

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЫРАЖЕННОСТИ НЕКРОЗА ОПУХОЛИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕТИНОБЛАСТОМОЙ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ, КОНСОЛИДИРУЮЩИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ И СУПЕРСЕЛЕКТИВНОЙ ИНТРААРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ



**В. С. Млечко¹, Л. В. Науменко¹, С. А. Красный¹, Т. М. Михалевская², П. Г. Киселев²,
Е. П. Жиляева¹, С. В. Шиманец¹**

¹Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова, аг. Лесной, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, д. Боровляны, Беларусь

Цель. В сравнительном аспекте проанализировать выраженность некроза опухоли у пациентов с ретинобластомой при полихимиотерапии, консолидирующих методах лечения и суперселективной интраартериальной химиотерапии (СИАХТ).

Материал и методы. Проанализированы данные 27 пациентов с диагнозом ретинобластома (МКБ-10 С.69.2). Использованы данные Белорусского канцер-регистра и истории болезни пациентов, которым проводилось обследование и лечение согласно протоколам ORE-ОJEC (1997–2002); CRBL-2003 (2003–2015) – полихимиотерапия; RBL-2016 (2016–2022) – полихимиотерапия, СИАХТ и консолидирующие методы лечения: брахитерапия, лазерная терапия, интравитреальные инъекции мелфалана, энуклеация и патогистологическое исследование. В основной группе (13 пациентов) проводилась полихимиотерапия, консолидирующие методы лечения и СИАХТ; в контрольной группе (14 пациентов) – полихимиотерапия и консолидирующие методы лечения. Выполнялось патогистологическое исследование удаленных глазных яблок. При световой микроскопии оценивались морфологические показатели: выраженность некроза опухоли, наличие инвазии в склеру и/или зрительный нерв. Степень выраженности некроза оценивалась в баллах: 0–30 % опухоли – 1 балл; 31–60 % опухоли – 2 балла; более 60 % – 3 балла.

Результаты. В основной группе с проведенной СИАХТ некроз опухоли 1 степени зарегистрирован у 4 (30,8 %) пациентов, 2-й степени – у 5 (38,4 %), 3-й – у 4 (30,8 %). В контрольной группе некроз 1 степени зарегистрирован у 6 (42,9 %) пациентов, 2-й – у 5 (35,7 %), 3-й – у 3 (21,4 %). В основной группе полный некроз (100 %) опухоли зарегистрирован у 3 (23,1 %) пациентов, в контрольной группе полный некроз не отмечен. В основной группе врастание ретинобластомы в диск зрительного нерва зарегистрировано у 3 (18,7 %) пациентов, в контрольной – в 5 (35,7 %) глазных яблоках.

Выводы. Использование полихимиотерапии, консолидирующих методов лечения и СИАХТ при ретинобластоме у детей позволяет получить высокий процент некроза опухоли (30,8 %), полный некроз опухоли (23,1 %), снизить в 1,9 раза процент врастания опухоли в диск зрительного нерва.

Ключевые слова: ретинобластома, суперселективная интраартериальная химиотерапия, полихимиотерапия, консолидирующий метод лечения, диск зрительного нерва, энуклеация, некроз опухоли

Для цитирования: Сравнительный анализ выраженности некроза опухоли у пациентов с ретинобластомой после проведения полихимиотерапии, консолидирующих методов лечения и суперселективной интраартериальной химиотерапии / В. С. Млечко, Л. В. Науменко, С. А. Красный, Т. М. Михалевская, П. Г. Киселев, Е. П. Жиляева, С. В. Шиманец // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2025. Т. 23, № 2. С. 155-161. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2025-23-2-155-161>

Введение

Ретинобластома относится к опухоли, приводящей к смертельному исходу при развитии метастазов и отсутствии лечения, поэтому основной целью терапии является сохранение жизни, а сохранение органа, зрения и качества жизни стоят на втором месте [1, 2, 3, 4].

Исторически энуклеация была первым успешным терапевтическим подходом к снижению смертности, за которым более 100 лет назад последовали первые попытки спасения глаза с помощью лучевой терапии. За последние два десятилетия консервативное лечение ретинобластомы стало свидетелем впечатляющего ускорения улучшений лечения, кульминацией кото-

рого стали два основных изменения парадигмы в терапевтической стратегии.

Внедрение системной химиотерапии и фокального лечения в конце 1990-х годов позволило постепенно отказаться от лучевой терапии. Примерно 10 лет спустя появление химиотерапии и освоение новых путей таргетной доставки лекарств, а именно внутриартериальных, интравитреальных и внутрикамерных инъекций, позволило значительно увеличить процент сохранения глаз, окончательно искоренить лучевую терапию и уменьшить объем системной химиотерапии. Francis L Munier с соавт. называют этот период так: «Время для консервативного лечения при условии состояния метастатической благодати, которое никогда не должно быть нарушено» [4].

