекции опухоли на склеру.

Термотерапия больших очагов в функционально значимых зонах глазного дна

На следующем этапе оптимизации лазерной ТТ нашей задачей было усовершенствовать ТТ опухолей центральной локализации в функционально значимых зонах глазного дна, а также разработать подход к лечению резистентных к лучевой терапии и химиотерапии форм ретинобластомы. Это главным образом относилось к лечению «кавитарной» РБ, которая соответствует гистологически высокодифференцированному типу опухоли, офтальмоскопическими признаками которой являются малая доля кальцификации относительно общего объема опухоли, присутствие «кистоидных» полостей в толще очага, более выраженная прозрачность ткани (Рисунок 21).

Несмотря на относительно небольшой процент подобных очагов в данном исследовании ($n=32$, 2%), учитывая их относительно большой размер для стандартной ТТ, а также резистентность к проводимому ранее лечению, необходимо было разработать особый подход с постепенной консолидацией опухоли, а также щадящим воздействием с учетом локализации опухоли в функционально значимых зонах глазного дна.

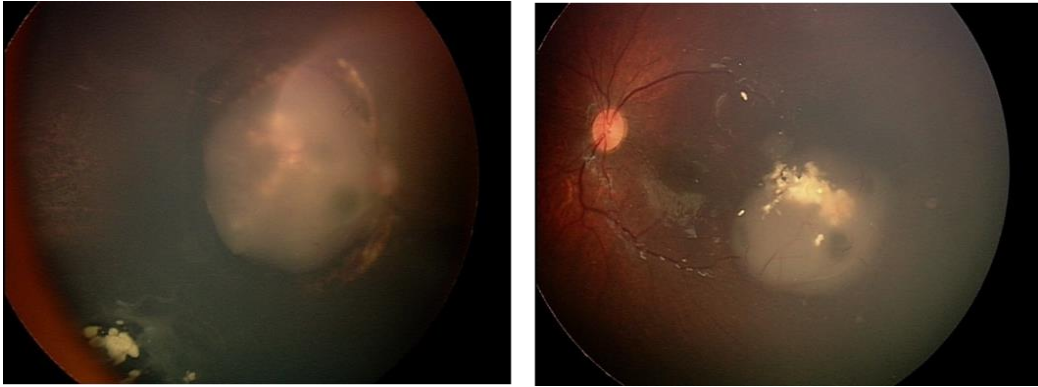


Рисунок 21 – Офтальмоскопическая картина резистентных очагов «кавитарной» ретинобластомы

Нами был предложен способ пигмент-индуцирующей ТТТ, который заключался в поэтапном лазерном воздействии по периметру опухолевого очага. Сформировавшиеся зоны гиперпигментации на хориоретинальном рубце после предыдущего сеанса ТТТ служат акцептором лазерного излучения при каждом последующем этапе лечения, тем самым способствуя повышению нагревания беспигментной опухоли и потенцируя эффективность ТТТ, что в конечном итоге приводит к постепенному концентрическому сокращению опухолевого очага (Рисунок 22).

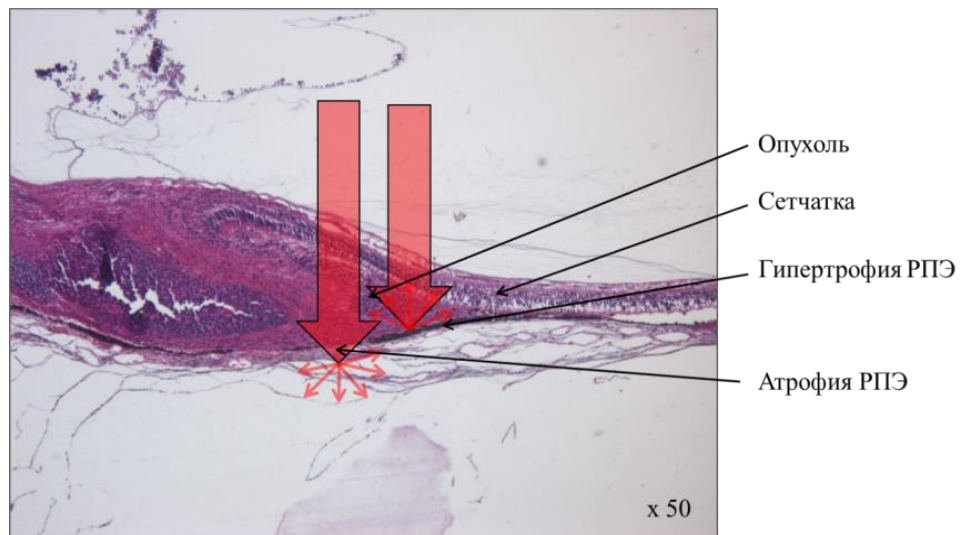
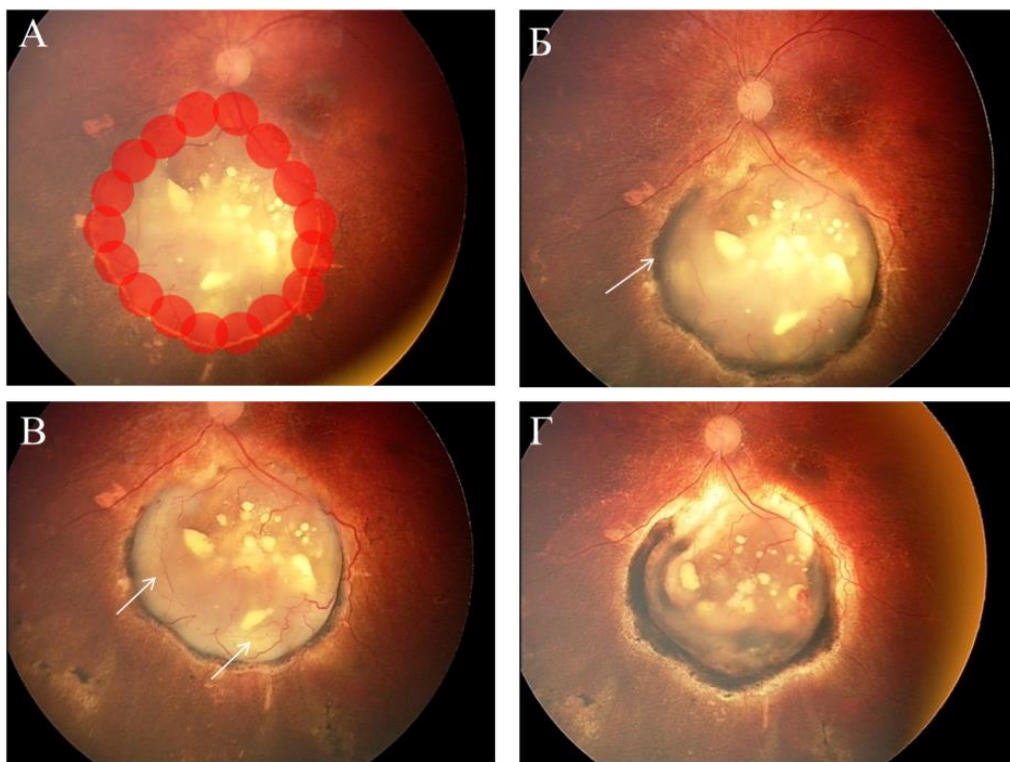


Рисунок 22 – Патогенетическое обоснование пигмент-индуцирующей термотерапии

При подобном подходе в ходе первого сеанса ТТ лазерные аппликации наносили не по всей поверхности опухоли, а только по периферии очага с захватом здоровых тканей. В результате сформированные на границе опухоли и интактной сетчатки зоны гиперпигментации служили акцепторами лазерного излучения при каждом последующем этапе лечения, а опухолевый очаг в зоне лазерного воздействия концентрически сокращался как по протяженности, так и по толщине. В последующем это обеспечивало возможность воздействия на всю поверхность опухоли и позволяло добиться полной ее регрессии (Рисунок 23).



А – зона нанесения лазерных аппликаций в ходе первого сеанса,
 Б – индуцированная пигментация после первого сеанса ТТ,
 В – побеление по периферии опухолевого очага после второго сеанса,
 Г – значительное сокращение объема опухолевой ткани с последующей стабилизацией после 5 сеансов

Рисунок 23 – Этапность лазерного воздействия при пигмент-индуцирующей термотерапии

Учитывая резистентный характер и относительно стабильное течение «кавитарной» РБ, подобный подход с неполным одномоментным воздействием на весь опухолевый очаг являлся оправданным в силу невозможности воздействия на всю поверхность очага, тем не менее, тактика динамического наблюдения пациентов, пролеченных с помощью пигмент-индуцирующей термотерапии, имела свои особенности, о чем будет сказано в дальнейшем.

Разработка подобного подхода послужила импульсом к адаптации данной методики к воздействию на относительно большие опухолевые очаги (высотой более 2 мм) центральной локализации без признаков высокой дифференцировки, в особенности при слабой степени пигментации глазного дна.

В этих случаях лазерные аппликаты наносили по всей поверхности опухоли, однако с целью формирования более выраженной зоны гиперпигментации в начале сеанса осуществляли более интенсивное воздействие по периферическому краю опухоли. Плотность мощности подбирали таким образом, чтобы к 5-й секунде лазерного воздействия отмечалось интенсивное побеление края опухоли и коллатеральных здоровых тканей. При этом подобное более агрессивное воздействие не проводили по краю опухоли, обращенному к функционально-значимым структурам глазного дна (фовеа, папилломакулярный пучок, край ДЗН) для минимизации риска развития осложнений. Предложенный подход способствовал формированию более выраженной зоны гиперпигментации по периферии очага, что способствовало его постепенному концентрическому сокращению в ходе нескольких сеансов. Однако, учитывая наличие активной опухоли, лазерное воздействие проводили по всей поверхности опухоли, в отличие от лечения очагов «кавитарной» ретинобластомы.

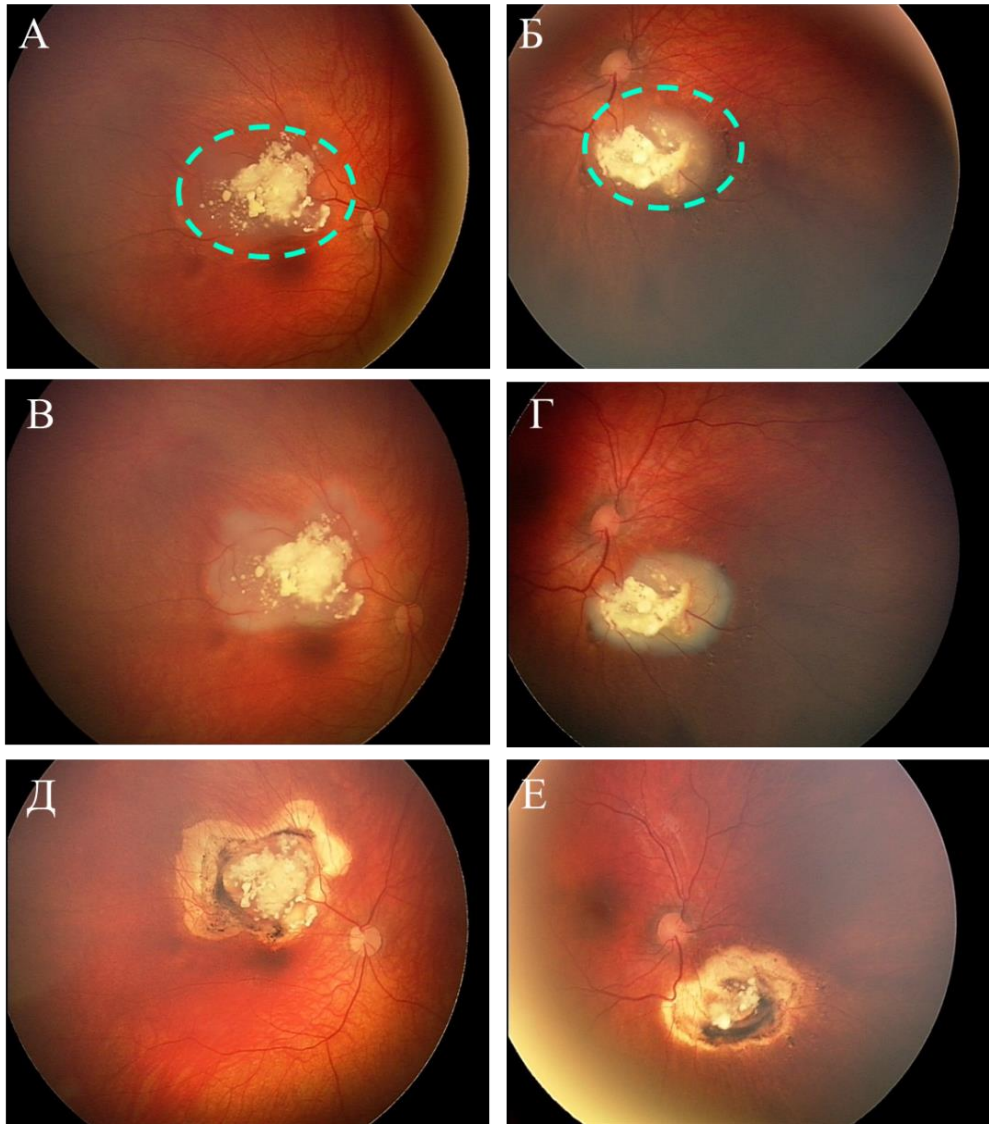
Термотерапия частично кальцифицированных форм ретинобластомы

Отдельного внимания заслуживает и лечение частично кальцифицированных форм РБ, которые чаще всего локализуются в функционально значимых зонах глазного дна.

При лечении опухолей со степенью кальцификации более 30%, которые встречались в 3% случаев (n=39) мы отдавали предпочтение воздействию в аппликационном режиме с черепицеобразным нанесением лазерных аппликаторов с перекрытием предыдущего аппликата на 1/3, в особенности вблизи контакта опухоли и кальцината, что было описано в предыдущем разделе. Подобный подход использовали с целью более эффективного коллатерального распространения тепловой энергии в слое пигментного эпителия сетчатки и хориоидеи вблизи кальцинированных участков опухоли, так как прямое лазерное воздействие на эти участки с эффективным разрушением опухоли невозможно.

При наличии краевого продолженного роста опухоли по краю кальцинатов лазерную ТТ выполняли только в случаях распространения опухоли по поверхности сетчатки по данным УЗИ, а также высоте очага не более 2 мм. В тех случаях, когда по данным УЗИ и офтальмоскопии опухоль находилась на определенном расстоянии от поверхности сетчатки и в случае большей высоты, предпочтение отдавали брахитерапии.

Примеры лечения частично кальцифицированных очагов РБ представлены на Рисунке 24.



А, Б – до лазерного воздействия; В, Г – через 1 минуту после ТТ;
 Д, Е – полная регрессия опухоли с сохранением кальцинатов на поверхности
 после трех сеансов ТТ

Рисунок 24 – Примеры ТТ кальцифицированных форм ретинобластомы

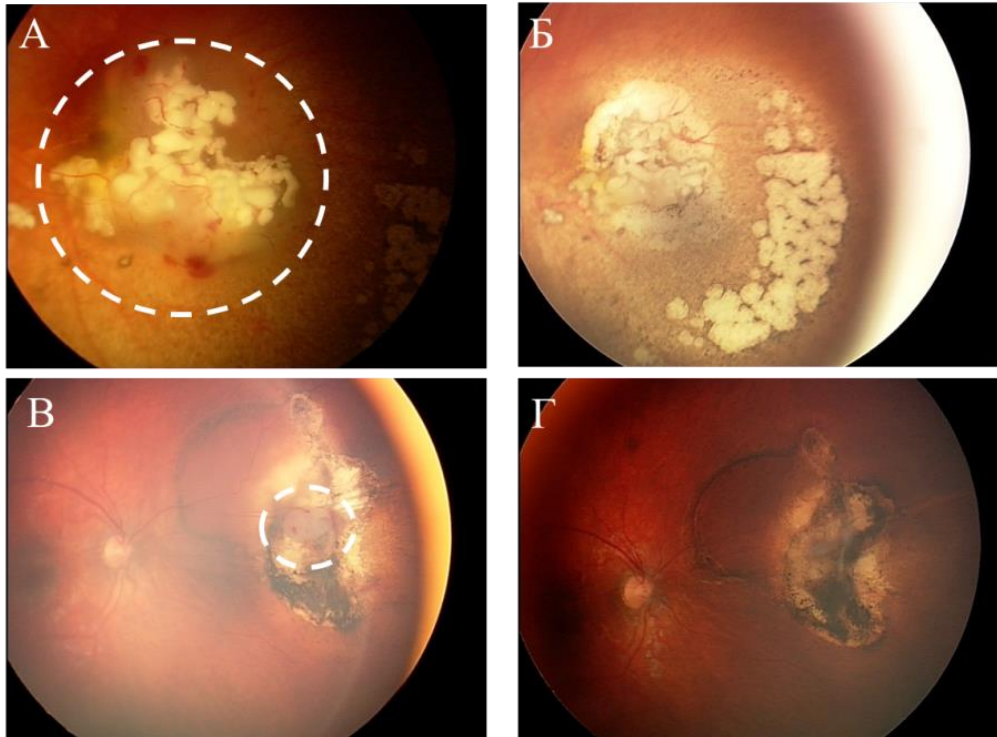
Термотерапия остаточных опухолевых очагов при недостаточной эффективности других локальных методов

Остаточные опухолевые очаги при недостаточной эффективности брахитерапии или криодеструкции составили 4% (n=55) от всех пролеченных очагов.

Особенностью применения ТТ в данных случаях было наличие гетерогенной пигментации подлежащих тканей в зоне остаточной опухоли, в

особенности при наличии четко очерченных зон чередования интенсивной гиперпигментации в наружной части хориоретинального рубца и зоны атрофии без гиперпигментации во внутренней части после проведения криодеструкции. В связи с этим ТТ выполняли в аппликационном режиме с тщательным подбором рабочей мощности на участках с различной степенью пигментации подлежащих тканей, согласно предложенному способу, описанному в предыдущем разделе.

Другой особенностью лечения данной категории очагов было определение оптимальных сроков проведения ТТ после предшествующего лечения. При наличии активной опухолевой ткани после криодеструкции, ТТ выполняли сразу же при ее обнаружении при первом контрольном осмотре после КД (через 1,5-2 месяца). При этом, предпочтение подобной тактике отдавали ввиду того, что зачастую одного сеанса КД является недостаточно, и для более щадящего воздействия при положительном ответе опухоли на КД использовали оптимизированную ТТ, а не повторную КД для уменьшения риска развития осложнений. При ведении опухолей, подвергнутых БТ, и наличии постепенного уменьшения проминенции опухоли, дополнительное лечение не проводили в первые 6 месяцев после облучения, однако при сохранении остаточной активной опухолевой ткани и отсутствии данных за ее уменьшение при динамическом наблюдении в сроки более 6 месяцев, выполняли ТТ на остаточный опухолевый очаг. На Рисунке 25 представлены примеры применения ТТ для разрушения остаточной опухолевой ткани после криодеструкции и брахитерапии.



А – остаточная опухолевая ткань после БТ; Б – полная регрессия опухоли после одного сеанса ТТ; В – остаточная опухолевая ткань после КД; Г – полная регрессия опухоли после двух сеансов ТТ

Рисунок 25 – Варианты применения ТТ для разрушения остаточной опухолевой ткани при недостаточной эффективности других локальных методов

4.3. Ведение пациентов после лазерной термотерапии ретинобластомы, особенности послеоперационного периода и динамического наблюдения

В послеоперационном периоде всем пациентам обязательно назначали медикаментозное лечение. Во время пребывания в стационаре все пациенты (при отсутствии непереносимости) получали инстилляции антибактериальных (левофлоксацин 0,5% по 1 капле 4 раза в день или тобрамицин 0,3% по 1 капле 3 раза в день) и противовоспалительных препаратов в конъюнктивальную полость: у пациентов старше 6 лет – нестероидных противовоспалительных (диклофенак 0,1% по 1 капле 4 раза в день), у пациентов более младшего возраста – глюкокортикостероидных противовоспалительных препаратов

(дексаметазон 0,1% по 1 капле 3-4 раза в день) препаратов по 1-2 капли 4 раза в день, с целью профилактики развития воспалительной реакции.

В случае выявления интраоперационного повреждения радужки лазерным пучком, пациенту дополнительно назначали инстилляцию альфа-адреномиметика (фенилэфрин 2,5%) по 1-2 капли в конъюнктивальную полость 3 раза в день для профилактики образования задних синехий. Также этим пациентам дополнительно назначали инстилляцию глюкокортикоидов после выписки из стационара (дексаметазон 0,1%) по 1 капле 3-4 раза в день в течение 14 дней.

