



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-47-55>

Выживаемость больных ретинобластомой по данным когортного исследования двух центров РФ

С.В. Саакян^{1, 2}, О.А. Иванова¹, С.С. Тадевосян^{1✉}, А.Ю. Цыганков^{1, 2}, Л.В. Ольхова^{1, 3}, Т.Л. Ушакова^{4, 5}, В.Г. Поляков^{4, 5}

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

³ Обособленное структурное подразделение РДКБ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Ленинский пр-т, д. 117, Москва, 119571, Россия

⁴ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское шоссе, д. 24, Москва, 115478, Россия

⁵ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2, Москва, 123242, Россия

Цель исследования — оценить общую, зависящую от заболевания, бессобытийную, безрецидивную выживаемость больных ретинобластомой (РБ) и кумулятивную вероятность сохранения глаз. **Материал и методы.** Обследованы 223 пациента с РБ. Монокулярную форму заболевания диагностировали в 69,1 % случаев ($n = 154$), бинокулярную форму — в 30,9 % ($n = 69$). Медиана срока наблюдения за пациентами составила 40 мес. Группа А по классификации ABC диагностирована в 16 (5,5 %) из 292 глаз, группа В — в 53 (18,2 %), группа С — в 41 (14,0 %), группа D — в 58 (19,9 %), группа E — в 124 (42,5 %). При односторонней РБ группу E выявляют в 56,5 % случаев, что в 2 раза чаще, чем при двусторонней РБ — 26,8 % ($p < 0,01$). **Результаты.** Общая 5-летняя выживаемость детей, получивших лечение по поводу РБ ($n = 223$), составила $96,4 \pm 1,4$ %. Пятилетняя выживаемость детей, зависящая от основного заболевания ($n = 222$), составила $96,8 \pm 1,3$ % в общей когорте. Бессобытийная 5-летняя выживаемость детей, получивших лечение по поводу РБ ($n = 223$), составила $66,7 \pm 3,6$ %, при монолатеральном поражении ($n = 154$) — $74,1 \pm 4,2$ %, при билатеральном поражении ($n = 69$) — $50,6 \pm 6,2$ %. Безрецидивная 5-летняя выживаемость составила $83,3 \pm 3,1$ %, при монокулярной форме — $87,8 \pm 3,3$ %, при бинокулярной форме — $73,3 \pm 6,4$ %. Пятилетняя кумулятивная вероятность сохранения глаз зависит от латеральности и стадии опухоли ($p < 0,05$). Пятилетняя выживаемость детей с монокулярным поражением, зависящая от основного заболевания, при органосохраняющем лечении составила 100 %. **Заключение.** Современное комбинированное лечение пациентов с РБ позволяет сохранить не только жизнь и глаза больному ребенку, но и зрительные функции, что обеспечивает социальную адаптацию и улучшение качества жизни больных. Показано, что при бинокулярной форме удастся сохранить большее количество глаз, чем при монокулярной форме. Строгое соблюдение критериев для органосохраняющего лечения не повышает риск метастазирования. Вовремя проведенная энуклеация при абсолютных показаниях остается методом выбора для спасения жизни ребенка.

Ключевые слова: ретинобластома; общая выживаемость; выживаемость, зависящая от основного заболевания; бессобытийная выживаемость; безрецидивная выживаемость; вероятность сохранения глаз; комбинированное лечение

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.

Для цитирования: Саакян С.В., Иванова О.А., Тадевосян С.С., Цыганков А.Ю., Ольхова Л.В., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Выживаемость больных ретинобластомой по данным когортного исследования двух центров РФ. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (1): 47-55. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-47-55>

Survival of retinoblastoma patients: a cohort study by two Russian medical centers

Svetlana V. Saakyan^{1, 2}, Olga A. Ivanova¹, Suzanna S. Tadevosyan^{1✉}, Alexey Yu. Tsygankov^{1, 2}, Ludmila V. Olkhova^{1, 3}, Tatiana L. Ushakova^{4, 5}, Vladimir G. Polyakov^{4, 5}

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, 117, Leninsky prospekt, Moscow, 119571, Russia

⁴ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24, Kashirskoye Shosse., Moscow, 115478, Russia

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2, Barrikadnaya St., Moscow, 123242, Russia
syuzanna9.05@mail.ru