Следует отметить, что в настоящее время не существует общепринятой системы оценки лечебного патоморфоза после суперселективной интраартериальной химиотерапии (СИАХТ) при ретинобластоме. Появились новые методы диагностики распространенности опухолевого процесса, которые влияют на возможности и определение консервативного лечения. Проводится генетический анализ ретинобластомы, оценивается характер роста и пути распространения опухоли в оболочках глазного яблока. Учитываются основные терапевтические тенденции и предложения по классификации при рецидивирующей ретинобластоме, изучаются излечиваемые и предотвратимые осложнения, связанные с опухолевым процессом или его лечением. Развиваются новые терапевтические цели и концепции, включая в будущем возможность проведения биопсии опухоли [4, 5].

Цель. В сравнительном аспекте проанализировать выраженность некроза опухоли у пациентов с ретинобластомой при полихимиотерапии, консолидирующих методах лечения и СИАХТ.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные 27 пациентов с диагнозом ретинобластома (МКБ-10 С.69.2). Использовались данные Белорусского канцер-регистра и истории болезни пациентов, которым на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (РНПЦ ДОГИ) и государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова» (РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова) проводилось обследование и лечение согласно протоколам ORE-OJEC (1997–2002) и CRBL-2003 (2003–2015) – полихимиотерапия и RBL-2016 (2016–2022): полихимиотерапия, консолидирующие методы лечения и СИАХТ, брахитерапия, лазерная терапия, интравитреальные инъекции мелфалана, энуклеация и патогистологическое исследование. В основную группу вошли 13 пациентов, которым проводилась полихимиотерапия, консолидирующие методы лечения и СИАХТ. В группу контроля вошли 14 пациентов, которым проводилась полихимиотерапия и консолидирующие методы лечения.

Суперселективная интраартериальная химиотерапия проводилась с использованием цитостатического противоопухолевого химиотерапевтического лекарственного препарата алкилирующего действия – мелфалан через 21–28 суток после курса

полихимиотерапии в дозе 5,0–7,5 мг/м². Дозировка 5,0 мг/м² использовалась при одномоментном лечении обоих глаз (билиатеральная ретинобластома), при монокулярной ретинобластоме – 5,0 мг/м². Количество курсов СИАХТ составило от одного до трех и зависело от ответа опухоли на проведенное лечение.

Интравитреальная химиотерапия проводилась с использованием химиотерапевтического препарата (мелфалан 20–30 мкг) в стекловидное тело посредством тонкой (30–32G) иглы. Данный вид лечения проводился при наличии опухолевых отсевов в стекловидном теле и эндофитном росте опухоли, в комбинации с полихимиотерапией и другими консолидирующими методами лечения (транспупиллярная термотерапия, брахитерапия, криодеструкция). Количество инъекций составляло от трех до девяти с интервалом в 3–4 недели. Кратность инъекций зависела от размера отсевов (пылевидные, сферические либо облаковидные) и динамики опухолевого процесса.

Транспупиллярная термотерапия проводилась с использованием диодного лазера для опухолей небольших размеров толщиной до 3 мм.

Криодеструкция использовалась при опухолях размером от 0,5 до 7,0 диаметра диска зрачка глазного нерва с толщиной опухоли 3,0–3,5 мм и локализующихся на периферии и в преэкваториальной зоне.

Брахитерапия осуществлялась с использованием бета-офтальмоплакторов с изотопами ¹⁰⁶Ru+¹⁰⁶Rh с расчетной дозой на вершину опухоли 40–60 Гр.

На рисунках 1 и 2 представлено лечение пациентов основной группы с применением полихимиотерапии, консолидирующих методов лечения и СИАХТ, и контрольной группы, которым проводились полихимиотерапия и консолидирующие методы лечения.

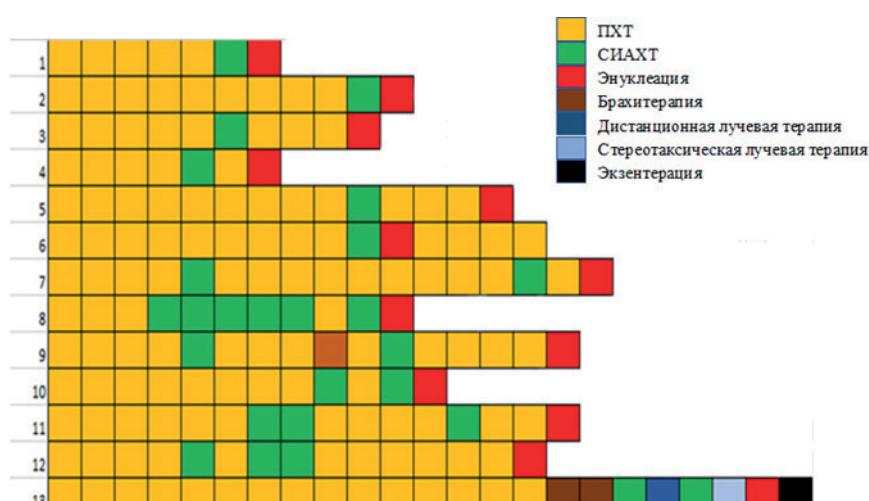


Рисунок 1 – Пациенты основной группы, которым проводилась полихимиотерапия, консолидирующие методы лечения и суперселективная интраартериальная химиотерапия