Далее пациента выписывали из стационара под наблюдение офтальмолога по месту жительства с обязательными рекомендациями по продолжению инстилляций антибактериальных препаратов в течение 7 дней и противовоспалительных препаратов в течение 10 дней.

Контрольный осмотр назначали через 1,5-2 месяца после лазерного лечения в условиях медикаментозного сна с обязательной фоторегистрацией на педиатрической широкоугольной ретинальной камере «RetCam III».

В случае первичного лечения опухолевых очагов без ХТ, лечении остаточных очагов после системной и локальной ХТ, а также резидуальной опухоли после других локальных методов лечения, контрольный осмотр назначали через 2 мес. после лечения. В случае лечения множественных рецидивных очагов при мультифокальной форме РБ, рекомендовали более частое динамическое наблюдение через 1-1,5 месяца, учитывая возможность прогрессии опухоли по сетчатке с появлением новых миллиарных очагов в ранее интактной зоне глазного дна. При лечении очагов «кавитарной» РБ по методике поэтапной пигмент-индуцирующей ТТТ, контрольные осмотры проводили 1 раз в 3-4 недели, которые совпадали с проведением этапов лечения. Данный срок наблюдения был обусловлен тем, что часть опухоли при подобном подходе не подвергалась лазерному воздействию (при поэтапном лечении), и с целью своевременного дополнительного лечения в случае продолженного роста опухоли рекомендовали более частые осмотры.

Последующие осмотры после достижения клинически полной регрессии опухоли по 1-му (формирование кальцината) или 4-му типам (формирование плоского хориоретинального рубца) производили каждые 3 месяца в течение 1-го года, затем каждые 6 месяцев на протяжении последующих двух лет, в дальнейшем – 1 раз в год.

В случае частичной регрессии опухоли по 2-му (наличие остаточной опухолевой ткани без кальцината) или 3-му типам (наличие остаточной опухолевой ткани с формированием кальцината в толще опухоли), контрольные осмотры назначали каждые 2 месяца с обязательным сравнением снимков в динамике. При появлении офтальмоскопических признаков активности опухоли – увеличения опухоли в размере, появления новообразованных сосудов на ее поверхности и в толще, в каждом конкретном случае индивидуально решали вопрос о проведении дополнительного локального лечения, которое включало повторное применение ТТТ, КД, БТ или СИАХТ.

Таким образом, разработана целостная оптимизированная технология лазерной ТТ ретинобластомы с применением оптимальных энергетических параметров лазерного излучения, аппликационного и сканирующего режимов ТТ, а также оптимизированной техники выполнения лазерного вмешательства, которая включает способ определения начальной плотности мощности лазерного излучения в зависимости от степени пигментации глазного дна. Предложен способ объективной оценки степени пигментации глазного дна на основе компьютерного колориметрического анализа; предложен дифференцированный подход к выбору режима ТТ в зависимости от пигментации подлежащих и окружающих опухоль тканей, а также характера ее проминенции и степени кальцификации. Разработаны варианты ТТ опухолей центральной локализации, включающие методику пигмент-индуцирующей ТТТ для лечения резистентных очагов «кавитарной» РБ, больших очагов в функционально значимых зонах глазного дна и

кальцифицированных форм ретинобластомы. Разработаны варианты ТТ опухолей периферической локализации, включающие способ ТТТ со склерокомпрессией в зоне опухолевого очага, способ ТСТТ в сканирующем режиме и устройство для ТСТТ с фиксатором лазерного наконечника на поверхности склеры. Разработана схема медикаментозного ведения пациентов после проведения лазерной ТТ интраокулярной ретинобластомы, описаны особенности послеоперационного периода, оптимальные сроки динамического наблюдения и повторных сеансов ТТ в зависимости от различных вариантов ее проведения.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ОПТИМИЗИРОВАННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРМОТЕРАПИИ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ РЕТИНОБЛАСТОМЫ

Целью данной главы был анализ результатов лазерной термотерапии у пациентов с интраокулярной ретинобластомой, пролеченных по оптимизированной технологии.

Для достижения поставленной цели необходимо было последовательно решить следующие задачи: на основании клинико-функциональных результатов оценить эффективность оптимизированной технологии; провести сравнительный анализ результатов лазерной ТТ интраокулярной РБ по оптимизированной и стандартной технологии, а также сравнительный анализ лазерной ТТ по оптимизированной технологии и КД с оценкой эффективности и безопасности ТТ в лечении очагов периферической локализации; на основании многофакторного статистического анализа определить ведущие факторы эффективности оптимизированной технологии лазерной ТТ и на его основе разработать лечебно-диагностический алгоритм с дифференцированным подходом к выбору метода локального лечения в зависимости от количества факторов эффективности и локализации опухоли.

5.1. Анализ клинико-функциональных результатов оптимизированной технологии лазерной термотерапии

Для оценки клинико-функциональных результатов последовательно проведена оценка уровня локального контроля над опухолью, процента осложнений и сохранности глаз у пациентов, пролеченных по оптимизированной технологии лазерной термотерапии.

5.1.1. Локальный контроль над опухолью

Эффективность оптимизированной технологии лазерной термотерапии также, как и эффективность стандартной технологии ТТ, оценивали согласно общепринятым типам регрессии РБ и вариантам ответа опухоли на лазерную ТТ, описанным в главе 3 «Анализ эффективности лазерной термотерапии интраокулярной ретинобластомы по стандартной технологии».

Всего с применением оптимизированной технологии лазерной ТТ было пролечено 1487 опухолевых очагов на 251 глазу 201 пациента.

В результате проведения лазерного лечения полного локального контроля над опухолью удалось достичь в 93% случаев (1382 очага); в подавляющем большинстве случаев отмечалась клинически полная регрессия опухоли (1366 очагов, 92,5%), в 16 случаях была достигнута частичная регрессия опухоли с дальнейшей стабилизацией процесса (0,5%).

В 6% случаев (n=92) у пациентов, пролеченных методом оптимизированной ТТ, был выявлен продолженный рост опухоли на рубце, что потребовало применения других методов лечения: БТ – для 44 очагов, КД – для 43, СИАХТ – в трех случаях, СХТ и энуклеации – для одного очага. В 13 случаях (1%) наблюдался рецидив опухоли на рубце в сроки от 3 до 84 месяцев (в среднем – 17 мес., Ме – 12 месяцев). У 7 пациентов наблюдался ранний рецидив – в сроки до одного года, у 6 пациентов – поздний (отдаленный) рецидив в сроки от 14 до 84 месяцев. Рецидивы опухоли были пролечены с применением КД в 7 случаях, повторной ТТ – в четырех, СИАХТ – в одном случае и БТ – у одного пациента.

Относительно типов регрессии опухоли, наиболее часто наблюдалась полная регрессия опухоли по 4-му типу с формированием плоского хориоретинального рубца (n=1336, 90%). В 30 случаях (2%) опухолевые очаги регрессировали по 1-му типу с формированием кальцината с зоной атрофии в основании; частичная регрессия чаще протекала по 2-му типу без формирования кальцината (n=15, 1%), и лишь в одном случае наблюдалась частичная регрессия опухоли по 3-му типу с кальцинатом. Необходимо

отметить, что тип регрессии оценивали только для тех опухолевых очагов, в результате лечения которых удалось достичь локального контроля.

Обобщенные данные по типам регрессии и вариантам ответа опухоли на лазерную ТТ в основной группе представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Варианты ответа опухоли и типы регрессии опухоли после лазерной ТТ в основной группе

Всего опухолевых очагов	n=1487 (100%)
Вариант ответа опухоли на лечение	Количество опухолевых очагов (%)
Полный локальный контроль	n=1382 (93%)
Неполный локальный контроль	n=0
Продолженный рост	n=92 (6%)
Рецидив	n=13 (1%)
Тип регрессии	Количество опухолевых очагов (%)
1 тип	n=30 (2%)
2 тип	n=15 (1%)
3 тип	n=1 (<1%)
4 тип	n=1336 (90%)

Средний срок регрессии опухоли у пациентов основной группы после лазерной ТТ составил 6 месяцев (от 2 до 42 мес., Me – 3 мес.).

Среднее количество сеансов на один очаг для достижения регрессии опухоли составило 1,6 (от 1 до 10 сеансов). Процентное распределение опухолевых очагов в зависимости от количества сеансов, необходимых для достижения регрессии опухоли, представлено на Рисунке 26.

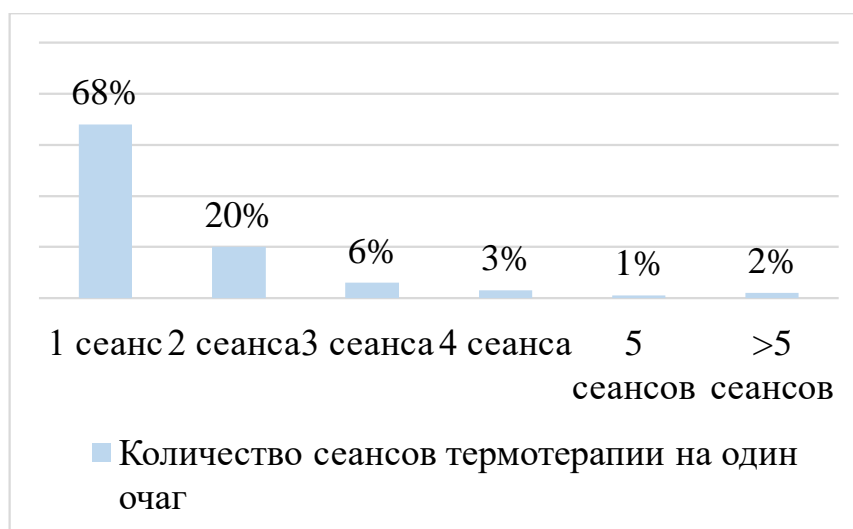


Рисунок 26 – Процентное распределение опухолевых очагов в зависимости от количества сеансов лазерной ТТ, необходимых для достижения полной регрессии в основной группе

Был проведен корреляционный анализ, по данным которого достоверно была выявлена умеренная положительная корреляционная связь между количеством сеансов ТТ на один очаг с размерами опухоли и слабая положительная корреляционная связь с применяемой мощностью лазерного излучения (Таблица 6).

Таблица 6 – Коэффициенты корреляции между количеством сеансов ТТ на один очаг и различными клиническими и энергетическими параметрами в основной группе

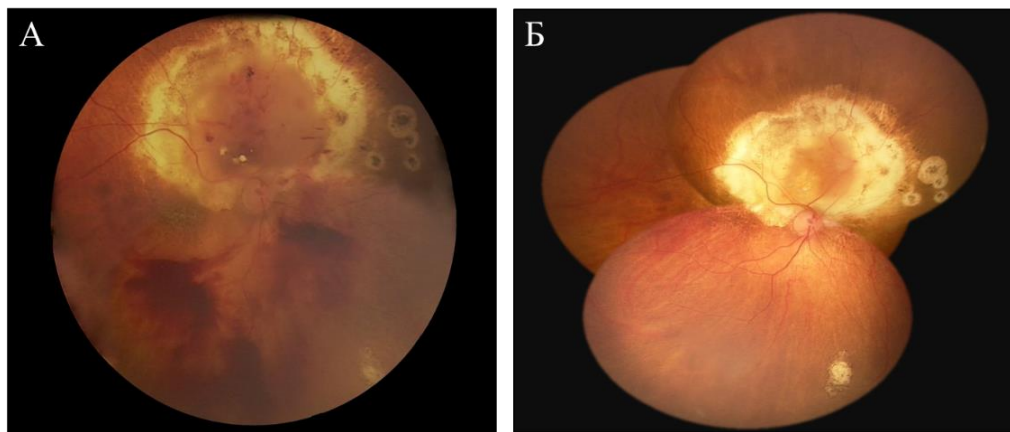
Исследуемый параметр	Коэффициент корреляции	Уровень достоверности
Высота опухоли	0,4929	$p < 0,0001$
Максимальная протяженность опухоли	0,4651	$p < 0,0001$
Мощность лазерного излучения	0,2026	$p < 0,0001$

5.1.2. Осложнения лазерной термотерапии

Осложнения в результате лазерной ТТ, выполняемой по оптимизированной технологии, отмечались весьма редко – лишь в 2% наблюдений (n=5).

В двух случаях (<1%) были зарегистрированы осложнения со стороны переднего отрезка – локальная атрофия радужки и локальное помутнение хрусталика в секторе, соответствующем локализации опухолевого очага, подвергнутого лазерному лечению.

В трех наблюдениях (<1%) отмечались осложнения со стороны заднего отрезка – один случай локального помутнения в преретинальных отделах стекловидного тела в зоне проведенного лазерного воздействия и по одному случаю клинически не значимого претуморального кровоизлияния и частичного гемофтальма с последующей полной резорбцией на фоне проводимой консервативной терапии. Также необходимо отметить, что частичный гемофтальм не препятствовал проведению повторных сеансов ТТ и достижению полной регрессии опухоли (Рисунок 27).



А – частичный гемофтальм и частичная регрессия опухоли после двух сеансов ТТ,

Б – полная резорбция кровоизлияния и полная регрессия опухоли после 4 сеансов ТТ

Рисунок 27 – Офтальмоскопическая картина глазного дна пациентки с «кавитарной» ретинобластомой

Срок развития осложнений варьировал от 2 до 16 мес. (в среднем – 6 месяцев). В ранние сроки (до 6 месяцев) развивались транзиторные геморрагические осложнения, в то время как в более поздние сроки встречались стойкие осложнения: локальное помутнение стекловидного тела и локальное повреждение радужки и хрусталика.

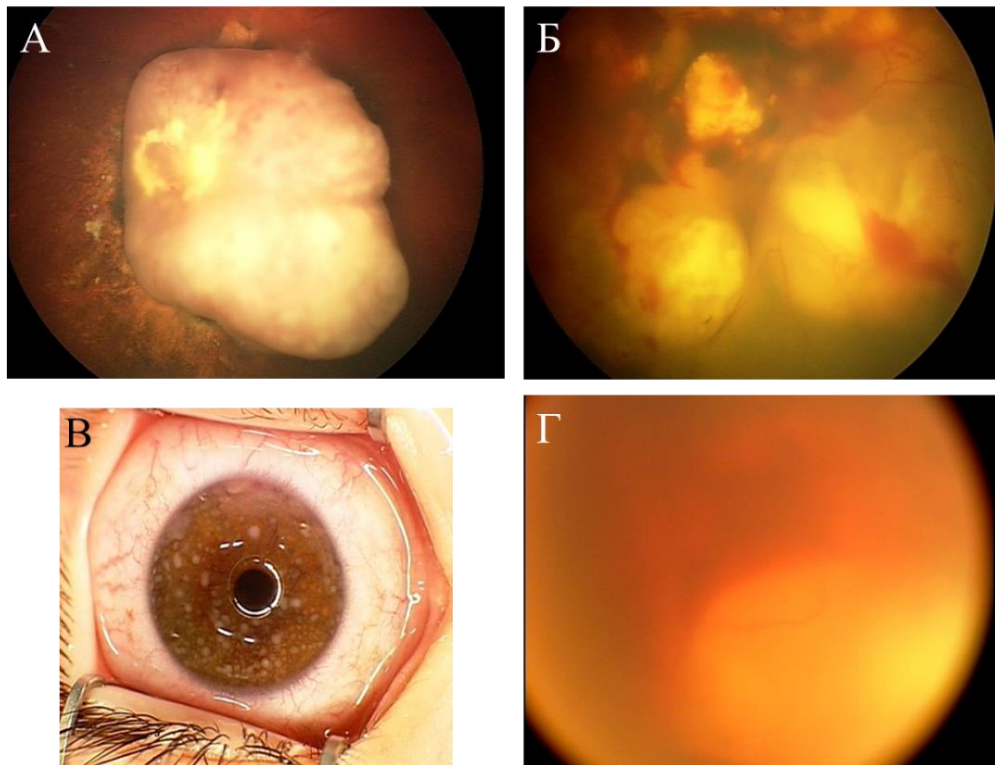
Также важно отметить, что при использовании ТСТТ осложнения не встречались ни у одного пациента, в том числе отсутствовали визуальные признаки повреждения склеры и ни в одном случае не отмечали появления симптома «щелчка» в ходе лазерной процедуры, который свидетельствует о повреждении коллагеновых волокон склеры.

5.1.3. Сохранность глаз и выживаемость

В результате проведения органосохраняющего лечения в основной группе удалось сохранить 237 глаз (94,5%), в то время как лишь 14 глаз (5,5%) были энуклеированы по причине продолженного роста опухоли (11 глаз) или развития осложнений (3 глаза), не позволяющих адекватно проводить контроль за состоянием опухоли в динамике: чаще всего глаза были энуклеированы в связи с продолженным ростом других опухолевых очагов (7 глаз), лишь 4 глаза были энуклеированы по причине роста основного опухолевого очага, подвергнутого лазерной ТТ при неэффективности других методов лечения; два глаза были удалены вследствие субатрофии глазного яблока, сопровождающейся субтотальной отслойкой сетчатки и стойкой гипотонией, один глаз – из-за сочетания тотального гемофтальма и субтотальной отслойки сетчатки.

Важно заметить, что проведенные энуклеации не являлись следствием неэффективности только лазерной ТТ, а являлись исходом борьбы за глаз с применением всего комплекса органосохраняющих методов лечения ретинобластомы.

Примеры неблагоприятных ситуаций, повлекших за собой энуклеацию глаза, представлены на Рисунке 28.



А, Б – продолженный рост опухоли, В – прогрессия опухоли с выходом в переднюю камеру, Г – тотальный гемофтальм

Рисунок 28 – Причины проведения энуклеации в основной группе

Трехлетняя сохранность глаз в основной группе, рассчитанная методом Каплана-Мейера, составила 96,5%, пятилетняя – 92% (Рисунок 29).

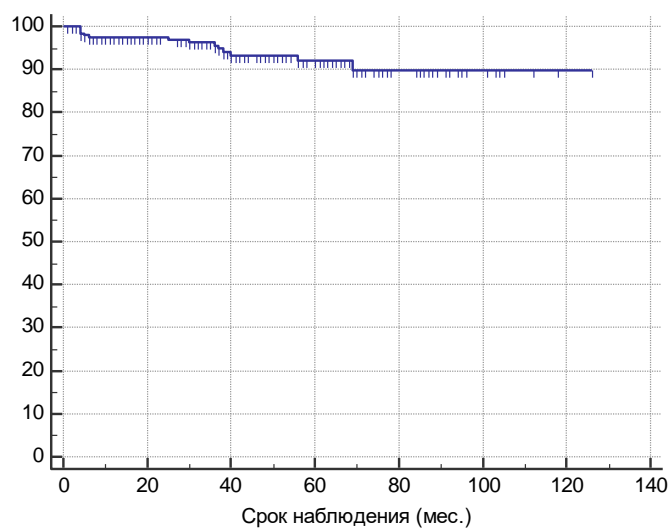


Рисунок 29 – Кривая сохранности глаз во времени пациентов основной группы

Относительно сохранности глаз в зависимости от различной стадии опухолевого процесса, в основной группе она достоверно различалась на разных стадиях опухолевого поражения. Так, для группы А сохранность глаза была 100%, для группы В – 98%, группы С – 100%, группы D – 59% (единственный глаз с исходной группой Е не включался в данный анализ); $p=0,0003$, рассчитанный по критерию χ^2 .

Из 201 пациента основной группы, пролеченных с применением лазерной ГТ по оптимизированной технологии, 199 пациентов живы (99%), два пациента (1%) умерли по причине развития трилатеральной РБ с дальнейшей прогрессией опухоли по ЦНС, при этом, отмечалась полная регрессия интраокулярного опухолевого процесса.

Трех- и пятилетняя общая выживаемость, рассчитанная методом Каплана-Мейера, составила 99% (Рисунок 30), 3- и 5-летняя безрецидивная выживаемость – 93% (Рисунок 31).