Purpose. To evaluate the overall, disease-specific, event-free, relapse-free survival of retinoblastoma (RB) patients and cumulative probability of eye survival in such patients. **Material and methods.** The study included 223 children with RB (126 male, 97 female). Monolateral disease was diagnosed in 69.1 % of cases ($n = 154$), bilateral disease in 30.9 % ($n = 69$). The median follow-up was 40 months (interquartile range from 27 to 53 months). According to ABC classification, group A was diagnosed in 16 of 292 eyes (5.5 %), group B — in 53 (18.2 %), group C — in 41 (14.0 %), group D — 58 (19.9 %), and group E — in 124 (42.5 %). Group E was detected twice as often in patients with unilateral RB as in bilateral RB (56.5 % versus 26.8 %; $p < 0.01$). Stage T1 according to TNM classification was diagnosed in 69 cases (23.6 %), stage T2-T3 — in 213 cases (72.9 %). The extraocular form (stage T4) was detected in 3.4 % of cases ($n = 10$). **Results.** The overall five-year survival of patients treated for RB ($n = 223$) was 96.4 ± 1.4 %. The 5-year disease-specific survival ($n = 222$) was 96.8 ± 1.3 % in the general cohort, 96.5 ± 1.5 % in the group of children with monocular RB, 97.3 ± 2.7 % for binocular RB. Five-year event-free survival rate of children who received treatment ($n = 223$) was 66.7 ± 3.6 %, with monolateral lesion ($n = 154$) — 74.1 ± 4.2 %, with bilateral lesion — 50.6 ± 6.2 % ($n = 69$). Five-year relapse-free survival took place in 83.3 ± 3.1 %, with monolateral RB — 87.8 ± 3.3 %, with bilateral RB — 73.3 ± 6.4 %. Primary enucleation was performed in 121 of the 223 children treated for RB and included in the study. The frequency of primary enucleation with monocular RB was more than twice as high (55.2 %; 85 of 154 eyes) as with binocular RB (26.1 %; 36 of 138 eyes; $p < 0.01$). Organ-preserving treatment was carried out in 138 cases (171 eyes). It was effective in 123 (89.2 %) children (152 eyes; 88.9 %). 5-year ocular survival was 85.7 ± 3.7 %, with monolateral RB — 78.2 ± 6.6 %, with bilateral RB — 92.2 ± 2.8 %. Ocular survival counted separately for groups A, B, C, D, equaled 100 %, 100 %, 76.6 $\pm$ 6.9 %, and 71.1 $\pm$ 11.9 %, respectively. The five-year disease-specific survival rate of children with monocular lesion given eye-preserving treatment was 100 %, significantly higher than after primary enucleation — 93.4 ± 2.9 %. **Conclusions.** Modern combined retinoblastoma treatment is able to save the sick children's lives and even their eyes and visual functions, which improves social adaptation and quality of life. It has been shown that, with a binocular form, it is possible to save more eyes than with a monocular form. Eye-preserving treatment administered to patients with intraocular RB under strictly observed criteria does not heighten the risk of metastasis. Yet timely enucleation in cases of absolute indications remains the method of choice in saving the life of a child.

Keywords: retinoblastoma; overall survival; disease specific survival; event-free survival; relapse-free survival; ocular survival; combined treatment

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Saakyan S.V., Ivanova O.A., Tadevosyan S.S., Tsygankov A.Yu., Olkhova L.V., Ushakova T.L., Polyakov V.G. Survival of retinoblastoma patients: a cohort study by two Russian medical centers. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (1): 47-55 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-47-55>

В современной онкологии одним из наиболее точных, чувствительных, сложных и важных критериев оценки эффективности лечения является пятилетняя выживаемость больных. Пятилетняя выживаемость больных ретинобластомой (РБ), по данным литературы, в развитых странах достигает 99 % [1]. Следует подчеркнуть, что авторы не приводят сведений о зависимости выживаемости от метода лечения и исходных размеров опухоли. По данным регистра НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца, 5-летняя выживаемость больных РБ составляла 98,6 и 94,5 % при односторонней и двусторонней формах соответственно [2]. В то же время показатели выживаемости в развивающихся странах — Индии и Китае варьируют от 48 до 81 % [3–5], в

Африке — от 20 до 46 % [6, 7]. Известно, что выживаемость зависит от стадий заболевания. В США среди пациентов, обратившихся за медицинской помощью на далеко зашедших стадиях, отмечены худшие показатели выживаемости [8]. Большинство пациентов с метастатической болезнью умирают приблизительно в течение 6 мес [9]. На основе данных о смертности и коэффициентах рождаемости на соответствующих континентах подсчитано, что 3001–3376 детей ежегодно умирают от РБ [10]. Большинство смертей в равной степени разделены между Африкой и Азией [10]. Таким образом, первоначальная цель лечения детей с РБ заключается в предотвращении экстраокулярного роста и метастазирования первичной опухоли [11].

Современные органосохраняющие методы лечения позволяют существенно улучшить результаты терапии РБ, снизить инвалидизацию больных [12]. В большинстве случаев обязательным компонентом комбинированного лечения детей с РБ является химиотерапия, которую используют на протяжении полувека [12]. С 1996 г. в мировую практику внедрен протокол неoadъювантной химиотерапии с карбоплатином, который позволил резко расширить показания к органосохраняющему лечению [13]. Препараты платины (платидиам) в Российской Федерации применяются с 1997 г. в комбинации с лучевой терапией для лечения детей с рецидивирующей распространенной РБ [14]. Применение протоколов неoadъювантной химиотерапии с карбоплатином для циторедукции при интраокулярных формах позволило не только использовать тот или иной метод локального разрушения больших и мультицентричных РБ, но и уменьшить лучевую нагрузку при брахитерапии опухоли, что являлось профилактикой развития постлучевой ретинопатии [2]. В последнюю декаду лет стали доступны методы суперселективной интраартериальной химиотерапии (СИАХТ) и интравитреальной химиотерапии (ИВХТ), позволяющие не только расширить показания для органосохраняющего лечения РБ, но и значительно снизить побочное действие системной химиотерапии на органы и ткани ребенка [15–18]. Однако возникает проблема чрезмерного увлечения методами органосохраняющего лечения, что может повысить риск экстрабульбарного роста [19].

Учитывая разноречивость данных по выживаемости в мире и изменение протоколов лечения, включающих по сравнению с прошлым десятилетием внедрение локальных методов химиотерапии и применение новых лекарственных препаратов, актуальным становится необходимость анализа 5-летней выживаемости больных РБ.

ЦЕЛЬ исследования — оценить общую, зависящую от заболевания, бессобытийную, безрецидивную выживаемость больных РБ и кумулятивную вероятность сохранения глаз.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В дизайне ретроспективного исследования проанализированы данные 240 детей, направленных с предварительным диагнозом «ретинобластома», обследованных и пролеченных в отделе офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с января 2014 г. по декабрь 2017 г. В 5 случаях РБ исключили, диагностировав у детей гемангиому сетчатки и диска зрительного нерва ($n = 1$), гамартому сетчатки и/или зрительного нерва ($n = 2$), нейрофиброматоз диска зрительного нерва у пациента с нейрофиброматозом I типа ($n = 1$) и ретинит Коатса ($n = 1$). Два пациента направлены в многопрофильные специализированные стационары для дообследования с целью исключения системных заболеваний (в том числе муковисцидоза). В 2 случаях проследить судьбу детей, родители которых

отказались от предложенного лечения, не удалось. Пятеро пациентов потеряны для наблюдения. Данные пациенты исключены из исследования.