Figure 1 – Patients of the main group who underwent polychemotherapy, consolidation treatment methods and superselective intra-arterial chemotherapy

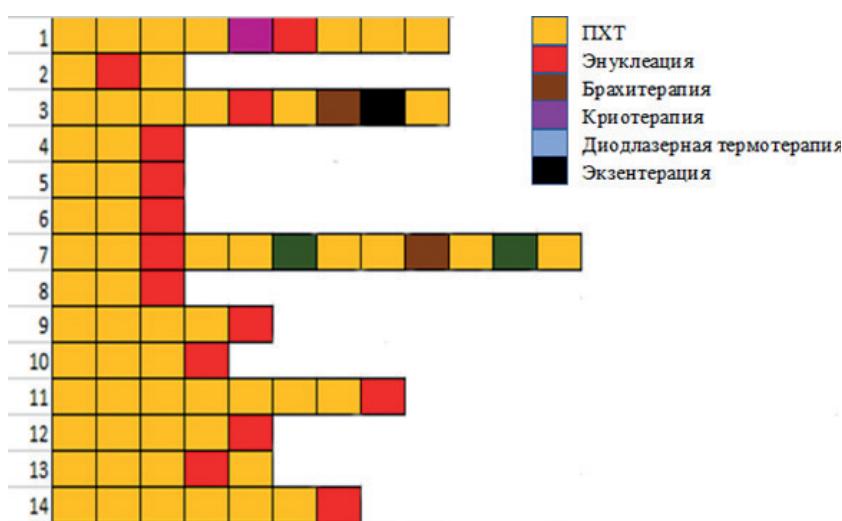


Рисунок 2 – Пациенты контрольной группы, которым проводилась полихимиотерапия и консолидирующие методы лечения

Figure 2 – Patients in the control group who received polychemotherapy and consolidation treatment methods

Гистологические препараты глазных яблок после энуклеации были окрашены гематоксилином и эозином по стандартной методике. При световой микроскопии с помощью микроскопа Zeiss Axioskop 40 оценивались такие морфологические показатели как выраженность некроза опухоли, наличие инвазии в склеру и/или диск зрительного нерва. Выраженность некроза оценивалась в баллах: 0–30 % опухоли – 1 балл, 31–60 % опухоли – 2 балла, более 60 % – 3 балла.

Таблица 1 – Распределение пациентов основной и контрольной групп по TNM- классификации и выраженности некроза опухоли

Table 1 – Distribution of patients in the main and control groups according to TNM classification and severity of tumor necrosis

Основная группа (n=13)			Контрольная группа (n=14)		
№ п/п	Выраженность некроза опухоли в баллах	TNM	№ п/п	Выраженность некроза опухоли в баллах	TNM
1	2	pT3a	1	1	pT3b
2	3	pT2b	2	1	pT1
3	1	pT2a	3	1	pT2a
4	2	pT1	4	1	pT1
5	2	pT3a	5	1	pT1
6	2	pT4	6	1	pT1
7	1	pT2b	7	2	pT1
8	3	pT1	8	2	pT2a
9	2	pT3c	9	2	pT2a
10	3	pT2a	10	3	pT2a
11	3	pT1	11	2	pT2a
12	1	pT2b	12	2	pT1
13	1	pT2b	13	3	pT3b
			14	3	pT2a

Результаты

Проведена оценка выраженности степени некроза и наличие или отсутствие врастания опухоли в склеру и/или диск зрительного нерва в двух группах после энуклеации. Глазные яблоки в обеих группах были удалены в связи с отсутствием эффекта от проводимого лечения с продолженным ростом опухоли или при диагностике выраженных отсевов в стекловидное тело.

В таблице 1 представлено распределение пациентов основной и контрольной групп по степени некроза и TNM-классификации.

В основной группе с распространностью опухоли pT1 было 3 (23,1 %) пациента, в контрольной группе с pT1 таких пациентов было в 2 раза больше (42,8 %). С распространностью pT2 зарегистрировано по 6 пациентов в каждой группе – 46,1 % и 42,8 % соответственно. С распространностью pT3 в основной группе – 3 (23,1 %) и в контрольной 2 (14,4 %) пациента. Один (7,7 %) пациент в основной группе, которому впоследствии удалено глазное яблоко, был с распространностью опухоли pT4.

В таблице 2 представлены данные о выраженности некроза опухоли в исследуемых группах.