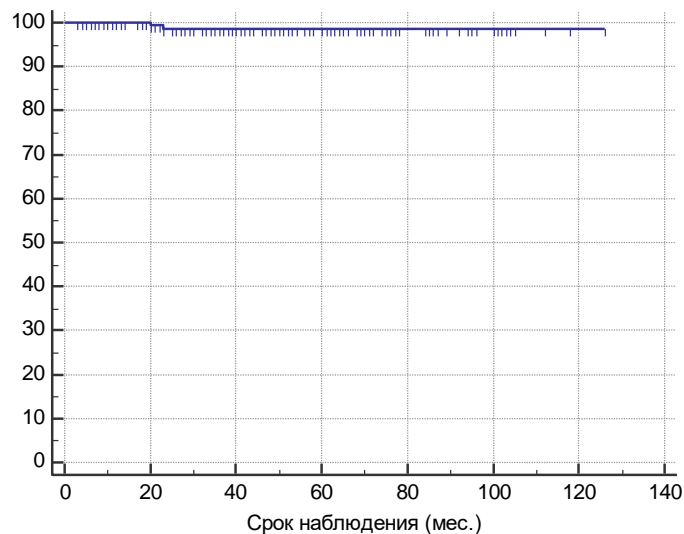


Рисунок 30 – График общей выживаемости пациентов основной группы

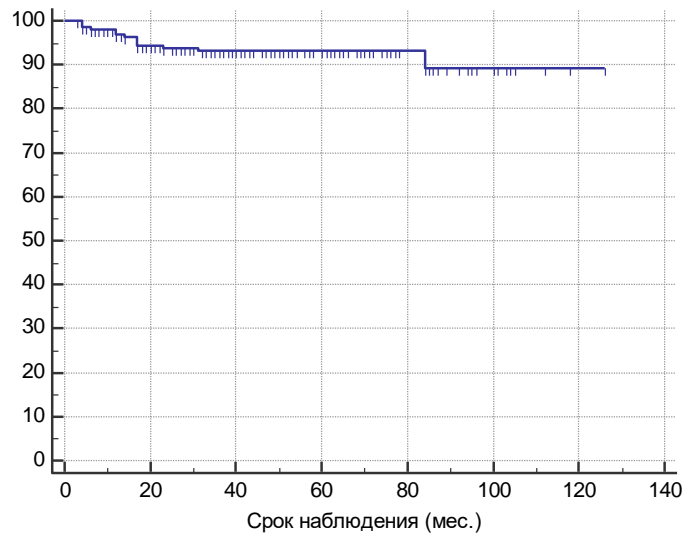


Рисунок 31 – График безрецидивной выживаемости пациентов основной группы

Медиана срока наблюдения за пациентами основной группы составила 45 месяцев (от 6 до 126 мес.; Q1, Q3 – 22,64).

5.1.4. Функциональные результаты

Основной задачей локального лечения РБ, помимо сохранения жизни, является достижение полного локального контроля над опухолью и сохранение глаза как органа. Однако с учетом современного уровня развития ХТ и локальных методов, сохранение зрения является не менее важной задачей. Учитывая медиану возраста детей на момент лечения (15 мес.) в сочетании с медианой срока наблюдения (45 мес.), которым проводилась лазерная ТТ, и специфику РБ – часто мультифокальный характер поражения, локализацию наиболее крупных опухолевых очагов до химиотерапевтического лечения в центральных отделах глазного дна, предшествующую системную и локальную ХТ, а также нередко применение нескольких локальных методов на одном глазу, оценить влияние исключительно ТТ на центральные зрительные функции и максимальную корригируемую остроту зрения (МКОЗ) является практически невозможным.

В данном исследовании определить МКОЗ удалось в 15% случаев (34 пациента, 38 глаз) у детей в возрасте старше 5 лет. МКОЗ варьировала от светоощущения с правильной светопроекцией до 1,0 (Ме – 0,1; Q1, Q3 – 0,02, 0,8). При этом, у 4 пациентов (4 глаза), которым удалось проверить МКОЗ, и у которых ТТ была единственным методом лечения, МКОЗ составила 1,0.

Крайне низкие зрительные функции (МКОЗ менее 0,01) наблюдались на 9 глазах (3,5%), низкие зрительные функции (МКОЗ менее 0,05) – на 4 глазах (1,5%), предметное зрение (МКОЗ от 0,06 до 0,1) – на 4 (1,5%), удовлетворительные зрительные функции (МКОЗ от 0,2 до 0,5) – на 5 (2%), высокие зрительные функции (МКОЗ больше 0,5) – на 16 глазах (6,5%).

В 14 случаях (5,5%) глаза были энуклеированы и соответственно не подвергались оценке функциональных результатов.

Во всех остальных случаях у тех пациентов, которым не удалось определить МКОЗ в силу раннего возраста, зрение оценивали субъективно по слежению за движущимся предметом: в 60% случаев (n=151) пациенты демонстрировали активное слежение за предметом пролеченным глазом, в 14% (n=35) – фиксировали взор на предмете, в остальных случаях (n=13, 5,5%) дети не фиксировали предмет или не проявляли контакта.

Таким образом, проведена оценка результатов лазерной ТТ по оптимизированной технологии в системе современного органосохраняющего лечения интраокулярной РБ, эффективность которой составила 93%, продолженный рост или рецидив опухоли наблюдались в 7% случаев, осложнения имели место в 2% наблюдений, процент сохраненных глаз составил 94,5% при уровне трех- и пятилетней безрецидивной выживаемости – 93%.

5.2. Сравнительный анализ результатов лазерной термотерапии по оптимизированной и стандартной технологии и с криодеструкцией в лечении опухолей периферической локализации

Задачей данного раздела было провести сравнительный анализ результатов лазерной ТТ интраокулярной РБ по оптимизированной и стандартной технологии, а также сравнительный анализ лазерной ТТ по оптимизированной технологии и КД с оценкой эффективности и безопасности ТТ в лечении очагов периферической локализации.

5.2.1. Сравнительный анализ результатов лазерной термотерапии по оптимизированной и стандартной технологии

Для проведения сравнительного анализа результатов ТТ интраокулярной РБ, выполняемой по оптимизированной и стандартной технологии, необходимо было стандартизировать группы сравнения, оценить уровень локального контроля над опухолью, частоту осложнений и сохранность глаз в основной группе и контрольной группе № 1.

5.2.1.1. Стандартизация групп пациентов

Статистический анализ проводился в двух независимых группах – основной и контрольной группе № 1. Группы были приведены к статистической однородности (стандартизированы) по возрасту пациентов на момент лечения, полу, исходной высоте и максимальной протяженности опухоли, типу предшествующей хеморедукции, стадии процесса и срокам наблюдения. При этом, группы статистически достоверно различались по локализации опухоли (постэкваториальная/преэкваториальная), что является закономерным, так как одной из задач оптимизации технологии ТТ в основной группе была разработка подходов к лечению опухолевых очагов периферической локализации.

В результате стандартизации из основной группы были отобраны 178

человек (218 глаз, 559 опухолевых очагов), пролеченных по оптимизированной технологии ТТ. Контрольную группу № 1 составил 41 пациент (55 глаз, 148 опухолевых очагов), пролеченных по стандартной технологии ТТ.

Основная клиническая характеристика пациентов в стандартизированных группах сравнения представлена в Таблице 7.

Таблица 7 – Основные клинические показатели в стандартизированных группах сравнения

Критерий	Основная группа (n=178)	Контрольная группа № 1 (n=41)	p
Возраст на момент лечения, мес. Me; Q1, Q3 (от – до)	16; 10, 26 (0-78)	11; 6, 24 (0-62)	0,12*
Пол (м/ж)	100/78	18/23	0,15**
Локализация опухоли (постэкваториальная/ преэкваториальная, очаги)	370/189	124/24	<0,0001**
Высота опухоли, мм Me; Q1, Q3 (от – до)	0,8; 0,7, 1,1 (0,4-4,2)	0,8; 0,6, 1,1 (0,5-4,0)	0,85*
Протяженность опухоли, мм Me; Q1, Q3 (от – до)	1,6; 1,2, 2,4 (0,6-7,4)	1,5; 1,2, 2,5 (0,5 – 9,0)	0,29*
Стадия (группа А/В/С/Д/Е, глаза)	42/79/35/61/1	15/18/8/13/1	0,56**
Тип хеморедукции (системная ХТ/ системная+локальная ХТ/ локальная ХТ/ без ХТ, глаза)	91/90/20/17	23/18/9/5	0,38**
Срок наблюдения, мес. Me; Q1, Q3 (от – до)	43; 21, 64 (6-126)	49; 25, 82 (6-122)	0,11*

Примечание: статистически достоверная разница между группами отсутствует, если $p > 0,05$.

*р, рассчитанный по критерию Манна-Уитни; **р, рассчитанный по критерию χ^2

5.2.1.2. Локальный контроль над опухолью

При оценке локального контроля над опухолью в группах сравнения были выявлены статистически достоверные различия. В основной группе полный локальный контроль наблюдался в 88% случаев (n=489): клинически полная регрессия опухоли была достигнута в 85% (n=473), частичная регрессия – в 3% (n=16), продолженный рост регистрировали в 10% случаев (n=58), рецидив опухоли – в 2% (n=12). В контрольной группе № 1 полный локальный контроль был достигнут в 73% случаев (n=108), при этом, в подавляющем большинстве случаев была достигнута клинически полная регрессия опухоли в 72% случаев (107 очагов) и лишь в одном случае наблюдалась частичная регрессия опухоли; продолженный рост наблюдался в 20% случаев (n=30), рецидив – в 7% (n=10), (p=0,0002, рассчитанный по критерию χ^2), (Таблица 8).

Таблица 8 – Сравнительный анализ локального контроля над опухолью в группах сравнения

Варианты опухолевого ответа	Основная группа (n=559)	Контрольная группа № 1 (n=148)	Уровень достоверности
Полный локальный контроль	n=489 (88%)	n=107 (73%)	p=0,0002*
Неполный локальный контроль	n=0	n=0	
Продолженный рост	n=58 (10%)	n=30 (20%)	
Рецидив	n=12 (2%)	n=10 (7%)	

Примечание: статистически достоверная разница между группами отсутствует, если $p > 0,05$.

*p, рассчитанный по точному критерию χ^2

Помимо этого, был проведен сравнительный анализ сроков регрессии опухоли в основной группе и контрольной № 1, а также количества сеансов ТТ на один очаг, необходимых для достижения регрессии опухоли.

Средний срок регрессии опухоли у пациентов основной группы составил 5 месяцев (от 2 до 28 мес., Ме – 3 мес.) и достоверно не отличался от среднего срока регрессии у пациентов контрольной группы № 1, у которых средний срок регрессии также составил 5 месяцев (от 2 до 24 мес., Ме – 3 мес.), ($p=0,36$, рассчитанный по критерию Манна-Уитни).

Среднее количество сеансов на один очаг для достижения регрессии опухоли в основной группе составило 1,8 (от 1 до 10, Ме – 1), в контрольной № 1 – также 1,8 (от 1 до 7 сеансов, Ме – 1). Достоверных различий между группами выявлено не было ($p=0,68$, рассчитанный по критерию Манна-Уитни).

5.2.1.3. Осложнения и исходы

Помимо достоверных различий в уровне локального контроля в сравниваемых группах, частота осложнений лазерной ТТ также существенно различалась в зависимости от применяемой технологии ($p=0,0007$, рассчитанный по точному критерию Фишера). В основной группе осложнения имели место только на трех глазах (1,5%) и были представлены двумя случаями локальной атрофии радужки и помутнения хрусталика и одним случаем частичного гемофтальма. В контрольной группе № 1 осложнения наблюдались в 14,5% наблюдений ($n=8$). Подробная их характеристика представлена в главе 3 «Анализ эффективности лазерной термотерапии интраокулярной ретинобластомы по стандартной технологии».

Органосохраняющая эффективность в основной группе (95%) была достоверно выше, чем в контрольной № 1 (85%), ($p=0,0135$, рассчитанный по критерию χ^2). При этом, процентное соотношение причин энуклеаций не имело статистически достоверных различий в исследуемых группах ($p=0,65$, рассчитанный по критерию χ^2).

Процентное распределение сохранности глаз и причин энуклеации в основной группе и контрольной № 1 представлено в Таблице 9.

Таблица 9 – Сохранность глаз у пациентов группы сравнения

Критерии	Основная группа	Контрольная группа № 1	Уровень достоверности
Сохраненные глаза/энуклеации	207/11 (95%)	47/8 (85%)	p=0,0135*
Причины энуклеации (% от всех энуклеаций): Продолженный рост опухолевого очага, подвергнутого лазерному воздействию	3/11 (27%)	3/8 (37,5%)	p=0,65*
Продолженный рост других опухолевых очагов	5/11 (46%)	2/8 (25%)	
Осложнения лечения (субатрофия глазного яблока, тотальная отслойка сетчатки, тотальный гемофтальм)	3/11 (27%)	3/8 (37,5%)	

Примечание: статистически достоверная разница между группами отсутствует, если $p > 0,05$.

*p, рассчитанный по точному критерию χ^2

5.2.2. Сравнительный анализ оптимизированной технологии лазерной термотерапии и криодеструкции в лечении опухолевых очагов периферической локализации

Для проведения сравнительного анализа оптимизированной технологии лазерной ТТ и КД в лечении опухолевых очагов периферической локализации необходимо было стандартизировать группы сравнения, оценить уровень

локального контроля над опухолью, частоту и виды осложнений, а также сохранность глаз в основной группе и контрольной группе № 2.

5.2.2.1. Стандартизация групп пациентов

Статистический анализ проводили в двух независимых группах: основной и контрольной группе № 2. Группы были стандартизированы по основным клиническим характеристикам: возрасту пациентов на момент лечения, полу, исходной высоте и максимальной протяженности опухоли, стадии опухолевого процесса, типу предшествующей хеморедукции и срокам наблюдения, при этом, локализация опухоли кзади от экватора и высота опухолевого очага более 2 мм являлись критериями исключения для данного анализа.

В результате стандартизации в основную группу были отобраны 59 человек (61 глаз, 191 опухолевый очаг), которые были пролечены методом оптимизированной технологии ТТ. В контрольную группу № 2 – 57 пациентов (61 глаз, 87 опухолевых очагов), пролеченных с использованием криодеструкции.

Основная клиническая характеристика пациентов в стандартизированных группах сравнения представлена в Таблице 10.

Таблица 10 – Основные клинические показатели в стандартизированных группах сравнения

Критерий	Основная группа (n=59)	Контрольная группа № 2 (n=57)	p
Возраст на момент лечения, мес. Me; Q1, Q3 (от – до)	16; 11, 22 (3-65)	20; 14, 25 (0-73)	0,13*
Пол (м/ж)	38/21	31/26	0,27**
Высота опухоли, мм Me; Q1, Q3 (от – до)	0,9; 0,8, 1,0 (0,7-1,8)	1,0; 0,7, 1,2 (0,5-2,0)	0,18*

Протяженность опухоли, мм Me; Q1, Q3 (от – до)	1,5; 1,5, 1,7 (1,0-5,5)	1,6; 1,3, 2,5 (1,0 – 4,2)	0,71*
Стадия (группа А/В/С/Д/Е, глаза)	7/16/10/27/1	15/13/7/26/0	0,31**
Тип хеморедукции (системная ХТ/ системная+локальная ХТ/ локальная ХТ/ без ХТ, глаза)	20/30/11/0	19/27/10/5	0,15**
Срок наблюдения, мес. Me; Q1, Q3 (от – до)	34; 11, 49 (6-72)	36; 20, 56 (6-79)	0,11*

Примечание: статистически достоверная разница между группами отсутствует, если $p > 0,05$.

*р, рассчитанный по критерию Манна-Уитни; **р, рассчитанный по критерию χ^2

5.2.2.2. Локальный контроль над опухолью

Сравнительный анализ оценки уровня локального контроля в основной и контрольной группе № 2 выявил существенные различия с высокой степенью достоверности ($p < 0,0001$, рассчитанный по критерию χ^2 , Таблица 11).

Так, в основной группе применение оптимизированной технологии ТТ позволило достичь полного локального контроля над опухолью в 88% случаев ($n=168$), при этом, во всех случаях была выявлена клинически полная регрессия опухоли на рубце с применением от 1 до 6 сеансов на один очаг (в среднем – 1,5 сеанса) со средним сроком регрессии опухоли 4 месяца (от 2 до 16 мес., Me – 1 мес.). Продолженный рост был отмечен в 11,5% случаев ($n=22$), рецидив – в одном случае (0,5%).

В то время как в контрольной группе № 2, полный локальный контроль с достижением полной регрессии опухоли после проведения одного сеанса КД был достигнут лишь в 52% случаев ($n=45$), в 23% случаев ($n=20$) была выявлена частичная регрессия опухоли с сокращением объема опухолевой

ткани, что впоследствии потребовало дополнительного лечения. Повторно были пролечены 4 очага методом КД с достижением полной регрессии опухоли, 16 очагов – с использованием оптимизированной технологии ТТ. Подобный подход применялся с целью минимизировать травматическое воздействие КД и уменьшить риск осложнений при повторном использовании данного метода лечения. Впрочем, важно заметить, что подобное применение ТТ для разрушения остаточной опухолевой ткани на рубце после КД не расценивалось как ее неэффективность, чтобы не исказить результаты статистического анализа. В 18% случаев (n=16) в контрольной группе № 2 отмечался продолженный рост опухоли на рубце, что потребовало проведения БТ; в 6 случаях (7%) был выявлен рецидив опухоли на рубце, которые были пролечены при помощи ТТ в 4 случаях, повторной КД – в одном и БТ – также в одном случае.

Таблица 11 – Сравнительный анализ локального контроля над опухолью в стандартизированных группах сравнения

Варианты опухолевого ответа	Основная группа (n=191)	Контрольная группа № 2 (n=87)	Уровень достоверности
Полный локальный контроль	n=168 (88%)	n=45 (52%)	p<0,0001*
Неполный локальный контроль с дополнительным локальным лечением	n=0	n=20 (23%)	
Продолженный рост	n=22 (11,5%)	n=16 (18%)	
Рецидив	n=1 (0,5%)	n=6 (7%)	

Примечание: статистически достоверная разница между группами отсутствует, если $p > 0,05$.

*p, рассчитанный по точному критерию χ^2

5.2.2.3. Осложнения и исходы

Помимо достоверных различий в уровне локального контроля в исследуемых группах, частота осложнений также существенно различалась в зависимости от используемого метода локального лечения ($p=0,012$, рассчитанный по точному критерию Фишера).

Осложнения оптимизированной ТТ в основной группе имели место лишь в одном случае (1,5%) и были представлены локальной атрофией радужки и локальным помутнением хрусталика в зоне лазерного воздействия. Осложнения различной степени выраженности после КД в контрольной группе № 2 развивались в 15% случаев (9 глаз). Среди осложнений в подавляющем большинстве случаев ($n=7$) отмечались геморрагические осложнения: в пяти случаях регистрировались локальные преретинальные (претуморальные) кровоизлияния, в одном случае – субретинальное кровоизлияние и в одном случае – частичный гемофтальм. Во всех случаях геморрагические осложнения успешно купировались либо самостоятельно ($n=5$), либо на фоне консервативной терапии ($n=2$). В одном случае через 6 месяцев после проведения КД на рубце сформировались витреоретинальные тракции с локальной тракционной отслойкой сетчатки диаметром 3 мм. При длительном сроке наблюдения (56 мес.) за данным пациентом отрицательной динамики выявлено не было. В одном случае осложнение было зарегистрировано непосредственно после окончания КД и проявлялось разрывом сетчатки по краю зоны холодового воздействия. Дополнительное лечение не выполнялось, при повторном осмотре через 1,5 месяца была отмечена полная регрессия опухоли с полным прилеганием сетчатки в зоне ранее располагавшегося разрыва.

Что же касается разницы в уровне сохранности глаз в исследуемых группах, то, несмотря на имеющиеся различия, она была статистически не значимой. В результате проведения органосохраняющего лечения в основной группе удалось сохранить 97% глаз ($n=59$), энуклеированы были два глаза по причине прогрессии опухолевого очага (в одном случае, подвергнутого

лазерному воздействию, в другом – пролеченного другим локальным методом в противоположном отделе глазного дна). В контрольной группе № 2 были сохранены 90% глаз ($n=55$), 6 глаз были энуклеированы по причине прогрессии других опухолевых очагов в 5 случаях и из-за развития субатрофии глаза – в одном случае. При сравнительном анализе органосохраняющей эффективности в основной и контрольной группе № 2 с использованием точного критерия Фишера не было выявлено статистически значимых различий ($p=0,27$).

Таким образом, в рамках решения данной задачи исследования проведенный сравнительный анализ в статистически однородных группах продемонстрировал, что оптимизированная технология лазерной ТТ обладает достоверно более высоким уровнем локального контроля (88%), меньшей частотой осложнений (1,5%) и более высоким уровнем органосохраняющей эффективности (95%) по сравнению со стандартной технологией ТТ, при которой эти показатели составили 73, 14,5 и 85% соответственно. Касательно эффективности и безопасности оптимизированной технологии лазерной ТТ в лечении опухолевых очагов периферической локализации, проведенный сравнительный анализ позволил сделать вывод о том, что лазерная ТТ обладает достоверно более высоким уровнем локального контроля по сравнению с криодеструкцией (88 и 75% соответственно), меньшим процентом осложнений (1,5 и 15%) при сопоставимом уровне сохраненных глаз (97 и 90%).

5.3. Анализ факторов эффективности лазерной термотерапии ретинобластомы с разработкой лечебно-диагностического алгоритма выбора метода локального лечения

Для решения поставленной задачи необходимо было провести многофакторный анализ предикторов эффективности оптимизированной технологии лазерной термотерапии РБ с применением ROC-анализа, метода

Каплана-Мейера и метода пропорциональных рисков Кокса, а затем на основе ROC-анализа количества факторов эффективности определить точку «cut-off» для разработки алгоритма выбора метода локального лечения.