При детальном анализе смертности отмечено, что один случай закончился летальным исходом через 4 года после постановки диагноза по причине отказа родителей от предложенного лечения, 2 случая — по причине позднего обращения родителей на далеко зашедшей стадии с экстраокулярным ростом РБ и метастазами в головном мозге, когда проведение лечения было невозможным. Таким образом, в исследование вошли 223 ребенка с РБ (126 мальчиков, 97 девочек), которые получали лечение в возрасте от 0 до 88 мес (средний возраст на момент начала лечения составил $20,0 \pm 1,0$ мес, медиана — 15 мес). Под нашим наблюдением находился пациент, у которого РБ была диагностирована в 37 лет, что является редкостью. Перед лечением пациенты обследованы для исключения генерализации РБ. Монокулярную форму заболевания диагностировали в 69,1 % случаев ($n = 154$), бинокулярную форму — в 30,9 % ($n = 69$). Данные распределения РБ по латеральности и группе по классификации ABC представлены в таблице 1. При бинокулярной форме РБ выявлена на более ранних стадиях, в отличие от монокулярной формы поражения, при которой группу E диагностировали в 2 раза чаще ($p < 0,01$), когда сохранение глаза практически невозможно. Стадия T₁ по классификации TNM выявлена в 69 (23,6 %) глазах, стадия T₂-T₃ — в 213 (72,9 %) глазах. Экстраокулярная форма (стадия T₄) выявлена в 3,4 % случаев ($n = 10$).

Исследуемые параметры включали пол, возраст на старте лечения, латеральность заболевания, группу РБ по классификации ABC [20], характер проведенного лечения (первичная энуклеация или попытка органосохраняющего лечения), период от начала лечения до даты смерти в результате любой причины или до даты последнего визита пациента (общая выживаемость), период от начала лечения до даты смерти только от данной болезни (метастатическая болезнь) или до даты последней явки пациента (выживаемость, зависящая от основного заболевания), период от момента наступления ремиссии до момента возникновения рецидива (безрецидивная выживаемость), период от начала лечения до момента прекращения ремиссии независимо от причины, приведшей к ней (бессобытийная выживаемость). Под событием подразумевались появление нового опухолевого очага, увеличение первичного очага в размерах, продолженный рост, распространение на новые участки стекловидного тела, метастазирование РБ в отдаленные органы, смерть пациента.

Диспансерное наблюдение осуществляли в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями 1 раз в 3 мес в течение первого года после окончания лечения, затем один раз в 6 мес в течение второго года, в дальнейшем — 1 раз в год в детском консультативно-поликлиническом отделении НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Пациенты, которые

Таблица 1. Распределение РБ по латеральности и группе по классификации ABC
Table 1. RB depending on laterality and group according to the classification of ABC

Группа РБ RB Group	Монокулярная РБ, количество глаз Monolateral RB, number of eyes $n = 154$	Бинокулярная РБ, количество глаз Bilateral RB, number of eyes $n = 138$	Общее количество глаз Total number of eyes $n = 292$
A	0	16 (11,6 %)	16 (5,5 %)
B	15 (9,7 %)	38 (27,5 %)	53 (18,2 %)
C	23 (14,9 %)	18 (13,0 %)	41 (14,0 %)
D	29 (18,8 %)	29 (21,0 %)	58 (19,9 %)
E	87 (56,5 %)	37 (26,8 %)	124 (42,5 %)

по различным причинам не могли приехать на контрольный осмотр, сообщали о себе по телефону, факсу и через родственников путем передачи справок от онкологов, офтальмологов и педиатров с места жительства. Часть данных получена путем запросов в департаменты здравоохранения по месту жительства пациентов.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием приложения Microsoft Excel 2010 и статистической программы IBM SPSS Statistics 23.0 с применением традиционных (критерии Стьюдента и Фишера) статистических инструментов. Проведен расчет среднего арифметического значения (M), стандартной ошибки среднего арифметического значения (m), минимальных ($\min$) и максимальных ($\max$) значений, медианы и интерквартильного размаха. Для исследования выживаемости пациентов после лечения использовался статистический метод множительных оценок Каплана — Мейера. Для сравнения функций выживания в разных группах использовали логранговый тест, критерий Breslow и TaroneWare.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В дизайне ретроспективного исследования проанализированы данные 223 пациентов. Общая 1-, 2-, 5-летняя выживаемость детей, получивших лечение по поводу РБ ($n = 223$), составила $98,6 \pm 0,8$, $97,1 \pm 1,2$, $96,4 \pm 1,4$ % соответственно (рис. 1). Медиана срока наблюдения за пациентами составила 40 мес (интерквартильный размах — от 27 до 53 мес).

Один ребенок с монокулярной РБ группы Е после первичной энуклеации направлен на проведение химиотерапии в онкологический стационар по месту жительства. Случай закончился летальным исходом в результате полиорганной недостаточности спустя 2 дня после первого курса химиотерапии в составе карбоплатин + винкристин. Таким образом, 5-летняя выживаемость детей, зависящая от основного заболевания, составила $96,8 \pm 1,3$ % в общей когорте ($n = 222$), $96,5 \pm 1,5$ % в группе детей с монокулярной РБ ($n = 153$), $97,3 \pm 2,7$ % при бинокулярной РБ ($n = 69$) (рис. 2, 3). При оценке с помощью логрангового критерия, критериев Breslow и TaroneWare достоверных различий между группами не выявлено ($p = 0,457$; $0,305$; $0,368$ соответственно).