В основной группе пациентов, где помимо полихимиотерапии и консолидирующих мето-

Таблица 2 – Выраженность некроза опухоли в группах

Table 2 – Severity of tumor necrosis in groups

Степень некроза (баллы)	Основная группа (n=13)		Контрольная группа (n=14)	
	количество пациентов	%	количество пациентов	%
1	4	30,8	6	42,9
2	5	38,4	5	35,7
3	4	30,8	3	21,4

дов лечения проводилась СИАХТ, выраженность некроза опухоли 1 степени зарегистрирована у 4 (30,8 %) пациентов, 2-я степень некроза – у 5 (38,4 %), 3-я – у 4 (30,8 %). В контрольной группе некроз, характеризующийся как 1 степень, зарегистрирован у 6 (42,9 %) пациентов, 2-я степень некроза – у 5 (35,7 %) пациентов, 3-я – у 3 (21,4 %). При этом в основной группе пациентов с использованием СИАХТ полный некроз опухоли (100 %) зарегистрирован у 3 (23,1 %) пациентов. В контрольной группе без включения СИАХТ в 5 (35,7 %) глазных яблоках имело место врастание опухоли в диск зрительного нерва. Выраженность некроза опухоли в зависимости от TNM-классификации

и метода лечения показала, что некроз более 60 % (3 балла) при включении СИАХТ зарегистрирован у 4 (30,8 %) пациентов с распространностью опухоли рT1 и рT2, из них у 3 (23,1 %) пациентов некроз составил 100 %. В контрольной группе некроз опухоли, оценивающейся в 3 балла, отмечен у трех пациентов с распространностью опухоли рT2 и рT3. Пациентов с полным некрозом опухоли в контрольной группе не зарегистрировано.

В основной группе пациентов, где проводилась полихимиотерапия и консолидирующие методы лечения с включением СИАХТ, врастание ретинобластомы в диск зрительного нерва зарегистрировано у 3 (18,7 %) пациентов. Имеют место отличия в степени некроза опухоли в группах: в контрольной группе у пациентов с распространностью опухоли рT1 и рT2 некроз опухоли менее 30 % (1 балл) у 5 (35,7 %) пациентов, в группе с включением СИАХТ при распространности опухоли рT2 была у 4 (30,7 %) пациентов со степенью некроза 1 степени, при распространности опухоли рT3 и рT4 в группе с включением СИАХТ степень некроза 31–60 % (2 балла) регистрировалась у 4 (30,8 %), в то время как в контрольной группе при распространности опухоли рT3 и рT4 результат некроза опухоли не был достигнут. В таблице 3 представлено распределение удаленных глазных яблок по степени некроза опухоли в зависимости от TNM-классификации.

Таблица 3 – Распределение удаленных глазных яблок после лечения с наличием некроза опухоли в баллах в зависимости от TNM-классификации
Table 3 – Distribution of removed eyeballs after treatment with the presence of tumor necrosis in points depending on the TNM classification

Степень некроза (баллы)	Основная группа (n=13)				Контрольная группа (n=14)			
	рT1	рT2	рT3	рT4	рT1	рT2	рT3	рT4
1	–	4	–	–	4	1	1	–
2	1	–	3	1	2	3	–	–
3	2	2	–	–	–	2	1	–

Степень некроза опухоли, характеризующаяся как 3 балла, отмечена у пациентов основной группы с распространностью рT1 и рT2 в 30,7 % случаев. При распространности рT2 и рT3 в контрольной группе у 21,4 % пациентов.

Обсуждение

Полихимиотерапия на протяжении десятилетий остается методом выбора при далеко зашедших, распространенных и билатеральных формах ретинобластомы [3, 5]. Широко используется системная химиоредукция по СЕВ-протоколу, которую предложил американский исследователь и специалист по изучению и лечению ретинобластомы C. Shields [6]. Назначаются курсы полихимиотерапии. Интервал между курсами составляет 3–4 недели. Оценивается редукция опухоли и с учетом размеров опухоли сетчатки решается возможность проведения консолиди-

рующих методов лечения для ее окончательной деструкции. Органосохраняющее лечение может быть основано на применении химиопрепараторов, которые вводятся как системно, так и суперселективно. Каждый из консолидирующих методов лечения имеет свои показания и противопоказания в зависимости от размера опухоли, локализации и распространенности. Используются лазерные методы лечения, криотерапия, брахитерапия, транспупиллярная термотерапия [3, 5, 7, 8]. В последние годы активно изучаются и применяются методы введения химиотерапевтических препаратов суперселективно, параокулярно и интравитреально. Методы направлены на снижение токсического действия полихимиотерапии на организм ребенка в целом [8, 9].