5.3.1. Многофакторный анализ предикторов эффективности лазерной термотерапии ретинобластомы

Для последующего многофакторного статистического анализа предикторов эффективности лазерной ТТ нами были выбраны следующие признаки: пол и возраст пациента на момент лечения, наличие и вид предшествующей химиотерапии, степень кальцификации в толще опухоли, количество пролеченных очагов в одном глазу, плотность мощности лазерного излучения, количество сеансов лазерной термотерапии на один очаг, исходная высота и протяженность опухолевого очага, локализация опухоли (центральная, постэкваториальная и преэкваториальная) и степень пигментации глазного дна (слабая, умеренная, выраженная).

Для оценки размеров опухоли проводили УЗИ в режимах В-сканирования и УБМ (при локализации опухоли на крайней периферии). Степень пигментации глазного дна оценивали с помощью компьютерного колориметрического анализа, подробно описанного в главе 4 «Разработка оптимизированной технологии лазерной термотерапии интраокулярной ретинобластомы». Степень кальцификации опухоли оценивали следующим образом: опухолевые очаги были разделены на три группы: отсутствие кальцинатов в толще опухоли или единичные милярные кальцинаты; единичные или множественные кальцинаты, не превышающие 30% объема опухолевой ткани; и кальцинаты, выполняющие более 30% объема опухолевого очага. Оценку кальцификации проводили субъективно при офтальмоскопии, а также по данным УЗИ. Наибольший процент очагов был представлен опухолями, которые не имели кальцинатов или имели единичные кальцинаты в толще опухоли (91%, n=1355). Меньший процент составили очаги, имеющие в своем составе единичные или множественные кальцинаты,

не превышающие 30% объема опухоли (6%, n=93), и совсем незначительное количество очагов содержали в себе кальцинаты, выполняющие более 30% опухолевого очага (3%, n=39). Локализацию опухоли оценивали офтальмоскопически и по данным УЗИ. Все остальные признаки оценивали анамнестически и по данным медицинской документации.

Однофакторный статистический анализ проводили при помощи ROC-анализа и анализа методом Каплана-Мейера, многофакторный – методом пропорциональных рисков Кокса.

Методом Каплана-Мейера были проанализированы следующие факторы эффективности лазерной термотерапии: мужской пол пациентов, возраст пациентов на момент лечения более 15 мес., наличие и вид предшествующей химиотерапии, наличие и степень кальцификации в толще опухоли, количество пролеченных очагов в одном глазу менее или равное 2, плотность мощности лазерного излучения менее 33 Вт/см^2 , количество сеансов ТТ менее или равное 2, высота опухолевого очага менее или равная 0,8 мм, протяженность опухолевого очага менее или равная 1,5 мм, локализация опухоли и степень пигментации глазного дна.

Для определения точки «cut-off» для таких факторов, как возраст пациентов на момент лечения, количество пролеченных очагов в одном глазу, плотность мощности лазерного излучения, количество сеансов ТТ, высота опухолевого очага и протяженность опухолевого очага был проведен ROC-анализ.

В результате проведенного ROC-анализа при оценке влияния на эффективность ТТ возраста пациентов, количества пролеченных очагов в одном глазу и мощности лазерного излучения не удалось определить статистически достоверный критерий (точку «cut-off»), ввиду чего в качестве критерия использовалась медиана.

При оценке влияния следующих факторов на эффективность ТТ в результате проведенного ROC-анализа были определены статистически значимые критерии: количество сеансов лазерной термотерапии менее или

равное 2 ($p < 0,001$, $AUC = 0,695$), высота опухоли менее или равная 0,8 мм ($p < 0,001$, $AUC = 0,845$), протяженность опухоли менее или равная 1,5 мм ($p < 0,001$, $AUC = 0,795$); (Рисунки 32-34).

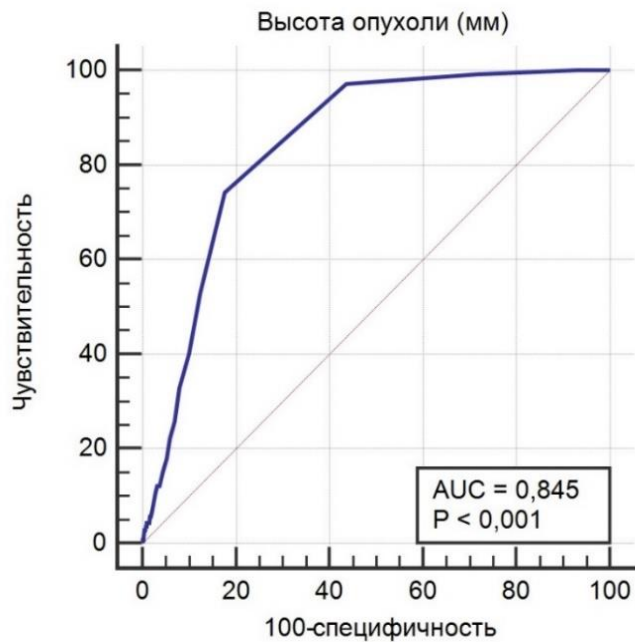


Рисунок 32 – ROC-кривая для высоты опухолевого очага
(точка «cut-off» – $\leq 0,8$ мм)

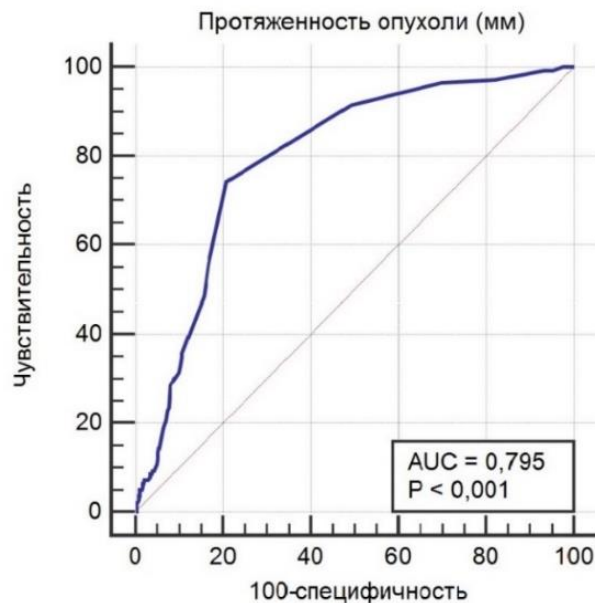


Рисунок 33 – ROC-кривая для протяженности опухолевого очага
(точка «cut-off» – $\leq 1,5$ мм)

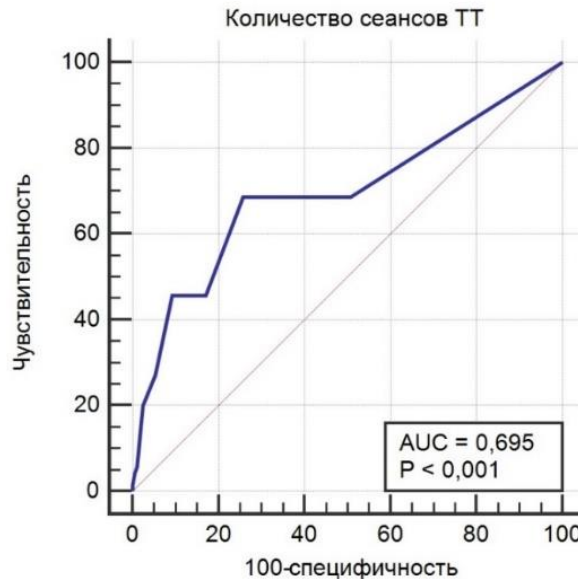


Рисунок 34 – ROC-кривая для количества сеансов ТТ на один очаг
(точка «cut-off» – ≤ 2 сеансов)

При анализе факторов эффективности (ФЭ) методом Каплана-Мейера было показано, что высота опухолевого очага $\leq 0,8$ мм ($p < 0,0001$), протяженность опухолевого очага $\leq 1,5$ мм ($p < 0,0001$), преэквиаториальная и постэквиаториальная локализация опухоли ($p < 0,0001$), выраженная и умеренная степень пигментации глазного дна ($p = 0,0001$) и количество сеансов термотерапии ≤ 2 ($p < 0,0001$), с высокой степенью достоверностью связаны с повышением эффективности лазерной ТТ, в то время как возраст пациентов ($p = 0,5$), пол пациентов ($p = 0,3$), плотность мощности лазерного излучения ($p = 0,3$), наличие и вид предшествующей химиотерапии ($p = 0,2$), степень кальцификации в толще опухоли ($p = 0,33$) и количество пролеченных очагов в одном глазу ($p = 0,31$) достоверно не оказывают влияния на эффективность лазерной термотерапии (Таблица 12).

Таблица 12 – Влияние различных факторов на эффективность термотерапии

Фактор эффективности	Уровень достоверности
Высота опухолевого очага $\leq 0,8$ мм	p<0,0001
Протяженность опухолевого очага $\leq 1,5$ мм	p<0,0001
Преэкваatoriальная и постэкваatoriальная локализация опухоли	p<0,0001
Выраженная и умеренная степень пигментации глазного дна	p=0,0001
Количество сеансов термотерапии на один очаг ≤ 2	p<0,0001
Возраст пациентов более 15 мес.	p=0,5
Пол пациентов	p=0,3
Наличие и вид предшествующей химиотерапии	p=0,2
Степень кальцификации в толще опухоли	p=0,33
Количество пролеченных очагов в одном глазу ≤ 2	p=0,31
Плотность мощности лазерного излучения	p=0,3

Влияние размеров опухоли на эффективность лазерной термотерапии

Помимо оценки влияния высоты и протяженности опухоли на эффективность лазерной ТТ методом Каплана-Мейера, также был проведен анализ локального контроля над опухолью в зависимости от различной высоты и протяженности опухолевой ткани (Рисунки 35, 36).

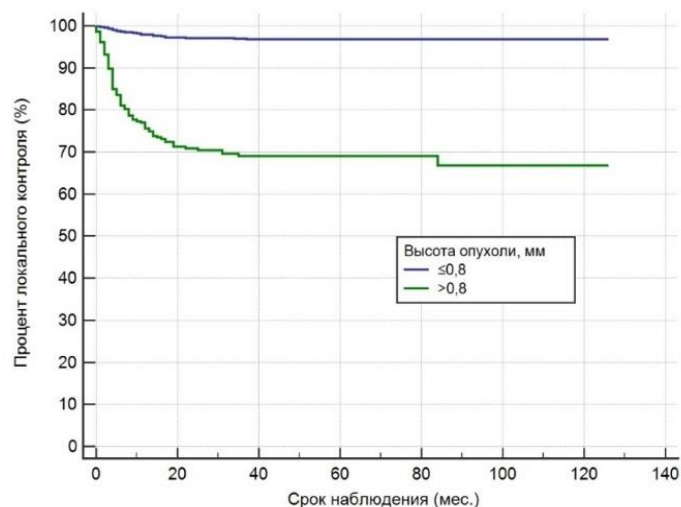


Рисунок 35 – Влияние высоты опухоли на эффективность лазерной термотерапии

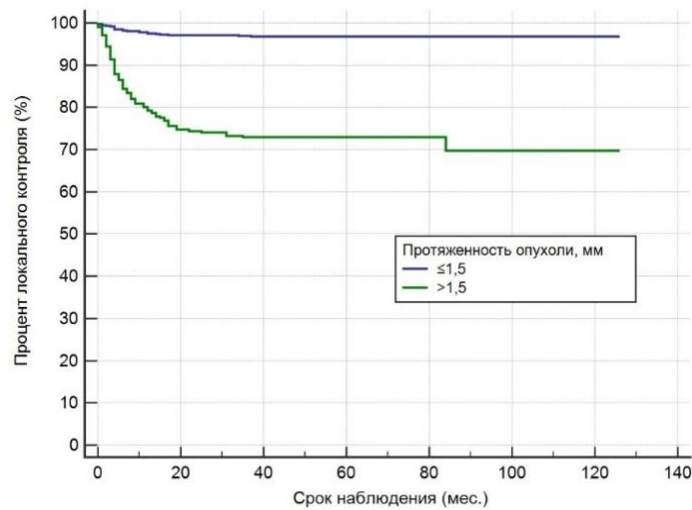


Рисунок 36 – Влияние протяженности опухоли на эффективность лазерной термотерапии

Было продемонстрировано, что эффективность ТТ с высокой степенью достоверности различается. Так, эффективность лечения опухолевых очагов, не превышающих по высоте 1,0 мм, составила 95%, от 1,0 до 2,0 мм – 75%, от 2,0 до 3,0 мм – 79%, более 3,0 мм – 67% ($p < 0,0001$, рассчитанный по критерию χ^2).

Аналогичным образом различалась и эффективность в зависимости от максимальной протяженности опухоли: при протяженности менее 1,0 мм эффективность составила 98% , от 1,0 до 2,0 мм – 95%, от 2,0 до 3,0 мм – 76% и больше 3,0 мм – 79% ($p < 0,0001$, рассчитанный по критерию χ^2).

Влияние локализации опухоли на эффективность лазерной термотерапии

Локализация опухоли также достоверно оказывала влияние на уровень локального контроля после проведения лазерной термотерапии (Рисунок 37).

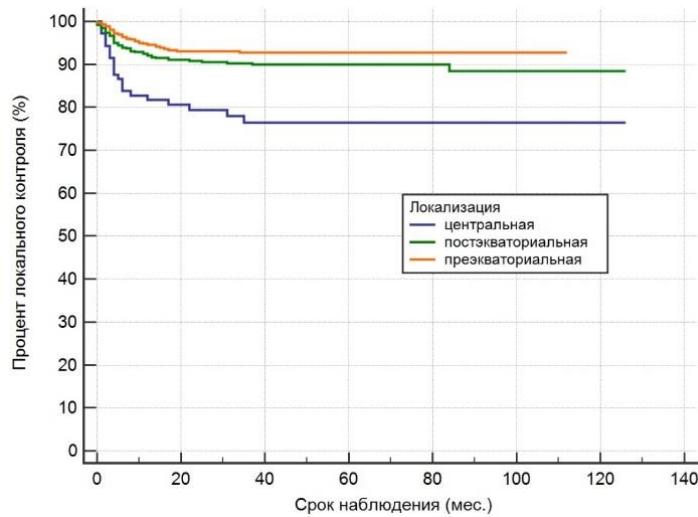


Рисунок 37 – Влияние локализации опухоли на эффективность лазерной термотерапии

Преэкваториальная, а также постэкваториальная локализация опухолевых очагов вне центральных отделов глазного дна являлись факторами, сопряженными с высоким показателем эффективности ТТ (94 и 92% соответственно), в то время как эффективность лечения опухолей центральной локализации была достоверно ниже – 79% ($p=0,0005$, рассчитанный по критерию χ^2).

Влияние степени пигментации глазного дна на эффективность лазерной термотерапии

Степень пигментации глазного дна также оказывала существенное влияние на эффективность термотерапии (Рисунок 38).

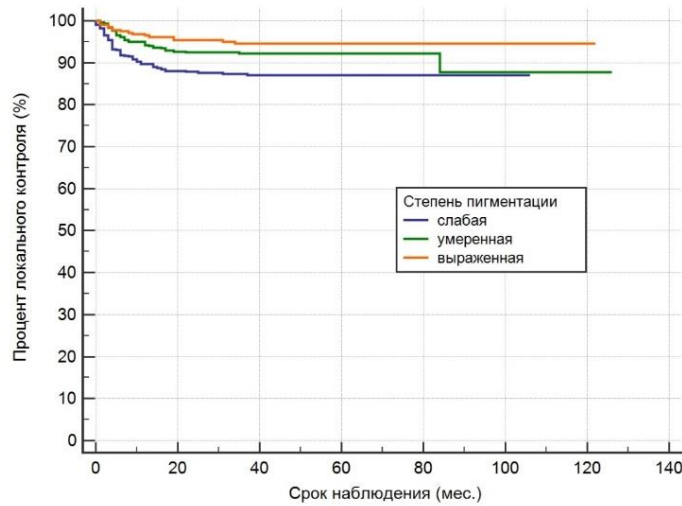


Рисунок 38 – Влияние степени пигментации глазного дна на эффективность лазерной термотерапии

При этом, отмечалась прямая зависимость – при более выраженной степени пигментации глазного дна отмечался больший процент локального контроля над опухолью: 88% при слабой степени пигментации, 93% – при умеренной степени, 96% – при выраженной ($p < 0,0001$, рассчитанный по критерию χ^2).

Влияние количества сеансов на один очаг на эффективность лазерной термотерапии

Количество сеансов на один очаг стало последним фактором, достоверно оказывающим влияние на эффективность термотерапии (Рисунок 39).

Был проведен расчет уровня локального контроля в зависимости от количества сеансов ТТ на один очаг. Так, при лечении опухолевых очагов, для которых потребовался один сеанс ТТ эффективность составила 97%, 2 сеанса – 91%, 3 сеанса – 78%, более 3 сеансов – 69% ($p < 0,0001$, рассчитанный по критерию χ^2).

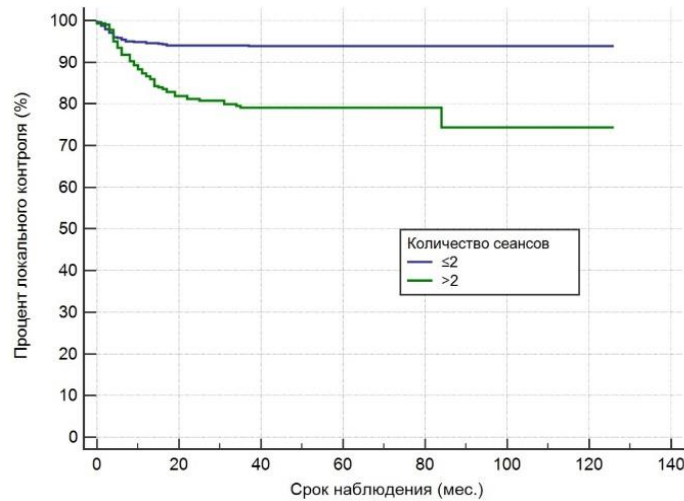


Рисунок 39 – Влияние количества сеансов на один очаг на эффективность лазерной термотерапии

Методом пропорциональных рисков Кокса было определено, что все вышеуказанные факторы являются одинаково значимыми – уровень значимости модели = $p < 0,0001$ (Таблица 13).

Таблица 13 – Модель пропорциональных рисков Кокса

Ковариат	b	SE	Вальд	P	Exp(b)	95% CI функции Exp(b)
Высота опухоли ≤ 0,8 мм	1,7215	0,2718	40,1302	$p < 0,0001$	5,5931	3,2835 до 9,5275
Протяженность опухоли ≤ 1,5 мм	1,2973	0,2748	22,2891	$p < 0,0001$	3,6593	2,1355 до 6,2703
Локализация опухоли	0,3174	0,1298	5,9805	$p = 0,0145$	1,3735	1,0650 до 1,7714
Количество сеансов термотерапии ≤ 2	0,3826	0,1854	4,2579	$p = 0,0391$	1,4661	1,0194 до 2,1085
Степень пигментации глазного дна	0,6662	0,1197	30,9695	$p < 0,0001$	0,5137	0,4062 до 0,6495

5.3.2. Разработка лечебно-диагностического алгоритма выбора метода локального лечения ретинобластомы

Для проведения комплексной оценки влияния совокупности вышеуказанных факторов на эффективность ТТ и разработки лечебно-диагностического алгоритма была проведена оценка локального контроля для опухолевых очагов, имеющих разное количество факторов эффективности (ФЭ) лазерной ТТ с последующим проведением ROC-анализа для выявления точки «cut-off».

Распределение опухолевых очагов по наличию ФЭ лазерной ТТ было следующим: 15,5% очагов (n=230) имели 5 ФЭ, 49% (n=732) – 4 ФЭ, 21% (n=311) – 3 ФЭ, 8,5% (n=125) – 2 ФЭ, 5% (n=74) – 1 ФЭ и 1% (n=15) не имели ФЭ.

Эффективность лазерной ТТ существенно отличалась для опухолевых очагов, имеющих разное количество ФЭ. Так, эффективность лечения опухолевых очагов, имеющих 5 ФЭ, составила 100%, 4 ФЭ – 98,5%, 3 ФЭ – 94%, в то время как процент локального контроля при лечении очагов, имеющих 2 ФЭ составил 62%, один ФЭ – 61%, а не имеющих ни одного ФЭ – 58%.

Методом ROC-анализа было определено, что наличие трех и более ФЭ лазерной термотерапии достоверно связано с увеличением процента локального контроля над опухолью ($p < 0,001$, AUC= 0,851; чувствительность – 76%, специфичность – 89%) (Рисунок 40).