При анализе выживаемости в зависимости от стадии заболевания выяснилось, что при интраокулярной РБ 5-летняя выживаемость детей, зависящая от заболевания и составляющая $99,2 \pm 0,8$ %, выше, чем при экстраокулярной РБ — $48,0 \pm 16,4$ % (рис. 4). Все три теста подтверждают, что различия статистически значимы ($p = 0,001$).

Результаты исследования 5-летней бессобытийной и безрецидивной выживаемости больных каждой группы представлены на рисунках 5–8. Бессобытийная 5-летняя выживаемость детей, получивших лечение ($n = 223$), составила $66,7 \pm 3,6$ %. При монолатеральном поражении ($n = 154$) 5-летняя бессобытийная выживаемость составляет $74,1 \pm 4,2$ %, что статистически значимо выше, чем при билатеральном поражении ($n = 69$) — $50,6 \pm 6,2$ % ($p = 0,001$).

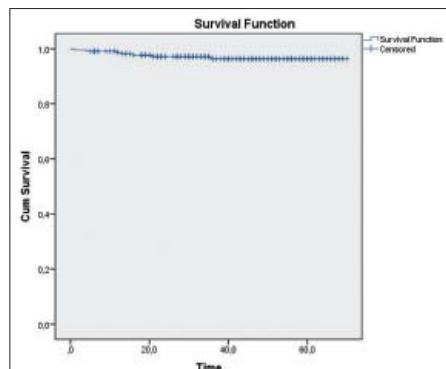


Рис. 1. Общая выживаемость больных ($n = 223$)

Fig. 1. Overall survival of patients ($n = 223$)

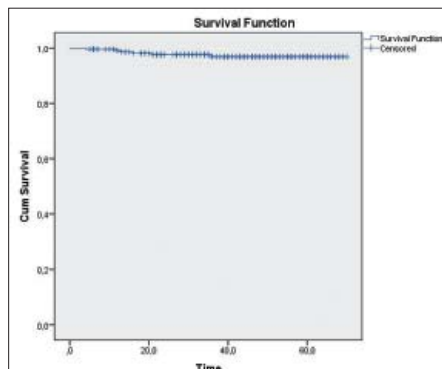


Рис. 2. Выживаемость, зависящая от основного заболевания ($n = 222$)

Fig. 2. Disease specific survival ($n = 222$)

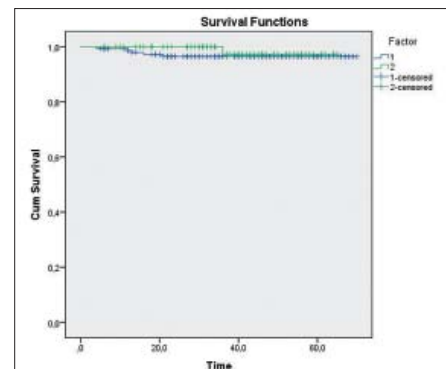


Рис. 3. Выживаемость, зависящая от основного заболевания, при монокулярной (1) РБ ($n = 153$), при бинокулярной (2) РБ ($n = 69$)

Fig. 3. Disease specific survival in monolateral (1) RB ($n = 153$) and in bilateral (2) RB ($n = 69$)

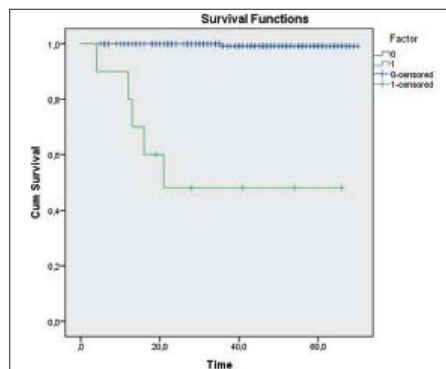


Рис. 4. Выживаемость, зависящая от основного заболевания, при интраокулярной РБ (0) и при экстраокулярной РБ (1)

Fig. 4. Disease specific survival in intraocular RB (0) and in extraocular RB (1)

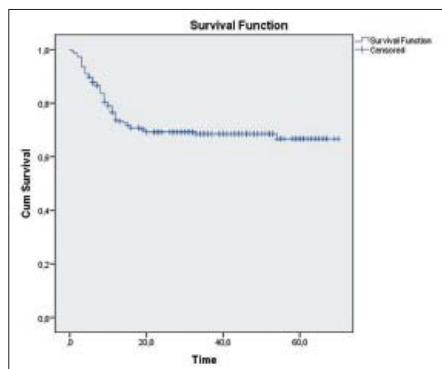


Рис. 5. Бессобытийная выживаемость детей, получивших лечение по поводу РБ ($n = 223$)

Fig. 5. Event-free survival of children receiving treatment for RB ($n = 223$)

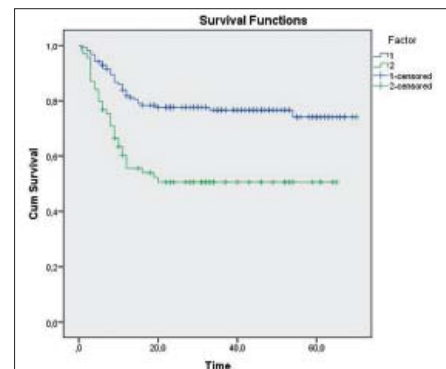


Рис. 6. Бессобытийная выживаемость в группе больных, получивших лечение по поводу монокулярной РБ (1) и бинокулярной РБ (2)

Fig. 6. Event-free survival of children receiving treatment for monolateral RB (1) and bilateral RB (2)