Несмотря на весь арсенал методов лечения ретинобластомы, не во всех случаях орган зрения возможно сохранить. Это связано с большим количеством факторов, приводящих к неудачам: изначальные размеры опухоли, ее распространность, возраст ребенка, морфологическая структура опухоли, сопутствующая патология, невозможность соблюдения протокола лечения из-за длительных восстановительных периодов после полихимиотерапии (цитопения) [9].

В настоящее время на первое место в лечении ретинобластомы выходят методы локального воздействия на опухоль. Все чаще СИАХТ становится первым методом лечения при клинически и рентгенологически установленном диагнозе ретинобластомы [9]. Актуальной задачей исследований является подтверждение правильности выбранного направления в лечении ретинобластомы у детей. Необходимо строго учитывать показания к выбору метода, дозу и режимы запланированных для лечения препаратов [9, 10, 11, 12].

В одной из последних публикаций Krzysztof Cieślik с соавт. период наблюдения за пациентами после проведенных интравитреальных инъекций составил в среднем 32,41 месяца (медиана – 30,00; диапазон – 13,00–56,00) [13]. По данным авторов, успех в лечении при наличии отсевов в стекловидное тело был достигнут (отсутствие активных опухолей в стекловидном теле) у 88,9 % пациентов, сомнительный результат (рецидив в сетчатки трудно определяемой этиологии) у 7,4 %. Следует подчеркнуть, что сомнительный результат требовал тщательного динамического наблюдения и продолжения лечения. У 3,7 % пациентов, несмотря на лечение, в стекловидном теле сохранялись активные опухоли. Из всех 27 глаз, пораженных опухолью, включая стекловидное тело, удалено 4 (14,8 %) глазных яблок, однако непосредственной причиной энуклеации было не обсеменение стекловидного тела, а осложнения лечения. Осложнений в виде внутриглазного воспаления, экстраокулярной ретинобластомы или удаленных метастазов не выявлено. Был один случай переднегоuveита и один случай развития катаракты.

По данным Abramson DH с соавт., из 56 глаз у 52 пациентов с ретинобластомой, смертей, связанных с заболеванием или лечением, не было отмечено [14]. У одного пациента развилось

второе первичное злокачественное новообразование (пинеалобластома) с последующим лептоменингеальным распространением. В 98,0 % глаз наблюдался клинический регресс. Рецидив наблюдался у 14,3 % пациентов. Рецидивы диагностировались у пяти пациентов в сетчатке и у трех имели место субретинальные отсевы. По оценкам Каплана-Мейера, риск рецидива у всех пролеченных пациентов составил 83,5 % (95 % доверительный интервал от 7,9 до 14,1) через 10 месяцев.

По данным А. А. Ярового с соавт. брахитерапия с рутением-106 и стронцием-90 как консолидирующий метод лечения является высокоэффективным в лечении ретинобластомы у детей. Клинически полная регрессия опухоли была достигнута в 62 % случаев, частичная регрессия опухоли наблюдалась в 31 % случаев. В 6 % случаев – продолженный рост опухоли, в 1 % – рецидив опухоли при сроках наблюдения от 4–6 месяцев после лечения. Локальный контроль был достигнут в 93 % случаев. Опухоли на единственном зрячем глазу сохранены у 92 % пациентов. Осложнения наблюдались в 38 % случаев (46 пациентов – 49 глаз) при сроке наблюдения 55 месяцев (от 3 до 157 месяцев). В 92 % случаев (42 пациента – 45 глаз) осложнения были ассоциированы с использованием рутениевых офтальмоаппликаторов и лишь в 8 % случаев (4 пациента – 4 глаза) с использованием стронциевых. Авторами определены факторы риска развития радиоиндуцированных осложнений: размеры очага (высота более 2,5 мм ($p=0,0005$), протяженность более 7,3 мм ($p<0,0001$), склеральная доза более 626 Гр ($p=0,0002$) и центральная локализация опухоли ($p<0,0001$) [15].

По данным С. В. Саакян с соавт., общая 5-летняя выживаемость у детей, получивших комбинированное лечение по поводу ретинобластомы ($n=223$), составила $96,4\pm1,4\%$ [10]. Бессобытийная 5-летняя выживаемость детей, получивших лечение по поводу ретинобластомы ($n=223$), составила $66,7\pm3,6\%$, при монолатеральном поражении ($n=154$) – $74,1\pm4,2\%$, при билатеральном поражении ($n=69$) – $50,6\pm6,2\%$. Безрецидивная 5-летняя выживаемость со-

ставила $83,3\pm3,1\%$ при монокулярной форме – $87,8\pm3,3\%$, при бинокулярной форме – $73,3\pm6,4\%$. Пятилетняя кумулятивная вероятность сохранения глаз зависит от монокулярного или бинокулярного поражения и стадии опухоли ($p<0,05$). Пятилетняя выживаемость детей с монокулярным поражением, зависящая от основного заболевания, при органосохраняющем лечении составила 100 %.