При этом риск неэффективности термотерапии при лечении опухолевых очагов, имеющих менее 3 ФЭ, был в 11,7 раз выше, чем при лечении очагов, имеющих 3 и более ФЭ (Relative Risk (RR) = 11.6926, $p < 0,0001$, 95% CI= 8.3471 to 16.3790).

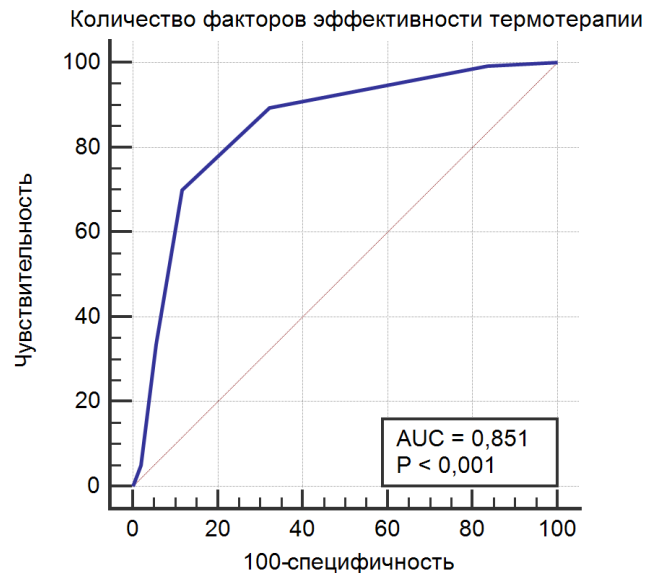


Рисунок 40 – ROC-кривая факторов эффективности лазерной термотерапии

На основании проведенного ROC-анализа количества ФЭ был предложен лечебно-диагностический алгоритм с дифференцированным подходом к выбору метода локального лечения в зависимости от количества ФЭ и локализации опухоли, задачами которого являются персонафицированный подход к лечению пациентов с РБ в каждом конкретном случае и повышение органосохраняющей эффективности локального лечения.

Предложенный алгоритм включает в себя диагностический этап с проведением офтальмоскопии, УЗИ и колориметрического анализа, после чего проводят подсчет ФЭ, затем при наличии 3 и более ФЭ выполняют ТТ по оптимизированной технологии. В случае ее неэффективности, а также при выявлении менее 3 ФЭ, рекомендовано применение других методов лечения в зависимости от локализации опухоли: КД – при преэкваatorialной локализации, БТ – при постэкваatorialной локализации вне центральных отделов глазного дна, БТ или СИАХТ – при центральной локализации, за исключением лечения резистентных очагов «кавитарной» РБ, которые могут быть пролечены с применением разработанного подхода поэтапной пигмент-индуцирующей термотерапии.

Согласно алгоритму, после достижения полного локального контроля рекомендовано регулярное динамическое наблюдение, при неполном локальном контроле проводят повторный сеанс ТТ с учетом повторного подсчета ФЭ. При неэффективности ТТ либо выявлении менее 3 ФЭ применяют другие методы лечения РБ в зависимости от локализации (Рисунок 41).

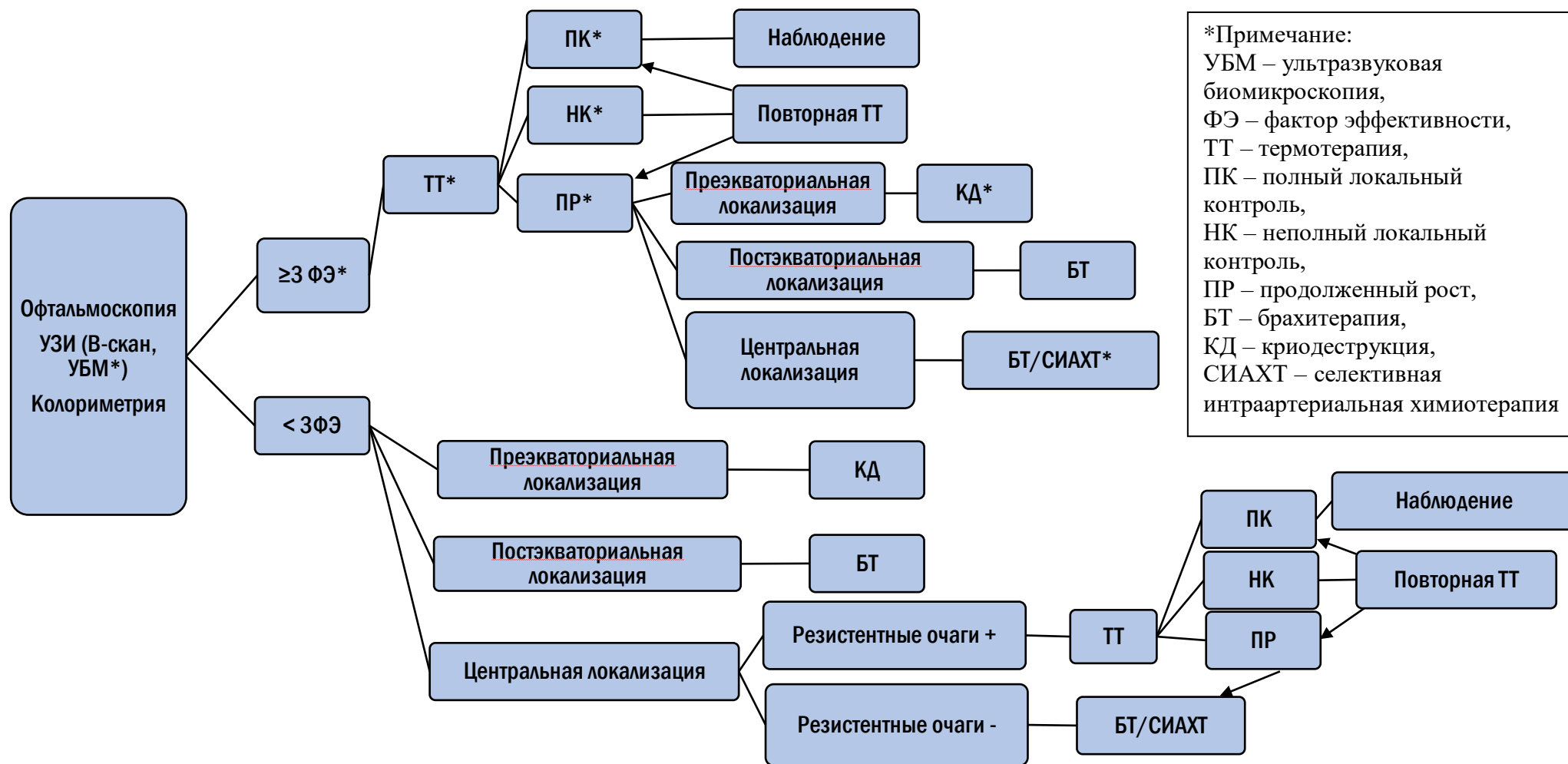


Рисунок 41 – Разработанный лечебно-диагностический алгоритм выбора метода локального лечения

Таким образом, по данным проведенного многофакторного анализа ведущими факторами, влияющими на эффективность оптимизированной технологии ТТ интраокулярной РБ, с высокой степенью достоверности стали исходная высота опухолевого очага, протяженность опухолевого очага, локализация опухоли, степень пигментации глазного дна и количество сеансов ТТ. Проведенный ROC-анализ количества ФЭ продемонстрировал, что оптимизированная технология лазерной ТТ обладает наибольшей эффективностью в лечении опухолевых очагов, имеющих 3 и более ФЭ, что позволило разработать лечебно-диагностический алгоритм с дифференцированным подходом к выбору метода локального лечения в зависимости от количества ФЭ и локализации опухоли.

В рамках достижения цели данной главы были последовательно решены следующие ключевые вопросы: проведена оценка клинико-функциональных результатов лазерной ТТ по оптимизированной технологии в системе современного органосохраняющего лечения интраокулярной РБ, которая продемонстрировала высокую эффективность при минимальном риске осложнений и большом проценте сохраненных глаз; проведен сравнительный анализ ТТ ретинобластомы по стандартной и оптимизированной технологии, показавший более высокий уровень локального контроля, органосохраняющей эффективности и меньший процент осложнений оптимизированной технологии, по сравнению со стандартной, а также был проведен сравнительный анализ оптимизированной технологии ТТ и КД в лечении опухолей периферической локализации, который продемонстрировал более высокую эффективность и безопасность лазерной ТТ; и по данным анализа ФЭ были выявлены ведущие ФЭ лазерной ТТ, и методом ROC-анализа было определено, что лазерная ТТ обладает наибольшей эффективностью в лечении опухолевых очагов, имеющих 3 и более фактора эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретинобластома – это злокачественная опухоль сетчатки нейроэктодермального происхождения, поражающая детей в возрасте до 5 лет [11, 22, 29, 125, 151]. Современный уровень развития химиотерапии в развитых странах позволил достичь высоких показателей выживаемости, которые приблизились к 100%, однако сохранение глаза, а также зрительных функций является трудной и актуальной проблемой для офтальмоонкологов и требует многокомпонентного и индивидуального подхода с применением химиотерапевтических, лучевых и локальных офтальмологических методов лечения [73, 75].

Парадигмой современного лечения пациентов с РБ является использование комбинации системной и/или локальной ХТ и локальных офтальмологических методов – брахитерапии, криодеструкции и лазерной ТТТ [20, 30, 37, 63, 83, 157]. Каждый из перечисленных методов продемонстрировал свою эффективность и занял определенную нишу в локальном лечении ретинобластомы. Так, КД – это метод выбора в лечении малых опухолевых очагов высотой менее 3 мм экваториальной локализации, однако он является инвазивным, весьма травматичным с большой площадью холодового повреждения здоровых тканей и риском осложнений при повторном применении данного метода [44, 51, 114, 153]. Брахитерапия является эффективным методом лечения РБ и «золотым» стандартом лечения внутриглазных опухолей в целом. Тем не менее, БТ, будучи методом контактной лучевой терапии, сопряжена с риском развития радиоиндуцированных осложнений, что особенно актуально у детей с локализацией РБ в функционально значимых зонах глазного дна [26, 40, 41, 119, 121, 138, 145, 152]. Кроме того, БТ ретинобластомы имеет свои особенности, с которыми сталкивается офтальмоонколог при лечении РБ: малый размер опухолевого очага, отсутствие тени при диафаноскопии ввиду беспигментного характера опухоли, нередко локализация опухоли в

центральных отделах глазного дна, что приводит к трудностям точного позиционирования офтальмоаппликатора и может повлечь за собой неполное покрытие опухоли с недостижением локального контроля над опухолью [40, 41].

Важнейшее место в лечении РБ занимает лазерная ТТ – метод термического разрушения опухоли в субкоагуляционном режиме, который благодаря прецизионности лазерного воздействия, неинвазивности, малой реактогенности с небольшим количеством осложнений, возможности визуального контроля и неоднократности проведения процедуры получил широкое распространение в лечении внутриглазных опухолей и особенно меланомы хориоидеи, благодаря глубине проникновения лазерного излучения в ближнем инфракрасном диапазоне с длиной волны 810 нм, а также пигментированному характеру меланомы [7, 9, 19, 35, 111, 149, 170].

Транспупиллярная термотерапия РБ используется в клинической практике с 1996 года, с тех пор как Murphee A.L. с соавторами (1996) адаптировали лазерную систему к операционному микроскопу, сделав возможным осуществление воздействия транспупиллярно [120]. Важно подчеркнуть, что несмотря на практически тридцатилетнюю историю применения данного метода в лечении РБ, количество исследований в имеющийся литературе невелико, описаны лишь отдельные узкие аспекты применения данного метода [27, 48, 69, 80, 87, 104, 106, 107, 134, 137, 148].

Учитывая разрозненные данные об энергетических параметрах лазерного излучения при ТТ, небольшое количество публикаций с малым сроком наблюдения, отсутствие достоверных предикторов эффективности ТТ, отсутствие данных о возможном и безопасном применении ТТ ретинобластомы в лечении опухолей, расположенных на средней и крайней периферии, целью данного исследования явилось повышение эффективности лечения интраокулярной ретинобластомы на основе разработки оптимизированной технологии лазерной термотерапии.

Для достижения поставленной цели последовательно решались следующие задачи: на основании ретроспективного анализа оценить эффективность лазерной термотерапии у пациентов с интраокулярной ретинобластомой, пролеченных по стандартной технологии; разработать оптимизированную технологию лазерной термотерапии ретинобластомы на основе усовершенствования техники выполнения лазерного вмешательства, оптимизации режимов, параметров лазерного излучения и разработки вариантов проведения лазерной термотерапии; на основании клинико-функциональных результатов оценить эффективность оптимизированной технологии лазерной термотерапии интраокулярной ретинобластомы в системе современного органосохраняющего лечения; провести сравнительный анализ эффективности и безопасности оптимизированной технологии лазерной термотерапии в сравнении со стандартной технологией лазерной термотерапии, а также с криодеструкцией при лечении опухолевых очагов экваториальной локализации; на основании многофакторного статистического анализа определить ведущие факторы эффективности оптимизированной технологии лазерной термотерапии интраокулярной ретинобластомы и разработать лечебно-диагностический алгоритм с дифференцированным подходом к выбору метода локального лечения в зависимости от факторов эффективности и локализации опухоли.

Для оценки эффективности стандартной технологии лазерной ТТ и определения необходимости ее оптимизации была проанализирована ретроспективная группа пациентов (контрольная группа № 1), которую составил 41 пациент (55 глаз, 148 опухолевых очагов). Эффективность стандартной технологии лазерной ТТ оценивали не только согласно общепринятым типам регрессии РБ [71], но также по уровню локального контроля. В результате лечения пациентов, пролеченных по стандартной технологии ТТ, локального контроля над опухолью удалось достичь лишь в 73% случаев, продолженный рост опухоли наблюдался в 20% случаев, рецидив – в 7%.

Полученные результаты несколько ниже эффективности ТТТ, описанной в имеющейся научной литературе, которая составляет от 78 до 92% [27, 48, 69, 104, 107, 148]. Учитывая низкий уровень локального контроля, нами был проведен статистический анализ и методом Каплана-Мейера было показано, что снижение уровня локального контроля статистически достоверно было связано со слабой степенью пигментации глазного дна ($p=0,032$) и имело тенденцию к статистической достоверности при центральной и преэкваatorialной локализации опухоли ($p=0,07$). Осложнения лазерной ТТ, выполняемой по стандартной технологии, наблюдались в 15,5% случаев, что также достоверно имело связь со слабой степенью пигментации глазного дна ($p=0,035$). Подобный процент осложнений соответствовал частоте осложнений в других исследованиях [69, 104] и был меньше, чем в исследовании Shields С.Л. с соавторами (1999), в которой осложнения были достоверно связаны с увеличением количества сеансов ТТТ ($p=0,001$) и большей протяженностью опухоли ($p=0,02$), в то время как в нашем исследовании осложнения достоверны были связаны со слабой степенью пигментации глазного дна ($p=0,035$) [148].

Подобная низкая эффективность ТТ, выполняемой по стандартной технологии, а также связь снижения эффективности со степенью пигментации глазного дна и локализацией опухоли, а также связь осложнений со степенью пигментации глазного дна в очередной раз подчеркивали актуальность проблемы и диктовали необходимость в решении второй задачи данного исследования – оптимизации имеющейся технологии лазерной термотерапии.

Прежде всего, в рамках решения данной задачи, учитывая беспигментный характер опухоли, необходимо было объективно оценить степень фоновой пигментации глазного дна с целью индивидуального подбора начальной плотности мощности лазерного излучения. Для объективизации оценки степени пигментации глазного дна проводили колориметрический цифровой анализ при помощи компьютерной программы Adobe Photoshop с использованием цветовой модели RGB, где анализировали полученное

цветовое изображение постэкваториальной области в интактных от опухоли участках, не захватывая макулярную зону.

При обработке снимков было определено, что выраженной степени пигментации глазного дна соответствовало значение цветового кода от 173 до 271, умеренной степени пигментации – от 272 до 348, слабой степени – от 349 до 475. На основе результатов проведенного колориметрического анализа был предложен способ определения начальной плотности мощности лазерного излучения (патент РФ на изобретение № 2786143 от 19.12.2022 г.), при котором после цифровой оценки пигментации глазного дна приступали к выполнению лазерной термотерапии. По полученным данным компьютерного цифрового анализа, при характерном для выраженной степени пигментации глазного дна цветовом коде, ТТ начинали с расчетной плотности мощности лазерного излучения $12,5 \text{ Вт/см}^2$, для умеренной пигментации глазного дна – с 20 Вт/см^2 , для слабой пигментации глазного дна – с 30 Вт/см^2 . Подобный объективный анализ пигментации глазного дна у детей с РБ был проведен впервые, кроме того, ни в одном исследовании авторы не предлагали дифференцированный подход к подбору энергетических параметров в зависимости от степени пигментации глазного дна. Более того, учитывая разрозненные данные о параметрах лазерного излучения и различных диаметр пятна, целесообразнее определять именно плотность мощности [27, 48, 134, 137, 148].

Также для повышения эффективности ТТ ретинобластомы и уменьшения риска развития осложнений нами был предложен способ определения дифференцированных показаний к выбору режима термотерапии у детей с ретинобластомой (заявка на патент № 2023114357 от 01.06.2023 г.), согласно которому при однородной пигментации подлежащих тканей, кальцификации опухоли менее 30%, а также при однородной проминенции опухолевого очага, лазерное воздействие на очаг осуществляли в сканирующем режиме; при гетерогенной пигментации окружающих опухолей тканей, кальцификации опухоли более 30% и бугристых очагах неоднородной

проминенции использовали аппликационный режим для более дозированного воздействия.

Общепринятым режимом ТТ в лечении внутриглазных опухолей является аппликационный режим с черепицеобразным нанесением лазерных аппликатов и экспозицией 60 секунд [9, 19, 27, 111, 149]. Подобный подход является оптимальным при лечении меланомы хориоидеи. Сканирующий же режим показал свою целесообразность при лечении ограниченной гемангиомы хориоидеи, однако для лечения РБ ранее описан не был [17]. Ретинобластома – опухоль, поражающая детей младшего возраста, для которой характерно мультифокальное, нередко двустороннее поражение с возможным наличием множественных очагов малого размера, в том числе в центральных отделах глазного дна. В связи с этим, предложенный способ определения дифференцированных показаний к выбору режима термотерапии, а также непродолжительная экспозиция лазерного излучения на одно пятно (от 5 до 20 секунд) использовались для более щадящего воздействия, учитывая, что чрезмерно агрессивное воздействие может не только приводить к развитию осложнений, но также и сами хориоретинальные рубцы могут увеличиваться по площади со временем [103].

С учетом оптимизированной техники выполнения лазерного вмешательства, режимов и энергетических параметров лазерной ТТ были разработаны варианты применения оптимизированной технологии термотерапии. Учитывая большой процент опухолей (n=924, 62%), расположенных на средней и крайней периферии глазного дна, задачей нашего исследования было разработать подходы для лечения опухолевых очагов данной труднодоступной локализации.

Для решения данной проблемы нами предложены два подхода с различными способами доставки лазерного излучения. При использовании транспупиллярного способа доставки лазерного излучения в случаях преэкваatorialной локализации опухоли применялся предложенный нами способ ТТТ со склерокомпрессией в проекции очага, что позволяло вывести

опухоль в проекцию зрачка, уменьшить риск повреждения радужной оболочки и провести полноценное воздействие на опухоли, расположенные на средней и крайней периферии.

В качестве альтернативного подхода для лечения РБ периферической локализации нами был предложен способ транссклеральной лазерной термотерапии (патент РФ № 2761292 от 06.12.2021 г.), а также устройство для фиксации лазерного наконечника на поверхности склеры при ТСТТ (патент РФ на изобретение № 2766748 от 15.03.2022 г.).

Необходимо подчеркнуть, что применение ТСТТ как отдельного лечебного подхода в РБ в имеющейся литературе не описано, несмотря на его упоминание в работе Shields C.L. с соавторами (1999) [148].

Учитывая перспективы ТСТТ в лечении внутриглазных опухолей, важнейшим вопросом являлась безопасность данного подхода в отношении склеры. В работе Vogel A. с соавторами (1991) было показано, что оптимальной длиной волны для транссклерального способа доставки лазерного излучения обладает диодный лазер ближнего инфракрасного диапазона – 810 нм, благодаря таким характеристикам, как высокая пропускающая способность склеры для данной длины волны (до 35%), низкое поглощение склерой (6%) и узкое распределение лазерного пучка с возможностью формирования сфокусированного лазерного пятна [167]. Что же касается термической устойчивости склеры, то в экспериментальных исследованиях по ТСТТ на донорских глазах и на глазах экспериментальных животных Rem A.I. с соавторами (2001, 2003, 2004) было показано, что лазерное воздействие в субкоагуляционном режиме (при температуре от 45 до 60⁰) с экспозицией 60 секунд не приводит к необратимому повреждению склеры [127-129].