Безрецидивная 5-летняя выживаемость составила $83,3 \pm 3,1$ % в общей когорте ($n = 217$). Из группы для расчета безрецидивной выживаемости исключены 6 пациентов, у которых не достигнута ремиссия по причине летального исхода в результате метастатической болезни ($n = 4$); в результате полиорганной недостаточности, кардиомиопатии, острой сердечной недостаточности III степени, острой почечной недостаточности III степени, токсического гепатита, эрозивного гастродуоденита, отека головного мозга, отека легких спустя 2 дня после первого курса химиотерапии ($n = 1$). В одном случае ремиссия на настоящий момент не достигнута, ребенок получает системную химиотерапию ($n = 1$). Наименьшую вероятность рецидивов имеют пациенты с монокулярной РБ ($n = 149$), 5-летняя безрецидивная выживаемость которых составила $87,8 \pm 3,3$ %; при бинокулярной форме ($n = 68$) — $73,3 \pm 6,4$ %. Результаты анализа по трем тестам для сравнения полученных данных свидетельствуют о том, что имеются значимые различия в функции вероятности рецидивирования в зависимости от латеральности РБ, при этом прогноз лучше у пациентов с монокулярной формой РБ ($p = 0,008; 0,012; 0,009$).

Из 223 детей, получивших лечение по поводу РБ, в 54,3 % случаев ($n = 121$) выполнена первичная энуклеация, из которых 38,1 % составляли дети с односторонним поражением ($n = 85$), 16,1 % — с двусторонним ($n = 36$). Частота первичной энуклеации при монокулярной РБ значимо (в 2 раза) выше (55,2 %; 85 из 154 глаз), чем при бинокулярной РБ (26,1 %; 36 из 138 глаз; $p < 0,01$). Возможно, это обусловлено тем, что при монологической форме группу Е, когда сохранение глаза практически невозможно, диагностировали в 2 раза чаще ($p < 0,01$). В 6 случаях первичной энуклеации

выявлена РБ группы D, в остальных случаях — группы Е ($n = 115$).

У 138 пациентов (171 глаз) предпринята попытка органосохраняющего лечения. Из них у 123 (89,1 %) детей удалось сохранить 152 глаза (88,9 %; рис. 9, 10). При монокулярной РБ у 57 из 69 пациентов (82,6 %; 57 глаз: группы В — 15 глаз, С — 18, D — 19, Е — 5; рис. 11) удалось сохранить глаза, что составило 37,0 % от общего количества больных с монокулярной РБ ($n = 154$). При бинокулярной РБ у 66 (95,7 %) из 69 больных удалось сохранить 95 из 102 глаз (93,1 %; группы А — 16 глаз, В — 38, С — 14, D — 24, Е — 3), что составило 68,8 % от общего количества глаз группы больных с бинокулярной РБ ($n = 138$; табл. 2). При бинокулярной форме удается сохранить большее количество глаз ($p = 0,046$), что может быть связано с более ранним выявлением заболевания, чем при монокулярной форме.

Кумулятивная вероятность сохранения глаз ($n = 171$) составила $85,7 \pm 3,7$ % через 5 лет (рис. 12): при монокулярной РБ ($n = 69$) — $78,2 \pm 6,6$ %, при бинокулярной РБ ($n = 102$) — $92,2 \pm 2,8$ %. По данным 3 тестов выявлена статистически значимая межгрупповая разница вероятности сохранения глаз при монокулярной и бинокулярной РБ ($p = 0,042; 0,044; 0,045$; рис. 13). Возможно, это связано с выявлением РБ на более ранних стадиях развития при билатеральной форме. Пятилетняя кумулятивная вероятность сохранения глаз в зависимости от групп А, В, С, D составила 100, 100, 76,6 $\pm$ 6,9, 71,1 $\pm$ 1,9 % соответственно (рис. 14).

Пятилетняя выживаемость детей с монокулярным поражением, зависящая от основного заболевания, при органосохраняющем лечении ($n = 69$) составила 100 %, после первичной энуклеации ($n = 85$) — $93,4 \pm 2,9$ % (рис.

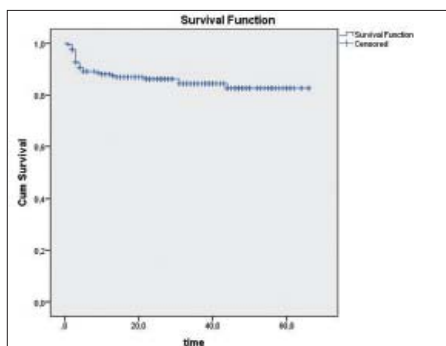


Рис. 7. Безрецидивная выживаемость ($n = 208$)

Fig. 7. Relapse-free survival ($n = 208$)

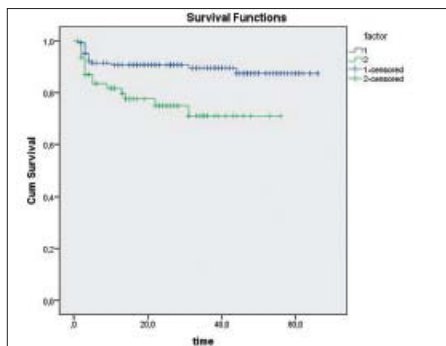


Рис. 8. Безрецидивная выживаемость больных монокулярной (1) и бинокулярной (2) РБ

Fig. 8. Relapse-free survival of patients with monolateral RB (1) and with bilateral (2) RB

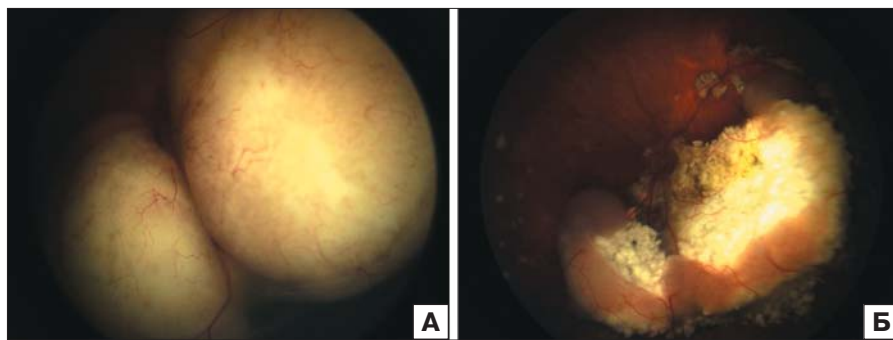


Рис. 9. Ретинобластома с экзофитным ростом до (А) и после (Б) локальной химиотерапии