Комбинированное лечение пациентов с ретинобластомой на современном этапе позволяет сохранить не только жизнь пациента, но и орган зрения. Сохранение слабовидящего или слепого глаза дает возможность правильно развиваться лицевому скелету и способствует соответствующей нормальной социальной адаптации ребенка. Соблюдение показаний к проведению органосохраняющего лечения не повышает риск метастазирования. Энуклеация глазного яблока при невозможности сохранить орган и при риске прогрессирования должна оставаться основным методом для сохранения жизни ребенка.

Выходы

Использование полихимиотерапии и консолидирующих методов лечения, включая суперселективную внутриартериальную химиотерапию при ретинобластоме у детей, позволяет получить более высокий процент некроза опухоли – 30,8 %, что в 1,4 раза выше, чем в группе контроля – 21,4 %, где суперселективная внутриартериальная химиотерапия не была включена. Применение суперселективной внутриартериальной химиотерапии позволяет получить полный некроз опухоли в 23,1 % случаев. Включение метода суперселективной внутриартериальной химиотерапии в лечение ретинобластомы снижает процент врастания опухоли в диск зрительного нерва в 1,9 раза. Степень некроза опухоли с учетом TNM-классификации показала преимущество применения суперселективной внутриартериальной химиотерапии при ретинобластоме у детей.