Однако актуальной задачей оставался подбор оптимальных энергетических параметров, при которых станет возможным разрушение опухолевой ткани на достаточную глубину при безопасном воздействии на склеру. Подобное исследование было проведено Бойко Э.В. с соавторами

(2005), в котором было показано, что при плотности мощности 25 Вт/см^2 признаков коагуляции склеры не отмечалось ни в одном случае с экспозицией 60 секунд, при плотности мощности 50 Вт/см^2 отмечались отчетливые признаки повреждения склеры в 48,8% случаев с экспозицией 45 секунд и в 67,8% случаев – с экспозицией 60 секунд. При плотности мощности 75 Вт/см^2 признаки коагуляции склеры наблюдали в 55,6% случаев уже при экспозиции 15 секунд, а при экспозиции 60 секунд коагуляция наблюдалась во всех случаях [5].

В нашей работе параметры плотности мощности при ТСТТ составили от 20 до 50 Вт/см^2 при экспозиции лазерного излучения от 5 до 15 секунд, что соответствовало безопасным значениям плотности мощности и экспозиции, описанным в работе Бойко Э.В. с соавторами (2005) [5]. Визуальное состояние склеры оценивалось нами как непосредственно после сеанса ТСТТ, так и на контрольных осмотрах спустя 1,5-2 мес. Признаков повреждения склеры ни в одном случае в нашем исследовании не обнаруживалось.

Подобный подход позволил добиться полной регрессии опухоли в 84% случаев, в остальных случаях была выполнена криодеструкция. Несмотря на то, что данный метод применялся в определенных клинических ситуациях, когда невозможно было выполнить безопасно ТТТ со склерокомпрессией, эффективность данного подхода оказалась сопоставимой с основными работами, посвященными как ТТТ, так и криодеструкции [44, 48, 148, 153].

Еще одним важнейшим вопросом, заслуживающим отдельного внимания при оптимизации лазерной ТТ, был вопрос лечения резистентных очагов, расположенных в функционально значимых зонах глазного дна. Данные очаги имели признаки «кавитарной» РБ, которая соответствует гистологически высококодифференцированной опухоли. При этом, подобные очаги не только являются большими для традиционной ТТ, но и являются химио- и радиорезистентными [110, 131, 155]. Для лечения данной категории резистентных очагов был предложен способ пигмент-индуцирующей ТТТ, который заключался в поэтапном лазерном воздействии по периметру

опухолевого очага. Сформировавшиеся зоны гиперпигментации на хориоретинальном рубце после предыдущего сеанса ТТТ служат акцептором лазерного излучения при каждом последующем этапе лечения, тем самым способствуя повышению нагревания беспигментной опухоли и потенцируя эффективность ТТТ, что в конечном итоге приводит к постепенному концентрическому сокращению опухолевого очага.

В имеющейся литературе возможным лечебным подходом при лечении «кавитарной» РБ является СИАХТ [132]. В нашем исследовании она предшествовала проведению пигмент-индуцирующей ТТТ в 91% случаев, при этом выраженной положительной динамики после СИАХТ не отмечалось, и сохранялась потребность в дополнительном локальном лечении.

Основную группу настоящего исследования составили пациенты с РБ, пролеченные по оптимизированной технологии лазерной ТТ в количестве 201 пациента (251 глаз, 1487 опухолевых очага). Проведенная разработка целостной оптимизированной технологии лазерной ТТ позволила добиться высокого уровня локального контроля, равного 93%, в то время как продолженный рост или рецидив опухоли регистрировали лишь в 7%. Подобный уровень локального контроля превосходит этот показатель в других исследованиях, где эффективность ТТ составила от 78 до 92% [27, 69, 104, 107]. Сопоставимая эффективность ТТ ретинобластомы (92%) отмечалась только в исследовании Abramson D.H. с соавторами (2004), однако данная работа была выполнена на меньшем объеме клинического материала и критерием включения были только малые опухоли без предшествующей химиотерапии [48].

Также следует отметить крайне низкий процент осложнений у пациентов основной группы, пролеченных по оптимизированной технологии ТТ, который составил 2% всех наблюдений (n=5). Подобная частота осложнений не только меньше, чем в аналогичных исследованиях [148], посвященных данной проблеме, но также, учитывая объем выборки, подчеркивает значимость всех нюансов оптимизации данной технологии.

Четвертой задачей данного исследования было проведение сравнительного анализа результатов лазерной ТТ интраокулярной РБ по оптимизированной и стандартной технологии, а также сравнительного анализа лазерной ТТ по оптимизированной технологии и КД с оценкой эффективности и безопасности ТТ в лечении очагов периферической локализации.

Проведенный анализ продемонстрировал, что в статистически однородных группах оптимизированная технология лазерной ТТ обладает достоверно более высоким уровнем локального контроля (88%), меньшей частотой осложнений (1,5%) и более высоким уровнем органосохраняющей эффективности (95%) по сравнению со стандартной технологией ТТ, при которой эти показатели составляют 73, 14,5 и 85% соответственно.

Относительно эффективности и безопасности оптимизированной технологии лазерной ТТ в лечении опухолевых очагов преэкваatorialной локализации, проведенный сравнительный анализ позволил сделать вывод, что лазерная ТТ обладает достоверно более высоким уровнем локального контроля по сравнению с КД (88 и 75% соответственно), меньшим процентом осложнений (1,5 и 15%) при сопоставимом уровне сохранности глаз (97 и 90%) в статистически однородных группах.

Ранее описание применения лазерной ТТ в лечении очагов периферической локализации встречалось в исследовании Abramson D.H. с соавторами (2004), в котором процент пролеченных опухолей на средней и крайней периферии глазного дна составил 38% [48], в отличие от нашего исследования, в котором 62% очагов располагались преэкваatorialно. При этом, сравнительная оценка эффективности КД и лазерной ТТ в имеющейся научной литературе не представлена.

Несмотря на высокую эффективность ТТ в нашем исследовании, применение ТТ ввиду беспигментного характера опухоли может быть ограничено рядом факторов, таких как: размеры, локализация опухоли, кальцификация опухолевой ткани, а также степень пигментации глазного дна.

Для этого и была сформулирована заключительная задача данного исследования, которая стала ключевой в определении места оптимизированной технологии ТТ в структуре современного органосохраняющего лечения ретинобластомы.

По данным многофакторного анализа Shields С.Л. с соавторами (1999), ведущими факторами неэффективности ТТТ были: мужской пол ($p=0,005$), отсутствие изменения цвета поверхности опухоли после лазерного воздействия ($p=0,01$), увеличение количества сеансов ТТТ ($p=0,02$) и предварительная хеморедукция опухоли перед проведением ТТТ ($p=0,02$). По данным многофакторного регрессионного анализа наиболее значимыми факторами были мужской пол ($p=0,01$) и предварительная хеморедукция опухоли перед ТТТ ($p=0,03$). Авторы также анализировали влияние высоты и протяженности опухоли на эффективность ТТТ, однако не получили статистически достоверного их влияния ($p=0,74$). Что же касается влияния локализации и степени пигментации глазного дна, то анализ этих факторов в данной работе не представлен [148].

В отличие от исследования Shields С.Л. с соавторами (1999), мы не обнаружили статистически значимого влияния пола и предшествующего химиотерапевтического лечения на эффективность ТТ. Общим же фактором неэффективности ТТ в нашем исследовании и в работе Shields С.Л. с соавторами (1999) являлось большее количество сеансов ТТТ для лечения опухолевого очага, при этом в исследовании Shields С.Л. с соавторами (1999) не указано, какое именно количество сеансов достоверно влияет на снижение эффективности [148]. В результате проведенного ROC-анализа нам удалось определить точку «cut-off», которая соответствовала двум сеансам лазерной термотерапии.

В исследовании Abramson D.H. с соавторами (2004) значимые факторы неэффективности ТТТ – мужской пол ($p<0,001$), увеличение возраста пациентов на момент лечения ($p=0,01$), постэкваториальная локализация опухоли ($p=0,03$), локализация опухоли в нижнем отделе ($p<0,001$),

увеличение исходной протяженности опухолевого очага ($p=0,02$) и большая суммарная энергия лазерного излучения (Дж) в ходе сеанса ($p<0,001$). По данным многофакторного анализа, наиболее статистически значимыми факторами были мужской пол ($p<0,001$), возраст пациентов на момент лечения ($p<0,001$) и суммарное количество энергии в ходе сеанса ($p<0,001$). Что же касается степени пигментации глазного дна, анализ влияния данного фактора на эффективность ТТТ в данной работе также не проводился [48].

В отличие от вышеуказанного исследования, в нашей работе достоверным фактором риска неэффективности ТТ была центральная локализация опухоли, в то время как пре- и постэкваториальная локализация опухоли вне центральных отделов глазного дна достоверно являлись предикторами эффективности термотерапии. При этом, в отличие от исследования Abramson D.H. с соавторами (2004) мы не выявили взаимосвязи между полом и возрастом пациентов и эффективностью ТТ. Общим фактором неэффективности ТТ в нашей работе и исследовании Abramson D.H. с соавторами (2004) стало увеличение протяженности опухолевого очага: в нашем исследовании протяженность $> 1,5$ мм статистически значимо снижала эффективность ТТ, в то время как в вышеуказанной работе не указано конкретное значение протяженности, которое вызывало снижение эффективности термотерапии [48].

Касательно влияния кальцификации опухолевой ткани на эффективность ТТ, то подобное исследование было проведено Саакян С.В. с соавторами (2017) [27]. Авторы подразделяли все опухолевые очаги на 3 группы: 1-я – до 1,0 мм со слабой степенью кальцинации в виде вкрапления единичных мелких зерен (69 очагов); 2-я – от 1,1 до 2,0 мм со степенью кальцинации от мелких единичных вкраплений до занимающих 1/3 объема опухоли (61 очаг); 3-я – от 2,1 до 3,0 мм с кальцинатами, выполняющими от 1/3 до 3/4 объема опухоли (68 очагов). По данным проведенного авторами исследования, было показано, что после одного сеанса ТТТ в 1-й группе была эффективна в 82,6%, во 2-й группе – в 70,5%, в 3-й группе – в 38,2%, а

эффективность после проведения дополнительных сеансов составила 100, 93,4 и 72,1% соответственно. Необходимо отметить, что в своем исследовании авторы не приводят данные статистического анализа [27].

В нашем исследовании мы не получили статистического достоверного влияния степени кальцификации опухоли ($p=0,33$). Однако важно отметить, что подавляющее большинство очагов (91%) в нашем исследовании исходно не имели кальцинатов или имели единичные кальцинаты, в то время как в исследовании, проведенном Саакян С.В. с соавторами (2017), группы очагов с различной степенью кальцификации были представлены примерно в равном количестве [27]. Отсутствие статистически значимого влияния кальцификации в нашем исследовании можно также объяснить тем, что при лечении очагов, имеющих выраженную степень кальцификации ($>30\%$ объема опухолевой ткани), мы отдавали предпочтение динамическому наблюдению или применению брахитерапии.

Несмотря на попытки различных авторов оценить различные клинические факторы эффективности (ФЭ) термотерапии, стоял вопрос об их интерпретации в целом. С этой целью нами был проведен многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса, который показал, что все выявленные нами ФЭ (высота опухолевого очага $\leq 0,8$ мм ($p<0,0001$), протяженность опухолевого очага $\leq 1,5$ мм ($p<0,0001$), преэквадриальная и постэквадриальная локализация опухоли ($p<0,0001$), выраженная и умеренная степень пигментации глазного дна ($p=0,0001$) и количество сеансов термотерапии ≤ 2 ($p<0,0001$)) являются одинаковыми значимыми.

Для комплексной оценки влияния совокупности вышеуказанных факторов на эффективность ТТ была проведена оценка локального контроля для опухолевых очагов, имеющих разное количество ФЭ лазерной ТТ с последующим проведением ROC-анализа для выявления точки «cut-off». Методом ROC-анализа было определено, что наличие трех и более ФЭ лазерной термотерапии достоверно связано с увеличением процента локального контроля над опухолью ($p<0,001$, $AUC=0,851$). Проведенный

ROC-анализ количества ФЭ не только впервые продемонстрировал, что лазерная ТТ обладает наибольшей эффективностью в лечении опухолевых очагов, имеющих различное количество ФЭ, но и позволил разработать лечебно-диагностический алгоритм с дифференцированным подходом к выбору метода лечения в зависимости от количества ФЭ и локализации опухоли, который позволит повысить эффективность локального лечения РБ в будущем.

Таким образом, полученные в исследовании данные свидетельствуют о высокой эффективности, а также безопасности оптимизированной технологии лазерной ТТ, которая позволяет в сравнении со стандартной технологией повысить локальный контроль над опухолью, снизить число осложнений и повысить органосохраняющую эффективность. Кроме того, учитывая высокую эффективность оптимизированной технологии лазерной ТТ в лечении РБ преэкваatorialной локализации при минимальной частоте осложнений, а также больший уровень локального контроля в сравнении с криодеструкцией, можно сделать вывод об эффективности и безопасности предложенных подходов лазерной ТТ в лечении опухолей периферической локализации.

ВЫВОДЫ

1. Термопатия интраокулярной ретинобластомы, выполняемая по стандартной технологии, позволила достичь полной регрессии опухоли в 73% случаев, продолженный рост или рецидив опухоли регистрировались в 27% случаев, осложнения выявлялись в 15,5% случаев, что было достоверно связано со слабой степенью пигментации глазного дна; процент сохраненных глаз составил 85%.

2. Разработана оптимизированная технология лазерной термопатии ретинобластомы, включающая оптимизированную технику выполнения лазерного вмешательства, способ подбора начальной плотности мощности на основе колориметрического анализа степени пигментации глазного дна, способ определения дифференцированных показаний к выбору режима термопатии ретинобластомы; предложены варианты лечения ретинобластомы, в том числе разработаны подходы для лечения опухолей преэквиаториальной локализации, (способ проведения транспупиллярной термопатии со склерокомпрессией, способ транссклеральной термопатии и устройство для фиксации лазерного наконечника на поверхности склеры для лечения ретинобластомы периферической локализации), предложены варианты лечения опухолевых очагов центральной локализации, включая пигмент-индуцирующую термопатию резистентных очагов в функционально-значимых зонах глазного дна; разработаны оптимальные сроки проведения повторных сеансов термопатии.

3. Оптимизированная технология термопатии интраокулярной ретинобластомы позволила достичь полного локального контроля в 93% случаев, в то время как продолженный рост и/или рецидив опухоли регистрировались в 7% случаев с низким процентом осложнений (2%) и высоким показателем органосохраняющей эффективности (95%).

4. Сравнительный анализ термопатии ретинобластомы по стандартной и оптимизированной технологии показал, что в группе пациентов,

пролеченных по оптимизированной технологии, отмечался достоверно более высокий уровень локального контроля, составивший 88% при достоверно меньшей частоте осложнений (1,5%) и более высоком уровне сохраненных глаз (95%) по сравнению со стандартной технологией лазерной термотерапии, при которой эти показатели составили 73, 14,5 и 85% соответственно.

5. Сравнительный анализ оптимизированной технологии термотерапии ретинобластомы и криодеструкции в лечении опухолей периферической локализации продемонстрировал, что лазерная термотерапия обладает достоверно более высоким уровнем локального контроля по сравнению с криодеструкцией (88 и 75% соответственно), меньшим процентом осложнений (1,5 и 15%) при сопоставимом уровне сохранности глаз (97 и 90%), что свидетельствует о том, что лазерная термотерапия может эффективно и безопасно использоваться для лечения малых опухолевых очагов (высотой менее 2 мм) периферической локализации.

6. Ведущими факторами эффективности оптимизированной технологии термотерапии интраокулярной ретинобластомы по данным проведенного многофакторного анализа с высокой степенью достоверности стали исходная высота опухолевого очага $\leq 0,8$ мм, протяженность опухолевого очага $\leq 1,5$ мм, преэквадриальная и постэквадриальная локализация опухоли вне центральных отделов глазного дна, высокая и умеренная степень пигментации глазного дна и количество сеансов термотерапии ≤ 2 . Методом ROC-анализа было показано, что лазерная термотерапия обладает наибольшей эффективностью в лечении опухолевых очагов, имеющих три и более фактора эффективности, что необходимо учитывать при применении термотерапии и выборе метода локального лечения ретинобластомы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Подбор начальной плотности мощности лазерного излучения при ТТ ретинобластомы следует проводить по предложенному способу с учетом степени пигментации глазного дна, при этом, целесообразно проводить ее объективную оценку с помощью компьютерного колориметрического анализа.

2. В случае выявления таких офтальмоскопических признаков, как гетерогенная пигментация окружающих опухоль тканей, кальцифицированный характер опухоли и неоднородную ее проминенцию, лазерную ТТ следует выполнять в аппликационном режиме с тщательным подбором плотности мощности, во всех остальных случаях целесообразнее использовать сканирующий режим.

3. При выявлении опухолевых очагов «кавитарной» ретинобластомы, а также отсутствии дальнейшей регрессии опухоли при проведении химиотерапии и/или брахитерапии, возможно применение поэтапной пигмент-индуцирующей термотерапии с интервалами в 3-4 недели с постепенной консолидацией опухоли.

4. Для лечения опухолей преэквиаториальной локализации рекомендуется использовать способ ТТТ со склерокомпрессией для минимизации риска повреждения радужки и экватора хрусталика, при этом рекомендуется при воздействии лазером в непосредственной близости к зрачковому краю радужки уменьшить экспозицию лазерного излучения при работе с большим диаметром пятна.

5. При отсутствии возможности провести ТТТ со склерокомпрессией, а также при наличии помутнений оптических сред, осложнений после ранее проведенного лечения, препятствующих достижению адекватного медикаментозного мидриаза и визуализации опухоли на средней и крайней периферии, целесообразно использование предложенного способа ТСТТ и разработанного устройства для уменьшения скольжения лазерного

наконечника по поверхности склеры.

6. При решении вопроса о проведении ТТ и выборе метода локального лечения следует учитывать не только размеры и локализацию опухоли, но и количество факторов эффективности ТТ. При выявлении менее трех факторов, а также при неэффективности ТТ после одного сеанса целесообразно использовать другие локальные методы, согласно предложенному алгоритму, за исключением лечения очагов «кавитарной» ретинобластомы, добиться регрессии которых возможно с помощью пигмент-индуцирующей термотерапии.

7. При лечении малых опухолевых очагов высотой менее 2 мм и выборе между ТТ и КД, целесообразнее применять лазерную термотерапию при наличии трех и более факторов эффективности, учитывая ее более высокую эффективность и меньшую частоту осложнений при сопоставимых характеристиках опухоли.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

IMRT – лучевая терапия с модулированной интенсивностью

БТ – брахитерапия

ДЗН – диск зрительного нерва

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ИВХТ – интравитреальная химиотерапия

КД – криодеструкция

МКОЗ – максимально скорректированная острота зрения

РБ – ретинобластома

СИАХТ – селективная интраартериальная химиотерапия

СТРХ – стереотаксическая радиохирurgia

СХТ – системная химиотерапия

ТСТТ – транссклеральная термотерапия

ТТ – термотерапия

ТТТ – транспупиллярная термотерапия

УБМ – ультразвуковая биомикроскопия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФЭ – факторы эффективности

ХТ – химиотерапия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабенко, О.В. Молекулярная патология при ретинобластоме / О.В. Бабенко, В.В. Землякова, М.В. Немцова [и др.]. // Молекулярная медицина. – 2003. – № 2. – С. 48.
2. Балашевич, Л.И. Диод-лазерная транспупиллярная термотерапия в клинической офтальмологии (обзор литературы) / Л.И. Балашевич, М.В. Гацу // Офтальмохирургия и терапия. – 2004. – Т. 4. – № 4. – С. 29-34.
3. Белова, В.П. Конформная лучевая терапия в детской онкологии / В.П. Белова, И.В. Глеков, В.А. Григоренко [и др.]. // Онкопедиатрия. – 2015. – Т. 2. – № 1. – С. 54-60.
4. Боброва, Н.Ф. Интравитреальная химиотерапия ретинобластомы (пятилетний опыт) / Н.Ф. Боброва, Т.А. Сорочинская // Офтальмологический журнал. – 2015. – № 3. – С. 59-68.
5. Бойко, Э.В. Экспериментальное обоснование возможности транссклеральной лазерной термотерапии внутриглазных новообразований (Сообщение первое) / Э.В. Бойко, М.М. Шишкин, А.В. Ян [и др.]. // Офтальмохирургия. – 2005. – Т. 4. – С. 38-42.
6. Бойко, Э.В. Экспериментальное обоснование возможности транссклеральной лазерной термотерапии внутриглазных новообразований (Сообщение второе) / Э.В. Бойко, М.М. Шишкин, А.В. Ян [и др.]. // Офтальмохирургия. – 2006. – № 4. – С. 42-45.
7. Бровкина, А.Ф. Оптимизация показаний к транспупиллярной термотерапии меланом хориоидеи / А.Ф. Бровкина, З.Л. Борисова // Вестник офтальмологии. – 2010. – Т. 126. – № 4. – С. 48-52.
8. Бровкина, А.Ф. Современная концепция лечения ретинобластомы / А.Ф. Бровкина // Вестник офтальмологии. – 2005. – № 2. – С. 48-51.
9. Булгакова, Е.С. Лечение малых меланом хориоидеи методом транспупиллярной диод-лазерной термотерапии: автореф. дис. канд. мед. наук / Булгакова Евгения Сергеевна. – Москва, 2005. – 24 с.