Fig. 9. Retinoblastoma with exophytic growth before (A) and after (B) local chemotherapy

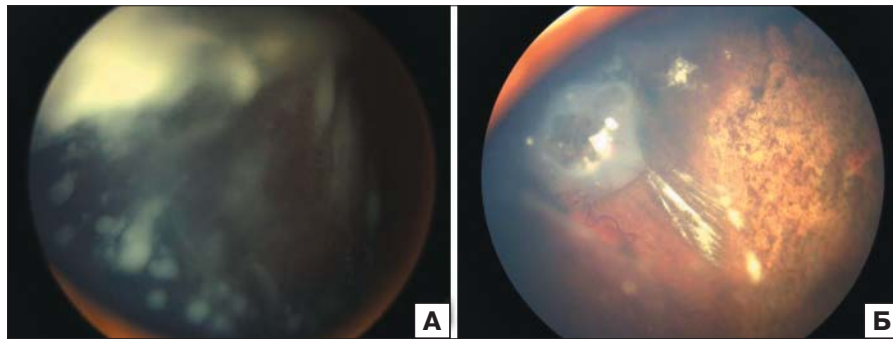


Рис. 10. Ретинобластома с эндофитным ростом до (А) и после (Б) локальной химиотерапии

Fig. 10. Retinoblastoma with endophytic growth before (A) and after (B) local chemotherapy

Таблица 2. Эффективность органосохраняющего лечения РБ
Table 2. The effectiveness of organ-preserving treatment of RB

Результат Result	Монокулярная форма Monolateral RB n = 69*	Бинокулярная форма Bilateral RB n = 102*
Удалось сохранить, количество глаз Organ-preserving treatment was successful, number of eyes	57 (82,6 %)	95 (93,1 %)

Примечание. * — количество глаз с попыткой органосохраняющего лечения.

Note. * — number of eyes when trying organ-preserving treatment.

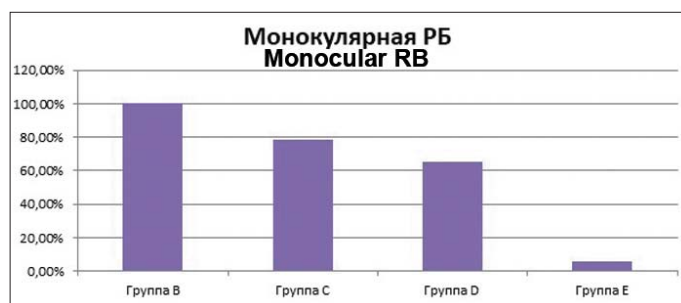


Рис. 11. Эффективность органосохраняющего лечения при монокулярной РБ в зависимости от групп по классификации ABC

Fig. 11. The effectiveness of organ-preserving treatment for monocular RB, depending on the groups classified by ABC

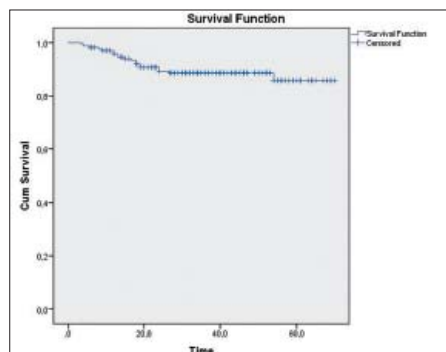


Рис. 12. Кумулятивная вероятность сохранения глаз (n = 171)

Fig. 12. Ocular survival cumulative probability (n = 171)

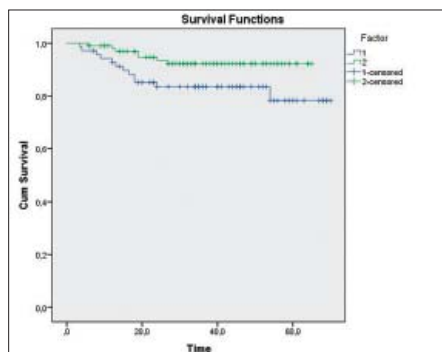


Рис. 13. Кумулятивная вероятность сохранения глаз при монокулярной (1) и бинокулярной (2) РБ

Fig. 13. Ocular survival in monolateral RB (1) and bilateral (2) RB

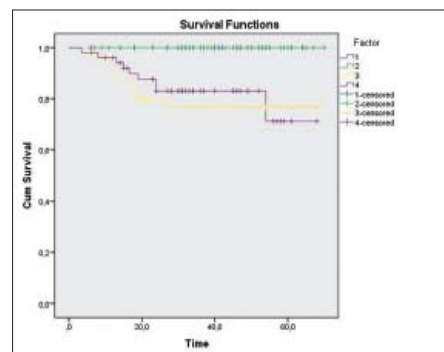


Рис. 14. Кумулятивная вероятность сохранения глаз в зависимости от групп по системе международной классификации ABC (1 = A, 2 = B, 3 = C, 4 = D)

Fig. 14. Ocular survival depending on the groups of the international classification ABC (1 = A, 2 = B, 3 = C, 4 = D)