Приоритет при лечении ретинобластомы у детей должен отдаваться локальным методам воздействия на опухоль.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред.: А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с. – URL: https://glavonco.ru/upload/pages/cancer-register/statistika_zabol_2017.pdf (дата обращения: 26.03.2025).
2. Epidemiological trends in 1452 cases of retinoblastoma from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) registry / M. T. Andreoli, F. Y. Chau, M. J. Shapiro, Y. I. Leiderman // Canadian Journal of Ophthalmology. – 2017. – Vol. 52, № 6. – P. 592-598. – doi: 10.1016/j.jcjo.2017.05.012.
3. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика, мониторинг и лечение детей с ретинобластомой» (национальный протокол) / С. В. Саакян, Л. А. Катаргина, В. В. Вальский [и др.] // Российская педиатрическая офтальмология. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 43-48. – edn: VBISSX.
4. Conservative management of retinoblastoma: challenging orthodoxy without compromising the state of metastatic grace. «Alive, with good vision and no comorbidity» / F. L. Munier, M. Beck-Popovic, G. L. Chantada [et al.] // Progress in Retinal and Eye Research. – 2019. – Vol. 73. – Art. 100764. – doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.05.005.
5. Retinoblastoma / A. C. Mallipatna, B. L. Gallie, P. Chévez-Barrios [et al.] // AJCC Cancer Staging Manual / editors: M. B. Amin, S. B. Edge, F. L. Greene [et al.]. – 8th ed. – New York : Springer, 2017. – Chap. 68. – P. 819-831.
6. 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. – doi: 10.1016/j.ophtha.2006.06.018.
7. Retinoblastoma / H. Dimaras, K. Kimani, E. A. Dimba [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379, iss. 9824. – P. 1436-1446. – doi: 10.1016/S0140-6736(11)61137-9.
8. Treatment of retinoblastoma: what is the latest and what is the future / P. Schaiquevich, J. H. Francis, M. B. Cancela [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2022. – Vol. 12. – Art. 822330. – doi: 10.3389/fonc.2022.822330.
9. Ретинобластома: клиника, диагностика и лечение : учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования / С. А. Кулева, С. В. Иванова, Н. Н. Садовникова [и др.]. – Санкт-Петербург : НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2019. – 62 с. – URL: https://www.nioncologii.ru/education/education/training/training_manuals/Kulева_C_A_Ретинобластома_2019.pdf (дата обращения: 26.03.2025).
10. Выживаемость больных ретинобластомой по данным когортного исследования двух центров РФ / С. В. Саакян, О. А. Иванова, С. С. Тадевосян [и др.] // *Российский офтальмологический журнал*. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 47-55. – doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-1-47-55. – edn: SEFGST.
11. Отдаленные итоги лечения детей с интраокулярной ретинобластомой / С. В. Саакян, О. А. Иванова, О. В. Горовцова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 33. – С. 14-17. – doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-33-14-17. – edn: SAPSMR.
12. Морфогенез ретинобластомы при локальном введении цитостатиков / С. В. Саакян, И. П. Хорошилова-Маслова, С. С. Тадевосян [и др.] // *Офтальмология*. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 508-517. – doi: 10.18008/1816-5095-2021-3-508-517. – edn: FRUBIV.
13. Efficacy of intravitreal injections of melphalan in the treatment of retinoblastoma vitreous seeding / K. Cieślik, A. Rogowska, M. Danowska, W. Hautz // *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. – 2024. – Vol. 33, № 2. – P. 119-125. – doi: 10.17219/acem/166180.
14. Intravitreal chemotherapy in retinoblastoma: expanded use beyond intravitreal seeds / D. H. Abramson, X. Ji, J. H. Francis [et al.] // *British Journal of Ophthalmology*. – 2019. – Vol. 103, № 4. – P. 488-493. – doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312037.
15. Брахитерапия ретинобластомы: результаты 13 лет применения / А. А. Яровой, В. А. Яровая, Е. С. Котова [и др.] // *Злокачественные опухоли*. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 5-12. – <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-2-5-12>. – edn: TXPSKC.
- References**
1. Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV, editors. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost i smertnost)* [Internet]. Moscow: PA Herzen MSROI, branch of FSBU “National Medical Research Centre of Radiology», Ministry of Health, Russia; 2018. 250 p. URL: https://glavonco.ru/upload/pages/cancer-register/statistika_zabol_2017.pdf (Russian).
2. Andreoli MT, Chau FY, Shapiro MJ, Leiderman YL. Epidemiological trends in 1452 cases of retinoblastoma from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) registry. *Canadian journal of ophthalmology*. 2017;52(6):592-598. doi: 10.1016/j.jcjo.2017.05.012.
3. Saakyan SV, Katargina LA, Valskij VV, Pantaleeva OG, Ivanova OA, Mjakoshina EB, Tackov RA, Poljakov VG, Ushakova TL, Gorovceva OV, Jarovoj AA, Bulgakova ES, Sajdasheva Jel, Brzheskij VV, Belogurova MB, Fomina NV. Federal clinical recommendations “Diagnostics, monitoring and treatment of children with retinoblastoma” (The national protocol). *Russian Pediatric Ophthalmology*. 2015;10(4):43-48. edn: VBISSX. (Russian).
4. Munier FL, Beck-Popovic M, Chantada GL, Cobrinik D, Kivelä TT, Lohmann D, Maeder Ph, Moll AC, Carcaboso AM, Moulin A, Schaiquevich P, Bergin C, Dyson PJ, Houghton S, Puccinelli F, Vial Y, Gaillard M-C, Stathopoulos Ch. Conservative management of retinoblastoma: challenging orthodoxy without compromising the state of metastatic grace. “Alive, with good vision and no comorbidity”. *Progress in retinal and eye research*. 2019;73:100764. doi: 10.1016/j.preteyes.2019.05.005.
5. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, Sullivan DC, Jessup JM, Brierley JD, Gaspar LE, Schilsky RL, Balch CM, Winchester DP, Asare EA, Madera M, Gress DM, Meye LR, editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017. Chap. 68, Mallipatna AC, Gallie BL, Chévez-Barrios P, Lumbroso-Le Rouic L, Chantada GL, Doz, F, Brisse HJ, Munier FL, Albert DM, Català-Mora J, Desjardin L, Suzuki S, Carroll WL, Coupland S E, Finger PT. Retinoblastoma; pp. 819-831.
6. Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, Czyz C, Leahey A, Meadows AT, Shields JA. The International classification of retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2276-2280. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.06.018.
7. Dimaras H, Kimani K, Dimba E.A, Gronsdahl P, White A, Chan HS, Gallie BL. Retinoblastoma. *Lancet*. 2012;379(9824):1436-1446. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61137-9.
8. Schaiquevich P, Francis JH, Cancela MB, Carcaboso AM, Chantada GL, Abramson D H. Treatment of retinoblastoma: what is the latest and what is the future. *Front Oncol*. 2022;12:822330. doi: 10.3389/fonc.2022.822330.
9. Kuleva SA, Ivanova SV, Sadovnikova NN, Brzheskij VV, Komissarov MI, Chistjakova MN, Artemeva AS, Hohlova AV, Detkov VYu, Shchegoleva NA, Baranov AV, Semiglazova TYu, Baldueva IA, Zvjaginceva DA, Rjazankina AA, Rogachev MV, Beljaev AM. Retinoblastoma [Internet]. Saint Petersburg: NN Petrov National Medical Research Centre of Oncology; 2019. 62 p. URL: https://www.nioncologii.ru/education/education/training/training_manuals/Kulева_C_A_Ретинобластома_2019.pdf (Russian).
10. Saakyan SV, Ivanova OA, Tadevosyan SS, Tsygankov AYu, Olkhova LV, Ushakova TL, Polyakov VG. Survival of retinoblastoma patients: a cohort study by two Russian medical centres. *Russian Ophthalmological Journal*. 2021;14(1):47-55. doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-1-47-55. edn: SEFGST. (Russian).
11. Saakyan SV, Ivanova OA, Gorovtsova OV, Ushakova TL, Trofimov IA, Yarovoy AA, Polyakov VG. Long-term results of children with intraocular retinoblastoma treatment. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(33):14-17. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-33-14-17. edn: SAPSMR. (Russian).
12. Saakyan SV, Khoroshilova-Maslova IP, Tadevosyan SS, Tsygankov AYu, Zakharova GP, Ivanova OA, Panteleeva OG, Zharua AA. Retinoblastoma morphology after local chemotherapy. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3):508-517. doi: 10.18008/1816-5095-2021-3-508-517. edn: FRUBIV. (Russian).