10. Голанов, А.В. Опыт применения установки «Гамма-нож» для радиохирургического лечения интракраниальных объемных образований / А.В. Голанов, В.Н. Корниенко, С.Р. Ильялов [и др.]. // Медицинский алфавит. – 2011. – Т. 1. – № 7. – С. 28-32.

11. Горовцова, О.В. Современные возможности органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой / О.В. Горовцова, Т.Л. Ушакова, В.Г. Поляков // Онкопедиатрия. – 2018. – Т. 5. – № 3. – С. 175-187.

12. Долгушин, Б.И. Роль селективной интраартериальной и интравитреальной химиотерапии в органосохраняющем лечении детей с ретинобластомой / Б.И. Долгушин, Т.Л. Ушакова, И.В. Погребняков [и др.]. // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – № 1. – С. 7-24.

13. Казубская, Т.П. Изучение пенетрантности и фенотипа ретинобластомы / Т.П. Казубская, В.М. Козлова, Е.А. Алексеева [и др.]. // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64. – № 2. – С. 234-241.

14. Качанов, Д.Ю. Медико-частотные характеристики злокачественных новообразований у детей первого года жизни в Московской области (популяционное исследование) / Д.Ю. Качанов, Н.В. Крючко, Р.Т. Абдуллаев [и др.]. // Онкогематология. – 2010. – № 2. – С. 55-62.

15. Козлова, В.М. Ретинобластома: диагностика и генетическое консультирование / В.М. Козлова, Т.П. Казубская, И.Н. Соколова [и др.]. // Онкопедиатрия. – 2015. – № 1. – С. 30-38.

16. Линник, Л.Ф. Трехлетний опыт использования транспупиллярной диодлазерной термотерапии как самостоятельного метода лечения увеальных меланом / Л.Ф. Линник, Д.А. Магарамов, А.А. Яровой [и др.]. // Офтальмохирургия. – 2003. – № 4. – С. 17-24.

17. Логинов, Р.А. Сравнительный анализ лечения ограниченной гемангиомы хориоидеи брахитерапией и лазерной транспупиллярной термотерапией / Р.А. Логинов, Д.А. Магарамов, А.В. Дога [и др.]. // Современные технологии в офтальмологии. – 2018. – № 4. – С. 181-183.

18. Мартынов, Л.А. Жизнеугрожающие осложнения при селективной

интраартериальной химиотерапии у детей с ретинобластомой: ретроспективное когортное исследование / Л.А. Мартынов, Н.В. Матинян, Е.И. Белоусова [и др.]. // Онкопедиатрия. – 2019. – Т. 6. – № 1. – С. 25-33.

19. Панова, И.Е. Транспупиллярная термотерапия в органосохранном лечении увеальной меланомы / И.Е. Панова, Н.В. Бухтиярова, И.Н. Ефименко // Офтальмохирургия и терапия. – 2004. – Т. 4. – № 3. – С. 33-37.

20. Поляков, В.Г. Клинические рекомендации: Интраокулярная ретинобластома / В.Г. Поляков. – М., 2020. – 58 с. – URL: <http://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/71.pdf>

21. Саакян, С.В. Макулопатия и хориоретинопатия у детей с ретинобластомой на фоне химиотерапии: клиничко-морфометрические исследования / С.В. Саакян, Е.Б. Мякошина, В.Г. Поляков [и др.]. // Российская педиатрическая офтальмология. – 2018. – Т. 13. – № 4. – С. 167-175.

22. Саакян, С.В. Начальная ретинобластома: ранняя диагностика и комбинированное органосохраняющее лечение / С.В. Саакян, Р.А. Тацков, Е.Б. Мякошина // Вестник офтальмологии. – 2012. – Т. 128. – № 2. – С. 55-60.

23. Саакян, С.В. Роль интравитреальной химиотерапии с мелфаланом в комбинированном лечении ретинобластомы с эндофитным характером роста / С.В. Саакян, М.П. Харлампида, О.А. Иванова [и др.]. // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – Т. 15. – № 33. – С. 8-12.

24. Саакян, С.В. Суперселективная интраартериальная химиотерапия в лечении резистентных и далекозашедших форм ретинобластомы: возможные осложнения и меры их профилактики / С.В. Саакян, А.А. Жаруа, Е.Б. Мякошина [и др.]. // Российская педиатрическая офтальмология. – 2013. – № 1. – С. 31-34.

25. Саакян, С.В. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика, мониторинг и лечение детей с ретинобластомой» / С.В. Саакян, Л.А. Катаргина, В.В. Вальский [и др.]. // Российская педиатрическая офтальмология. – 2015. – Т. 4. – С. 43-48.

26. Саакян, С.В. Эффективность брахитерапии в комплексном

лечении ретинобластомы / С.В. Саакян, В.В. Вальский // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46. – № 2. – С. 132-136.

27. Саакян, С.В. Эффективность транспупиллярной термотерапии в комбинированном лечении малых кальцифицированных ретинобластом / С.В. Саакян, Р.А. Тацков, Е.Б. Мякошина [и др.]. // Российский офтальмологический журнал. – 2017. – Т. 10. – № 3. – С. 71-77.

28. Сдобникова, С.В. Комбинированная трансклеральная и транспупиллярная термотерапия при больших вазопродлиферативных опухолях сетчатки / С.В. Сдобникова, В.К. Сургуч, Н.А. Троицкая // Вестник офтальмологии. – 2014. – Т. 130. – № 1. – С. 85-90.

29. Ушакова, Т.Л. Анализ ошибок диагностики ретинобластомы / Т.Л. Ушакова, И.И. Горовцова, О.В. Матвеева [и др.]. // Российский офтальмологический журнал. – 2011. – Т. 4. – № 3. – С. 69-72.

30. Ушакова, Т.Л. Новая эра органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой в России: мультицентровое когортное исследование / Т.Л. Ушакова, И.А. Трофимов, О.В. Горовцова [и др.]. // Онкопедиатрия. – 2018. – Т. 5. – № 1. – С. 51-69.

31. Ушакова, Т.Л. Морфологические факторы прогноза у детей с односторонней ретинобластомой после инициальной энуклеации / Т.Л. Ушакова, А.И. Павловская, В.Г. Поляков // Онкохирургия. – 2011. – Т. 3. – № 4. – С. 4-8.

32. Ушакова, Т.Л. Современные подходы к лечению ретинобластомы / Т.Л. Ушакова // Вестник РОНЦ им. НН Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22. – № 2. – С. 71-77.

33. Янченко, Т.В. Эпидемиологические аспекты ретинобластомы / Т.В. Янченко, Е.В. Громакина // Медицина в Кузбассе. – 2015. – № 2. – С. 4-9.

34. Яровой, А.А. Интравитреальная химиотерапия с одномоментным локальным лечением у детей с рецидивирующей и резистентной ретинобластомой / А.А. Яровой, Т.Л. Ушакова, В.Г. Поляков [и др.]. // Онкопедиатрия. – 2015. – Т. 2. – № 3. – С. 372-373.

35. Яровой, А.А. Органосохраняющее и функционально-сберегающее лечение меланомы хориоидеи на основе брахитерапии с рутением-106 и лазерной транспупиллярной термотерапии: автореф. дис. д-ра. мед. наук. / Яровой Андрей Александрович. – Москва, 2010. – 49 с.
36. Яровой, А.А. Результаты локального лечения ретинобластомы при недостаточной эффективности полихимиотерапии / А.А. Яровой, Т.Л. Ушакова, В.Г. Поляков [и др.]. // Офтальмохирургия. – 2014. – № 1. – С. 79-84.
37. Яровой, А.А. Роль локальных методов в системе органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы / А.А. Яровой, О.С. Кривовяз, О.В. Горовцова [и др.]. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2015. – Т. 26. – № 2. – С. 15-22.
38. Яровой, А.А. Стереотаксическая радиохирургия «Гамма-нож» при интраокулярной ретинобластоме: результаты пяти лет применения / А.А. Яровой, А.В. Голанов, Т.Л. Ушакова [и др.]. // Офтальмохирургия. – 2021. – № 1. – С. 46-56.
39. Яровой, А.А. Термометрия *in vivo* при лазерной транспупиллярной термотерапии меланомы хориоидеи / А.А. Яровой, Д.А. Магарамов, Е.С. Булгакова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 1. – С. 125-128.
40. Яровой, А.А. Эффективность брахитерапии при ретинобластоме / А.А. Яровой, Е.С. Булгакова, О.С. Кривовяз [и др.]. // Офтальмохирургия. – 2016. – № 1. – С. 52-58.
41. Abouzeid, H. 106Ruthenium brachytherapy for retinoblastoma / H. Abouzeid, R. Moeckli, M.C. Gaillard [et al.]. // Int J Radiation Oncology*Biolog*Physics. – 2008. – Vol. 71. – № 3. – P. 821-828.
42. Abramson, D. H. Update on retinoblastoma / D.H. Abramson, A.C. Scheffler // Retina. – 2004. – Vol. 24. – № 6. – P. 828-848.
43. Abramson, D.H. A phase I/II study of direct intraarterial (Ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma / D.H. Abramson, I.J. Dunkel, S.E. Brodie [et al.]. // Ophthalmology. – 2008. – Vol. 115. –

№ 8. – P. 1398-1404.

44. Abramson, D.H. Cryotherapy for retinoblastoma / D.H. Abramson, R.M. Ellsworth, G.W. Rozakis // *Arch Ophthalmol.* – 1982. – Vol. 100. – № 8. – P. 1253-1256.

45. Abramson, D.H. Intra-arterial chemotherapy (ophthalmic artery chemosurgery) for group D retinoblastoma / D.H. Abramson, A.B. Daniels, B.P. Marr [et al.]. // *PloS One.* – 2016. – Vol. 11. – № 1. – P. e0146582.

46. Abramson, D.H. Intravitreal chemotherapy in retinoblastoma: expanded use beyond intravitreal seeds / D.H. Abramson, X. Ji, J.H. Francis [et al.]. // *Br J Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 103. – № 4. – P. 488-493.

47. Abramson, D.H. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma / D.H. Abramson, C.M. Frank // *Ophthalmology.* – 1998. – Vol. 105. – № 4. – P. 573-580.

48. Abramson, D.H. Transpupillary thermotherapy as initial treatment for small intraocular retinoblastoma / D.H. Abramson, A. C. Scheffler // *Ophthalmology.* – 2004. – Vol. 111. – № 5. – P. 984-991.

49. Abramson, D.H. Treatment of retinoblastoma with the transscleral diode laser / D.H. Abramson, C.A. Servodidio, M. Nissen [et al.]. // *Am J Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 126. – № 5. – P. 733-735.

50. Albert, D.M. Historic review of retinoblastoma / D.M. Albert // *Ophthalmology.* – 1987. – Vol. 94. – № 6. – P. 654-662.

51. Anagnoste, S.R. Rhegmatogenous retinal detachment in retinoblastoma patients undergoing chemoreduction and cryotherapy / S.R. Anagnoste, I.U. Scott, T.G. Murray [et al.]. // *Am J Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 129. – № 6. – P. 817-819.

52. Atalar, B. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) in bilateral retinoblastoma / B. Atalar, E. Ozyar, K. Gunduz [et al.]. // *Radiology and Oncology.* – 2010. – Vol. 44. – № 3. – P. 194.

53. Bagshaw, M.A. Supervoltage linear accelerator radiation therapy / M.A. Bagshaw, H.S. Kaplan // *Radiology.* – 1966. – Vol. 86. – № 2. – P. 242-246.

54. Baumal, C.R. Surgical repair of rhegmatogenous retinal detachment

after treatment for retinoblastoma / C.R. Bauman, C.L. Shields, J.A. Shields [et al.]. // *Ophthalmology*. – 1998. – Vol. 105. – № 11. – P. 2134-2139.

55. Berry, J.L. Factors predictive of long-term visual outcomes of Group D eyes treated with chemoreduction and low-dose IMRT salvage: the Children's Hospital Los Angeles experience / J.L. Berry, R. Jubran, K. Wong [et al.]. // *Br J Ophthalmol*. – 2014. – Vol. 98. – № 8. – P. 1061-1065.

56. Berry, J.L. Long-term outcomes of Group D eyes in bilateral retinoblastoma patients treated with chemoreduction and low - dose IMRT salvage / J.L. Berry, R. Jubran, J.W. Kim [et al.]. // *Pediatric Blood & Cancer*. – 2013. – Vol. 60. – № 4. – P. 688-693.

57. Biewald, E. Feasibility of proton beam therapy as a rescue therapy in heavily pre-treated retinoblastoma eyes / E. Biewald, T. Kiefer, D. Geismar [et al.]. // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13. – № 8. – P. 1862.

58. Blach, L.E. External beam radiation therapy and retinoblastoma: long-term results in the comparison of two techniques / L.E. Blach, B. McCormick, D.H. Abramson // *Int J Radiation Oncology* Biology* Physics*. – 1996. – Vol. 35. – № 1. – P. 45-51

59. Bollemeijer, J.G. Effects of microwave-induced hyperthermia on the anterior segment of healthy rabbit eyes / J.G. Bollemeijer, J.J. Lagendijk, J.A. Van Best [et al.]. // *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. – 1989. – Vol. 227. – P. 271-276.

60. Bortfeld, T. IMRT: a review and preview / T. Bortfeld // *Physics in Medicine & Biology*. – 2006. – Vol. 51. – № 13. – P. R363.

61. Brinkert, A.W. Distribution of tumors in the retina in hereditary retinoblastoma patients / A.W. Brinkert, A.C. Moll, M.J. Jager [et al.]. // *Ophthalmic Genetics*. – 1998. – Vol. 19. – № 2. – P. 63-67.

62. Broaddus, E. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975–2004. / E. Broaddus, A. Topham, A.D. Singh // *Br J Ophthalmol*. – 2009. – Vol. 93. – № 1. – P. 21-23.

63. Chantada, G. L. Experience with chemoreduction and focal therapy for intraocular retinoblastoma in a developing country / G.L. Chantada, A.C. Fandiño, E.C. Raslawski [et al.]. // *Pediatric Blood & Cancer*. – 2005. – Vol. 44. – № 5. – P. 455-460.
64. Chao, A.N. Diffuse chorioretinal atrophy after a single standard low-dose intravitreal melphalan injection in a child with retinoblastoma: a case report / A.N. Chao, L.Y. Kao, L. Liu [et al.]. // *BMC Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 16. – № 1. – P. 27.
65. Chawla, B. Conservative treatment modalities in retinoblastoma / B. Chawla, A. Jain, R. Azad // *Ind J Ophthalmol*. – 2013. – Vol. 61. – № 9. – P. 479.
66. Chen, M. Outcome of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma and its influencing factors: a retrospective study / M. Chen, H. Jiang H., J. Zhang [et al.]. // *Acta Ophthalmologica*. – 2017. – Vol. 95. – № 6. – P. 613-618.
67. Dalvin, L.A. Primary intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in the intravitreal chemotherapy era: five years of experience / L.A. Dalvin, M. Kumari, V.A. Essuman [et al.]. // *Ocular Oncology Pathology*. – 2019. – Vol. 5. – № 2. – P. 139-146.
68. Demirci, H. Histopathologic findings in eyes with retinoblastoma treated only with chemoreduction / H. Demirci // *Arch Ophthalmol*. – 2003. – Vol. 121. – № 8. – P. 1125.
69. Desjardins, L. Functional results after treatment of retinoblastoma / L. Desjardins, M.C. Chefchaoui, L. Lumbroso [et al.]. // *J Am Association Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. – 2002. – Vol. 6. – № 2. – P. 108-111.
70. Dimaras, H. Loss of RB1 induces non-proliferative retinoma: increasing genomic instability correlates with progression to retinoblastoma / H. Dimaras, V. Khetan V., W. Halliday [et al.]. // *Human Molecular Genetics*. – 2008. – Vol. 17. – №. 10. – P. 1363-1372.
71. Dunphy, E.B. The story of retinoblastoma / E.B. Dunphy // *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngology. American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology*. – 1964. – Vol. 68. – P. 249-264.

72. Eldebawy, E. Stereotactic radiotherapy as an alternative to plaque brachytherapy in retinoblastoma / E. Eldebawy, H. Patrocinio, M. Evans [et al.]. // *Pediatric Blood & Cancer*. – 2010. – Vol. 55. – № 6. – P. 1210-1212.
73. Fabian, I.D. Global retinoblastoma presentation and analysis by national income level/ I.D. Fabian, E. Abdallah, S.U. Abdullahi [et al.]. // *JAMA Oncology*. – 2020. – Vol. 6. – № 5. – P. 685.
74. Fabian, I.D. The management of retinoblastoma / I.D. Fabian, Z. Onadim, E. Karaa [et al.]. // *Oncogene*. – 2018. – Vol. 37. – № 12. – P. 1551-1560.
75. Fernandes, A.G. Retinoblastoma in the United States: A 40-year incidence and survival analysis / A.G. Fernandes, B.D. Pollock B.D., F.A. Rabito // *J. Pediatric Ophthalmology & Strabismus*. – 2018. – Vol. 55. – № 3. – P. 182-188.
76. Finger, P.T. Microwave plaque thermoradiotherapy for choroidal melanoma / P.T. Finger // *Br J Ophthalmol*. – 1992. – Vol. 76. – № 6. – P. 358-364.
77. Finger, P.T. Microwave thermoradiotherapy for uveal melanoma: results of a 10-year study / P.T. Finger // *Ophthalmology*. – 1997. – Vol. 104. – № 11. – P. 1794-1803.
78. Force, T. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma / T. Force, E.R. Simpson E.R., B. Gallie [et al.]. // *Brachytherapy*. – 2014. – Vol. 13. – № 1. – P. 1-14.
79. Francis, J.H. Anterior ocular toxicity of intravitreal melphalan for retinoblastoma / J.H. Francis, B.P. Marr, S.E. Brodie [et al.]. // *JAMA Ophthalmology*. – 2015. – Vol. 133. – № 12. – P. 1459.
80. Francis, J.H. Indocyanine green enhanced transpupillary thermotherapy in combination with ophthalmic artery chemosurgery for retinoblastoma / J.H. Francis, D.H. Abramson, S.E. Brodie [et al.]. // *Br J Ophthalmol*. – 2013. – Vol. 97. – № 2. – P. 164-168.
81. Francis, J.H. Ten-year experience with ophthalmic artery chemosurgery: Ocular and recurrence-free survival / J.H. Francis, A.M. Levin, E.C. Zabor [et al.]. // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13. – № 5. – P. 1-17.

82. Gage, A.A. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery / A.A. Gage, J. Baust // *Cryobiology*. – 1998. – Vol. 37. – № 3. – P. 171-186.
83. Gallie, B.L. Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy / B.L. Gallie // *Arch Ophthalmol*. – 1996. – Vol. 114. – № 11. – P. 1321.
84. Ghassemi, F. Combined intravitreal Melphalan and Topotecan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma / F. Ghassemi, C.L. Shields, H. Ghadimi [et al.]. // *JAMA Ophthalmology*. – 2014. – Vol. 132. – № 8. – P. 936.
85. Hahn, G.M. Principles of hyperthermia / G.M. Hahn, D.S. Kapp, R.W. Carlson // *Cancer Medicine, Third Edition*, J.F. Holland, ed. – Philadelphia: Lea and Fibiger, 1993. – P. 566-576.
86. Hamel, P. Focal therapy in the management of retinoblastoma: when to start and when to stop / P. Hamel, E. Heon E., B.L. Gallie [et al.]. // *J Am Association Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. – 2000. – Vol. 4. – № 6. – P. 334-337.
87. Hasanreisoglu, M. Indocyanine green-enhanced transpupillary thermotherapy for retinoblastoma: Analysis of 42 tumors / M. Hasanreisoglu, J. Saktanasate, R. Schwendeman [et al.]. // *J Pediatric Ophthalmology & Strabismus*. – 2015. – Vol. 52. – № 6. – P. 348-354.
88. Inomata, M. Chemosensitivity profiles of primary and cultured human retinoblastoma cells in a human tumor clonogenic assay / M. Inomata, A. Kaneko // *Jpn J Cancer Research: Gann*. – 1987. – Vol. 78. – № 8. – P. 858-868.
89. Jairam, V. Historical trends in the use of radiation therapy for pediatric cancers: 1973-2008 / V. Jairam, K.B. Roberts, J.B. Yu // *Int J Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. – 2013. – Vol. 85. – № 3. – P. 151-155.
90. Journée-de Korver, J. G. Xenon arch photocoagulator used for transpupillary hyperthermia / J.G. Journée-de Korver, J.A. Oosterhuis, J.A. Van Best [et al.]. // *Documenta Ophthalmologica*. – 1991. – Vol. 78. – P. 183-187.
91. Journée-de Korver, J.G. Infrared thermotherapy: from laboratory to clinic / J.G. Journée-de Korver, E. Midena, A.D. Singh // *Ophthalmology Clinics*

North America. – 2005. – Vol. 18. – № 1. – P. 99-ix.