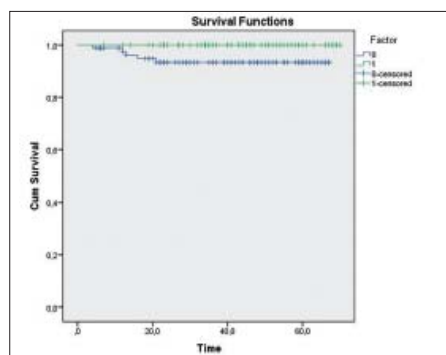


Рис. 15. Выживаемость детей с монокулярной РБ, зависящая от основного заболевания, при попытке органосохраняющего лечения (1) и после первичной энуклеации (0)
Fig. 15. Disease specific survival of children with monolateral RB with organ-preserving treatment (1) and after primary enucleation (0)

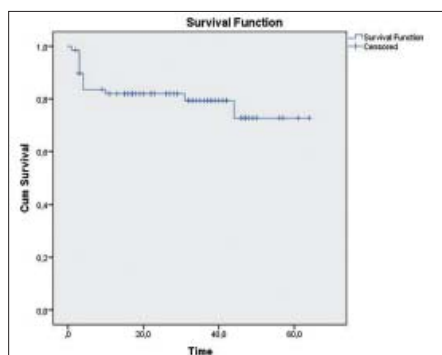


Рис. 16. Безрецидивная выживаемость детей с монокулярной РБ при попытке органосохраняющего лечения
Fig. 16. Relapse-free survival of patients with monolateral RB with organ-preserving treatment

15), что подтверждено статистически: кривая выживаемости детей при применении органосохраняющего лечения значительно отличается от кривой выживаемости при первичной энуклеации ($p = 0,033; 0,034; 0,033$). Полученные данные свидетельствуют о том, что органосохраняющее лечение, проведенное по строгим показаниям, при интраокулярной РБ не повышает риск метастазирования и смерти. Безрецидивная выживаемость детей с монокулярной РБ при органосохраняющем лечении составила $72,7 \pm 8,4 \%$ (рис. 16). Несмотря на то, что в четверти случаев при органосохраняющем лечении высока вероятность рецидива, шансы на сохранение глаз велики.

сохраняющем лечении высока вероятность рецидива, шансы на сохранение глаз велики.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время РБ относится к высококурабельным заболеваниям с выживаемостью более 90 % в развитых странах [21]. В США 5-летняя выживаемость пациентов с РБ (2003–2009 гг.) составляет 99 % (99,8 % — для монолатеральной формы, 97,6 % — для билатеральной формы) [1]. Показатели выживаемости в США увеличились с 1970

по 2010 г., при этом общая 5-летняя выживаемость за 1975–1979 гг. составила 93,7 %, за 1980–1989 гг. — 93,7 %, за 1990–1999 гг. — 97,5 % и за 2000–2010 гг. — 97 % [22]. По данным E. Broaddus и соавт. [23], 5-летняя выживаемость в США увеличивалась с 92,3 % (1975–1984) до 93,9 % (1985–1994) и до 96,5 % (1995–2004). Однако в последней работе авторы учитывали в качестве причины летальных исходов не только метастатическую болезнь и трилатеральную форму РБ, но и вторые злокачественные опухоли, сепсис и другие факторы. По данным регистра НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца [2], 5-летняя выживаемость больных РБ составляла 98,6 и 94,5 % при односторонней и двусторонней формах соответственно. Общая 5-летняя выживаемость при группах С-D составляет 97,7 % [24]. В нашем исследовании общая выживаемость характеризует всю группу больных, начавших лечение, и показывает фактическую выживаемость на указанный срок наблюдения, учитывая летальный исход как в результате метастатической болезни, так и осложнений лечения. Для расчета выживаемости, зависящей от основного заболевания, смерть от других причин, кроме смерти от метастатической болезни, не учитывалась. По нашим данным, общая 5-летняя выживаемость детей, получивших лечение по поводу РБ, составила $96,2 \pm 1,4$ %. Выживаемость детей, зависящая от основного заболевания, в общей когорте составила $96,8 \pm 1,3$ %, в группе детей с монокулярной РБ — $96,5 \pm 1,5$ %, при бинокулярной РБ — $97,3 \pm 2,7$ %. Необходимо отметить, что, по нашим данным, при билатеральном поражении выживаемость несколько выше по сравнению с монологической формой, что соответствует данным A. MacCarthy и соавт. [25]. Однако достоверных различий между ними не выявлено.

В многоцентровом когортном ретроспективном исследовании J. Lu и соавт. [8] продемонстрировали данные по метастазированию и общей выживаемости больных монокулярной РБ после первичной энуклеации (2007–2017 гг.). Авторы отмечают, что метастатическая болезнь развилась у 9 (3,9 %) из 228 пациентов. Средний срок от момента установления диагноза до метастазирования составил 6,5 мес (от 2 до 12 мес). Из них летальный исход наступил в 4 случаях, в среднем через 18 мес после выявления метастазов (от 2,8 до 45 мес). Средний срок наблюдения за 5 выжившими пациентами с метастатической болезнью составил 45 мес (от 14 до 91 мес) после развития метастазов. Вероятность для пациентов с монокулярной РБ после первичной энуклеации прожить 5 лет без метастазирования, по данным J. Lu и соавт., составила 96 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ): 94–99 %). Выживаемость пациентов составила 98 % (95%-ный ДИ: 96–100 %) [8]. По нашим данным, выживаемость детей с односторонним поражением после первичной энуклеации составила $93,4 \pm 2,9$ %, что соответствует данным литературы.