13. Cieślik K, Rogowska A, Danowska M, Hautz W. Efficacy of intravitreal injections of melphalan in the treatment of retinoblastoma vitreous seeding. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2024;33(2):119-125. doi: 10.17219/acecm/166180.
14. Abramson DH, Ji X, Francis JH, Catalanotti F, Brodie SE, Habib L. Intravitreal chemotherapy in retinoblastoma: expanded use beyond intravitreal seeds. *British Journal of Ophthalmology*. 2019;103(4):488-493. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312037.
15. Yarovoy AA, Yarovaya VA, Kotova ES, Ushakova TL, Golanov AV, Chochaeva AM, Volodin DP, Polyakov VG. Brachytherapy for retinoblastoma: a 13-year experience. *Malignant tumors*. 2021;11(2):5-12. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-2-5-12. edn: TXPSK. (Russian).

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE SEVERITY OF TUMOR NECROSIS IN PATIENTS WITH RETINOBLASTOMA AFTER POLYCHEMOTHERAPY, CONSOLIDATION TREATMENT METHODS AND SUPERSELECTIVE INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY

V. S. Mlechko¹, L. V. Navumenka¹, S. A. Krasny¹, T. M. Mikhalevskay², P. G. Kiselev², E. P. Zhyliayeva¹, S. V. Shimanets¹

¹*N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, Belarus*

²*National Centre for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Borovlyany, Belarus*

The purpose of this study, in a comparative aspect, is to analyze the severity of tumor necrosis in patients with retinoblastoma with polychemotherapy, consolidation methods of treatment and superselective intra-arterial chemotherapy (SIAC).

Material and methods. The data of 27 patients diagnosed with retinoblastoma were analyzed (ICD-10 C.69.2). The data of the Belarusian Cancer Registry and the medical history of patients who were examined and treated according to ORE-OJEC protocols (1997-2002); CRBL-2003 (2003-2015) – polychemotherapy; RBL-2016 (2016-2022) – polychemotherapy, SIAC and consolidation treatment methods: brachytherapy; laser therapy; intravitreal injections of milfolan; enucleation and pathohistological examination. In the main group (13 patients), polychemotherapy, consolidation methods of treatment and SIAC were applied; in the control group (14 patients), polychemotherapy and consolidation methods of treatment were applied.

Results. In the main group with SIAC, stage 1 tumor necrosis was registered in 4 (30.8%) patients, stage 2 in 5 (38.4%) patients and stage 3 in 4 (30.8%) patients. In the control group, stage 1 necrosis was registered in 6 (42.9%) patients, stage 2 in 5 (35.7%) patients, stage 3 in 3 (21.4%) patients. In the main group, complete tumor necrosis (100%) was registered in 3 (23.1%) patients, in the control group, complete necrosis was not noted. In the main group, the ingrowth of retinoblastoma into the optic nerve was registered in 3 (18.7%) patients, in the control group – in 5 (35.7%) patients' eyeballs.

Conclusions. The use of polychemotherapy, consolidation methods of treatment and CT in retinoblastoma in children allows to obtain a high percentage of tumor necrosis (30.8%), complete tumor necrosis (23.1%), and to reduce by 1.9 times the percentage of tumor ingrowth into the optic nerve.

Keywords: retinoblastoma, superselective intra-arterial chemotherapy, polychemotherapy, consolidation treatment, optic nerve, enucleation, tumor necrosis

For citation: Mlechko VS, Navumenka LV, Krasny SA, Mikhalevskay TM, Kiselev PG, Zhyliayeva EP, Shimanets SV. Comparative analysis of the severity of tumor necrosis in patients with retinoblastoma after polychemotherapy, consolidating treatment methods and superselective intraarterial chemotherapy. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2025;23(2):155-161. https://doi.org/10.25298/2221-8785-2025-23-2-155-161

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.
Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Млечко Вячеслав Станиславович / Mlechko Viachaslau e-mail: mlechkoslav@gmail.com

Науменко Лариса Владимировна / Navumenka larysa, ORCID: 0000-0002-1875-9176

Красный Сергей Анатольевич / Krasny Sergei, ORCID: 0000-0003-3244-5664

Михалевская Таисия Михайловна / Mikhalevskay Taisiya

Киселев Павел Геннадьевич / Kiselev Pavel

Жиляева Екатерина Павловна / Zhyliayeva Katsiaryna, ORCID: 0000-0003-2964-6895

Шиманец Сергей Валерьевич / Shimanets Sergei, ORCID: 0000-0002-0898-4628

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 10.01.2025

Принята к публикации / Accepted for publication: 21.03.2025