92. Journee-de Korver, J.G. Transpupillary thermotherapy (TTT) by infrared irradiation of choroidal melanoma / J.G. Journee-de Korver, J.A. Oosterhuis, H.M. Kakebeeke-Kemme [et al.]. // Documenta ophthalmologica. – 1992. – Vol. 82. – P. 185-191.

93. Kaliki, S. Retinoblastoma: Achieving new standards with methods of chemotherapy / S. Kaliki, C. Shields // Ind J Ophthalmol. – 2015. – Vol. 63. – № 2. – P. 103.

94. Kaneko, A. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. / A. Kaneko, S. Suzuki // Jpn J Clinical Oncology. – 2003. – Vol. 33. – № 12. – P. 601-607.

95. Kim, J.Y. Treatment of retinoblastoma: The role of external beam radiotherapy / J.Y. Kim, Y. Park // Yonsei Medical Journal. – 2015. – Vol. 56. – № 6. – P. 1478-1491.

96. Kingston, J.E. Results of combined chemotherapy and radiotherapy for advanced intraocular retinoblastoma / J.E. Kingston // Arch Ophthalmol. – 1996. – Vol. 114. – № 11. – P. 1339-1343.

97. Kiratli, H. Comparison of intravitreal melphalan with and without topotecan in the management of vitreous disease in retinoblastoma / H. Kiratli, I. Koç, E. Öztürk [et al.]. // Jpn J Ophthalmol. – 2020. – Vol. 64. – № 4. – P. 351-358.

98. Kleinerman, R. A. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: An extended follow-up / R.A. Kleinerman, M.A. Tucker, R.E. Tarone [et al.]. // J Clinical Oncology. – 2005. – Vol. 23. – № 10. – P. 2272-2279.

99. Knudson, A.G. Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma / A.G. Knudson Jr. // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1971. – Vol. 68. – № 4. – P. 820-823.

100. Krenqli, M. Proton radiation therapy for retinoblastoma: comparison of various intraocular tumor locations and beam arrangements / M. Krenqli, E.B. Hug, J.A. Adams [et al.]. // Int J Radiation Oncology Biology Physics. – 2005. – Vol. 61.

– № 2. – P. 583-593.

101. Lagendijk, J.J. A microwave heating technique for the hyperthermic treatment of tumours in the eye, especially retinoblastoma / J.J. Lagendijk // *Physics in Medicine and Biology*. – 1982. – Vol. 27. – № 11. – P. 1313-1324.

102. Leclerc, R. An overview of retinoblastoma and enucleation in pediatric patients / R. Leclerc, J. Olin // *AORN Journal*. – 2020. – Vol. 111. – № 1. – P. 69-79.

103. Lee, T.C. Chorioretinal scar growth after 810-nanometer laser treatment for retinoblastoma / T.C. Lee, S.W. Lee, M.J. Dinkin [et al.]. // *Ophthalmology*. – 2004. – Vol. 111. – № 5. – P. 992-996.

104. Levy, C. Role of chemotherapy alone or in combination with hyperthermia in the primary treatment of intraocular retinoblastoma: preliminary results / C. Levy, F. Doz, E. Quintana [et al.]. // *Br J Ophthalmol*. – 1998. – Vol. 82. – № 10. – P. 1154-1158.

105. Lincoff, H. The cryosurgical treatment of intraocular tumors / H. Lincoff, J. McLean, R. Long // *Am J Ophthalmol*. – 1967. – Vol. 63. – № 3. – P. 389-399.

106. Lumbroso, L. Chemothermotherapy in the management of retinoblastoma / L. Lumbroso, F. Doz, M. Urbieta [et al.]. // *Ophthalmology*. – 2002. – Vol. 109. – № 6. – P. 1130-1136.

107. Lumbroso, L. Diode laser thermotherapy and chemothermotherapy in the treatment of retinoblastoma. / L. Lumbroso, F. Doz, C. Levy [et al.] // *J Francais d'Ophthalmologie*. – 2003. – Vol. 26. – № 2. – P. 154-159.

108. Mainster, M.A. Wavelength selection in macular photocoagulation: tissue optics, thermal effects, and laser systems / M.A. Mainster // *Ophthalmology*. – 1986. – Vol. 93. – № 7. – P. 952-958.

109. Manjandavida, F. Intra-arterial chemotherapy in retinoblastoma – A paradigm change / F. Manjandavida, C. Stathopoulos, J. Zhang [et al.]. // *Ind J Ophthalmol*. – 2019. – Vol. 67. – № 6. – P. 740.

110. Mashayekhi, A. Cavitory changes in retinoblastoma: relationship to

chemoresistance / A. Mashayekhi, C.L. Shields, R.C. Eagle Jr. [et al.]. // *Ophthalmology*. – 2005. – Vol. 112. – № 6. – P. 1145-1150.

111. Mashayekhi, A. Primary transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in 391 cases / A. Mashayekhi, C.L. Shields, P. Rishi [et al.]. // *Ophthalmology*. – 2015. – Vol. 122. – № 3. – P. 600-609.

112. Meyer-Schwickerath, G. Photocoagulation of choroidal melanomas / G. Meyer-Schwickerath // *Documenta Ophthalmologica*. – 1980. – Vol. 50. – № 1. – P. 57-61.

113. Meyer-Schwickerath, G. Photocoagulation of choroidal melanomas. Thirty years experience / G. Meyer-Schwickerath, N. Bornfeld // *Intraocular tumours*. – New York: Springer, 1983. – P. 269-276.

114. Molteno, A.C. Efficacy of cryotherapy in retinoblastoma / A.C. Molteno // *South African Medical Journal*. – 1976. – Vol. 50. – № 28. – P. 1089-1092.

115. Moore, R.F. Retinal gliomata treated by radon seeds / R.F. Moore, H.B. Stallard, J.G. Milner [et al.]. // *Br J Ophthalmol*. – 1931. – Vol. 15. – № 12. – P. 673-696.

116. Mouw, K.W. Proton radiation therapy for the treatment of retinoblastoma / K.W. Mouw, R.V. Sethi, B.Y. Yeap [et al.]. // *Intl J Radiation Oncology Biology Physics*. – 2014. – Vol. 90. – № 4. – P. 863-869.

117. Munier, F.L. Classification and management of seeds in retinoblastoma Ellsworth lecture Ghent August 24th 2013 / F.L. Munier // *Ophthalmic Genetics*. – 2014. – Vol. 35. – № 4. – P. 193-207.

118. Munier, F.L. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications / F.L. Munier, M.-C. Gaillard, A. Balmer [et al.]. // *Br J Ophthalmol*. – 2012. – Vol. 96. – № 8. – P. 1078-1083.

119. Murakami, N. 106Ruthenium plaque therapy (RPT) for retinoblastoma / N. Murakami, S. Suzuki, Y. Ito [et al.]. // *Int J Radiation Oncology* Biology* Physics*. – 2012. – Vol. 84. – № 1. – P. 59-65.

120. Murphree, A.L. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma / A.L. Murphree // *Arch Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 114. – № 11. – P. 1348-1356.
121. Nag, S. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of uveal melanomas / S. Nag, J.M. Quivey, J.D. Earle [et al.]. // *Intl J Radiation Oncology Biology Physics.* – 2003. – Vol. 56. – № 2. – P. 544-555.
122. Nauts, H.C. The treatment of malignant tumors by bacterial toxins as developed by the late William B. Coley, MD, reviewed in the light of modern research / H.C. Nauts, W.E. Swift, B.L. Coley // *Cancer Research.* – 1946. – Vol. 6. – № 4. – P. 205-216.
123. Ong, S.J. Selective ophthalmic arterial injection of melphalan for intraocular retinoblastoma: a 4-year review / S.J. Ong, A.N. Chao, H.F. Wong [et al.]. // *Jpn J Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 59. – P. 109-117.
124. Rao, R. Intravitreal topotecan in the management of refractory and recurrent vitreous seeds in retinoblastoma / R. Rao, S.G. Honavar, V. Sharma [et al.]. // *Br J Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 102. – № 4. – P. 490-495.
125. Rao, R. Retinoblastoma / R. Rao, S.G. Honavar // *Ind J Pediatrics.* – 2017. – Vol. 84. – P. 937-944.
126. Reese, A.B. The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy / A.B. Reese, R.M. Ellsworth // *Trans Am Acad Ophthalmology and Otolaryngology. American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology.* – Vol. 67. – P. 164-172.
127. Rem, A.I. Transscleral laser thermotherapy of hamster Greene melanoma: inducing tumour necrosis without scleral damage / A.I. Rem, J.A. Oosterhuis, J.G. Journée-de Korver [et al.]. // *Melanoma Research.* – 2001. – Vol. 11. – № 5. – P. 503-509.
128. Rem, A.I. Transscleral thermotherapy with laser-induced and conductive heating in hamster Greene melanoma / A.I. Rem, J.A. Oosterhuis, J.E. Keunen [et al.]. // *Melanoma Research.* – 2004. – Vol. 14. – № 5. – P. 409-414.
129. Rem, A.I. Transscleral thermotherapy: short-and long-term effects of

transscleral conductive heating in rabbit eyes / A.I. Rem, J.A. Oosterhuis, J.G. Journée-de Korver [et al.]. // *Arch Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 121. – № 4. – P. 510-516.

130. Ries, L.A. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995 / L.A. Ries, M.A. Smith, J.G. Gurney [et al.]. // National Cancer Institute. – 1999. – № 99.

131. Rishi, P. Cavitory retinoblastoma: clinical observations / P. Rishi, U. Sharma, T. Sharma // *Eye.* – 2020. – Vol. 34. – № 4. – P. 704-710.

132. Rojanaporn, D. Intravenous chemoreduction or intra-arterial chemotherapy for cavitory retinoblastoma: long-term results / D. Rojanaporn, S. Kaliki, C.G. Bianciotto [et al.]. // *Arch Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 130. – № 5. – P. 585-590.

133. Rubin, M.L. Cryopexy treatment for retinoblastoma / M.L. Rubin // *Am J Ophthalmol.* – 1968. – Vol. 66. – № 5. – P. 870-871.

134. Scheffler, A.C. Macular retinoblastoma: evaluation of tumor control, local complications, and visual outcomes for eyes treated with chemotherapy and repetitive foveal laser ablation / A.C. Scheffler, N. Cicciarelli, W. Feuer [et al.]. // *Ophthalmology.* – 2007. – Vol. 114. – № 1. – P. 162-169.

135. Scheffler, A.C. Recent advancements in the management of retinoblastoma and uveal melanoma / A.C. Scheffler, R.S. Kim // *F1000Research.* – 2018. – Vol. 7. – P. 476.

136. Schueler, A.O. Beta-Ray brachytherapy of retinoblastoma: Feasibility of a new small-sized Ruthenium-106 plaque / A.O. Schueler, D. Flühs, G. Anastassiou [et al.]. // *Ophthalmic Res.* – 2006. – Vol. 38. – № 1. – P. 8-12.

137. Schueler, A.O. Thermochemotherapy in hereditary retinoblastoma / A.O. Schueler // *Br J Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 87. – № 1. – P. 90-95.

138. Schueler, A.O. β -Ray brachytherapy with ^{106}Ru plaques for retinoblastoma / A.O. Schueler, D. Flühs, G. Anastassiou [et al.]. // *Intl J Radiation Oncology Biology Physics.* – 2006. – Vol. 65. – № 4. – P. 1212-1221.

139. Seregard, S. Incidence of retinoblastoma from 1958 to 1998 in Northern

Europe: advantages of birth cohort analysis / S. Seregard, G. Lundell, H. Svedberg [et al.]. // *Ophthalmology*. – 2004. – Vol. 111. – № 6. – P. 1228-1232.

140. Shields, C.L. Chemoreduction for retinoblastoma. Analysis of tumor control and risks for recurrence in 457 tumors / C.L. Shields, A. Mashayekhi, J. Cater [et al.]. // *Am J Ophthalmology*. – 2004. – Vol. 138. – № 3. – P. 329- 337.

141. Shields, C.L. Factors predictive of recurrence of retinal tumors, vitreous seeds, and subretinal seeds following chemoreduction for retinoblastoma. / C.L. Shields, S.G. Honavar, J.A. Shields [et al.]. // *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill. : 1960)*. – 2002. – Vol. 120. – № 4. – P. 460-464.

142. Shields, C.L. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 70 eyes / C.L. Shields, F.P. Manjandavida, S.E. Lally [et al.]. // *Ophthalmology*. – 2014. – Vol. 121. – № 7. – P. 1453-1460.

143. Shields, C.L. Intravenous and intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma / C.L. Shields, S. Kaliki, D. Rojanaporn [et al.]. // *Curr Opin Ophthalmol*. – 2012. – Vol. 23. – № 3. – P. 202-209.

144. Shields, C.L. Macular retinoblastoma managed with chemoreduction: analysis of tumor control with or without adjuvant thermotherapy in 68 tumors / C.L. Shields, A. Mashayekhi, J. Cater [et al.]. // *Arch Ophthalmol*. – 2005. – Vol. 123. – № 6. – P. 765-773.

145. Shields, C.L. Plaque radiotherapy in the management of retinoblastoma / C.L. Shields, J.A. Shields, P. De Potter [et al.]. // *Ophthalmology*. – 1993. – Vol. 100. – № 2. – P. 216-224.

146. Shields, C.L. Retinoblastoma management: advances in enucleation, intravenous chemoreduction, and intra-arterial chemotherapy / C.L. Shields, J.A. Shields // *Curr Opin Ophthalmol*. – 2010. – Vol. 21. – № 3. – P. 203-212.

147. Shields, C.L. The International classification of retinoblastoma predicts chemoreduction success / C.L. Shields, A. Mashayekhi, A.K. Au [et al.]. // *Ophthalmology*. – 2006. – Vol. 113. – № 12. – P. 2276-2280.

148. Shields, C.L. Thermotherapy for retinoblastoma / C.L. Shields, M.C.M. Santos, W. Diniz [et al.]. // *Arch Ophthalmol*. – 1999. – Vol. 117. – № 7. – P. 885.

149. Shields, C.L. Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma / C.L. Shields, J.A. Shields // *Curr Opin Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 10. – № 3. – P. 197-203.
150. Shields, C.L. Treatment of retinoblastoma with indirect ophthalmoscope laser photocoagulation / C.L. Shields, J.A. Shields, H. Kiratli [et al.]. // *J Pediatric Ophthalmology & Strabismus.* – 1995. – Vol. 32. – № 5. – P. 317-322.
151. Shields, J.A. Atlas of intraocular tumors / J. A. Shields, C.L. Shields. – Philadelphia: Lippincott, Wolters Kluwer; 2016. – 1585 p.
152. Shields, J.A. Plaque radiotherapy for residual or recurrent retinoblastoma in 91 cases / J.A. Shields, C.L. Shields, P. De Potter [et al.]. // *J Pediatric Ophthalmology & Strabismus.* – 1994. – Vol. 31. – № 4. – P. 242-245.
153. Shields, J.A. The role of cryotherapy in the management of retinoblastoma / J. A. Shields, H. Parsons, C.L. Shields [et al.]. // *Am J Ophthalmol.* – 1989. – Vol. 108. – № 3. – P. 260-264.
154. Shields, J.A. The role of photocoagulation in the management of retinoblastoma / J.A. Shields, C.L. Shields, H. Parsons [et al.]. // *Arch Ophthalmol.* – 1990. – Vol. 108. – № 2. – P. 205-208.
155. Singh, A.D. Lack of response to chemoreduction in presumed well differentiated retinoblastoma / A.D. Singh, C.L. Shields, J.A. Shields // *J Pediatric Ophthalmology & Strabismus.* – 2002. – Vol. 39. – № 2. – P. 107-109.
156. Smith, S.J. Evaluating the risk of extraocular tumour spread following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review / S.J. Smith, B.D. Smith // *Br J Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 97. – № 10. – P. 1231- 1236.
157. Sohajda, Z. Combined local treatment and chemotherapy in the management of bilateral retinoblastomas in Hungary / Z. Sohajda, J. Damjanovich, E. Bardi [et al.]. // *J Pediatric Hematology/Oncology.* – 2006. – Vol. 28. – № 6. – P. 399-401.
158. Soliman, S. Primary laser therapy as monotherapy for discrete retinoblastoma / S. Soliman, Z.X. Feng Z.X., B. Gallie // *Br J Ophthalmol.* – 2022.

– Vol. 106. – № 6. – P. 878-883.

159. Stallard, H.B. Comparative value of radium and deep X Rays in the treatment of retinoblastoma / H.B. Stallard // Br J Ophthalmol. – 1952. – Vol. 36. – № 6. – P. 313-324.

160. Stallard, H.B. Radiotherapy of malignant intra-ocular neoplasms / H.B. Stallard // Br J Ophthalmol. – 1948. – Vol. 32. – № 9. – P. 618-39.

161. Stathopoulos, C. Current indications of secondary enucleation in retinoblastoma management: A position paper on behalf of the European Retinoblastoma Group (EURbG) / C. Stathopoulos, L. Lumbroso-Le Rouic, A.C. Moll // Cancers. – 2021. – Vol. 13. – № 14. – P. 3392.

162. Suzuki, S. Intravitreal injection of melphalan for intraocular retinoblastoma / S. Suzuki, Y. Aihara, M. Fujiwara [et al.]. // Jpn J Ophthalmol. – 2015. – Vol. 59. – № 3. – P. 164-172.

163. Suzuki, S. Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: The long-term prognosis / S. Suzuki, T. Yamane, M. Mohri [et al.]. // Ophthalmology. – 2011. – Vol. 118. – № 10. – P. 2081-2087.

164. Thampi, S. Superselective intra-arterial melphalan therapy for newly diagnosed and refractory retinoblastoma: results from a single institution / S. Thampi, S.W. Hetts, D.L. Cooke [et al.]. // Clin Ophthalmol. – 2013. – P. 981-989.

165. TNM8: The updated TNM classification for retinoblastoma // Community Eye Health. – 2018. – Vol. 31. – № 101. – P. 34.

166. Tolentino, F.I. Cryotherapy of retinoblastoma / F.I. Tolentino, R.T. Tablante // Arch Ophthalmol. – 1972. – Vol. 87. – № 1. – P. 52-55.

167. Vogel, A. Optical properties of human sclera, and their consequences for transscleral laser applications / A. Vogel, C. Dlugos, R. Nuffer [et al.]. // Lasers Surg Med. – 1991. – Vol. 11. – № 4. – P. 331-340.

168. Wu, A. Physics of gamma knife approach on convergent beams in stereotactic radiosurgery / A. Wu, G. Lindner, A.H. Maitz [et al.]. // Int J Radiation Oncology* Biology* Physics. – 1990. – Vol. 18. – № 4. – P. 941-949.

169. Yamane, T. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for

patients with intraocular retinoblastoma / T. Yamane, A. Kaneko, M. Mohri // *Int J Clin Oncology*. – 2004. – Vol. 9. – № 2. – P. 69-73.

170. Yarovoy, A.A. The comparison of ruthenium brachytherapy and simultaneous transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma with brachytherapy alone / A.A. Yarovoy, D.A. Magaramov, E.S. Bulgakova // *Brachytherapy*. – 2012. – Vol. 11. – № 3. – P. 224-229.

171. Yoo, K.H. Chemoreduction followed by local therapy and adjuvant chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma: A pilot study in a Single Center / K.H. Yoo, W.Y. Sohn, K.W. Sung [et al.]. // *J Kor Med Sci*. – 2002. – Vol. 17. – № 6. – P. 817.

172. Yu, C.L. Cause-specific mortality in long-term survivors of retinoblastoma / C.L. Yu, M. A. Tucker, D. H. Abramson // *JNCI J National Cancer Institute*. – 2009. – Vol. 101. – № 8. – P. 581-591.