Благодаря усовершенствованию лучевых технологий, внедрению новых химиопрепаратов и методов их доставки, в последние 15 лет достигнут значительный прогресс в лечении больных РБ. Органосохраняющее лечение позволяет сохранить глаз не только как анатомический орган, но и обеспечить остаточное предметное, а в ряде случаев и высокое зрение [26]. При использовании тандемного комбинированного подхода, включающего системную и селективную интраартериальную химиотерапию с дополнением при необходимости интравитреальной химиотерапии и методов локального разрушения опухоли, 5-летняя вероятность сохранения глаз при РБ групп С и D составляет 81,8 и 80,0 % соответственно [24]. По данным D. Abramson и соавт. [27], вероятность сохранения глаз при бинокулярной форме при

применении комбинированного лечения, включающего СИАХТ и методы локального разрушения, составляет 99,2 % через год, 96,9 % через 2 и 3 года и 94,9 % в течение 4–7 лет. Эффективность лечения составила 100 % глаз с РБ группы А, 93 % — группы В, 90 % — группы С и 47 % — группы D [28].

По нашим данным, при попытке органосохраняющего лечения при монокулярной РБ удалось сохранить 82,6 % глаз ($n = 57$ из 69 глаз), при бинокулярной РБ — 93,1 % глаз ($n = 95$ из 102 глаза). Пятилетняя вероятность сохранения глаз в зависимости от групп А, В, С, D составила 100, 100, $76,6 \pm 6,9$, $71,1 \pm 11,9$ % соответственно. Безрецидивная выживаемость детей с монокулярной РБ при попытке органосохраняющего лечения, по нашим данным, составила $71,3 \pm 8,4$ %. Это подтверждает данные J. Francis и соавт. [29] о том, что примерно у четверти пациентов при органосохраняющем лечении возникают рецидивы, но при этом шансы на сохранение глаз велики.

Тенденция к расширению показаний для комбинированного органосохраняющего лечения поддерживается большинством специалистов [15, 30, 31]. Показано, что применение локальной химиотерапии при РБ групп С-D не увеличивает количество рецидивов и частоту смертности от метастатической болезни [15, 32, 33]. По данным D. Abramson и A. Scheffler [26], случаев метастазирования при применении СИАХТ (тандемной терапии) не отмечено со средним сроком наблюдения до 3 лет. Риск смерти от метастатической болезни детей с интраокулярной РБ, получавших СИАХТ, в течение 10 лет после начала лечения составляет менее 1 % [34]. По нашим данным, 5-летняя выживаемость детей с односторонним интраокулярным поражением, зависящая от основного заболевания, при органосохраняющем лечении составила 100 % в группах А-Е, что свидетельствует о том, что строгое соблюдение критериев для органосохраняющего лечения не повышает риск метастазирования и смерти у данных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе проведен анализ общей, зависящей от основного заболевания, бессобытийной, безрецидивной выживаемости и вероятности сохранения глаз в когорте пациентов, получивших лечение по поводу РБ в двух федеральных центрах. Показано, что при первичном обращении односторонняя РБ (группа Е), при которой невозможно проведение органосохраняющего лечения, выявлена в 56,5 % случаев, что в 2 раза чаще, чем при двусторонней РБ — 26,8 % ($p < 0,01$). Таким образом, при бинокулярной форме удается сохранить большее количество глаз, чем при монокулярной форме. Выбор в пользу метода органосохраняющего лечения зависит не только от стадии и латеральности опухоли, но и от строгого соблюдения протокола лечения, которое нужно проводить в клиниках, специализирующихся на лечении РБ. Строгое соблюдение критериев для органосохраняющего лечения не повышает риск метастазирования. Показано, что вовремя проведенная энуклеация при абсолютных показаниях остается методом выбора для спасения жизни ребенка. Таким образом, за последнюю декаду лет произошла революция в терапии детей с РБ, обусловленная как внедрением новых высокотехнологичных методик, так и сменой стратегии лечения, направленного на увеличение выживаемости и качества жизни ребенка.

Литература/References

1. Ward E., DeSantis C., Robbins A., Kohler B., Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics. CA Cancer J. Clin. 2014; 64 (2): 83–103. doi: 10.3322/caac.21219

2. Саакян С.В. Ретинобластома (клиника, диагностика, лечение) Москва: ОАО «Изд-во Медицина»; 2005. [Saakyan S.V. Retinoblastoma (clinical features, diagnosis, treatment). Moscow: ОАО «Izd-vo Meditsina»; 2005 (in Russian)].
3. Kao L.Y., Su W.W., Lin Y.W. Retinoblastoma in Taiwan: survival and clinical characteristics 1978–2000. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2002; 46 (5): 577–80. doi: 10.1016/s0021-5155(02)00546-4
4. Chang C.Y., Chiou T.J., Hwang B., et al. Retinoblastoma in Taiwan: survival rate and prognostic factors. *Jpn. J. Ophthalmol* 2006; 50 (3): 242–9. doi: 10.1007/s10384-005-0320-y
5. Swaminathan R., Rama R., Shanta V. Childhood cancers in Chennai, India, 1990–2001: incidence and survival. *Int. J. Cancer.* 2008; 122 (11): 2607–11. doi: 10.1002/ijc.23428
6. Wessels G., Hesseling P.B. Outcome of children treated for cancer in the Republic of Namibia. *Med. Pediatr. Oncol.* 1996; 27 (3): 160–4. doi: 10.1002/(SICI)1096-911X(199609)27:3<160::AID-MPO5>3.0.CO;2-C
7. Bowman R.J., Mafwiri M., Luthert P., Luande J., Wood M. Outcome of retinoblastoma in east Africa. *Pediatr. Blood Cancer.* 2008; 50 (1): 160–2. doi: 10.1002/pbc.21080
8. Lu J.E., Francis J.H., Dunkel I.J., et al. Metastases and death rates after primary enucleation of unilateral retinoblastoma in the USA 2007–2017. *Br. J. Ophthalmol.* 2019; 103 (9): 1272–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312915
9. Hu H., Zhang W., Wang Y., et al. Characterization, treatment and prognosis of retinoblastoma with central nervous system metastasis. *BMC Ophthalmol.* 2018; 18 (107). doi: 10.1186/s12886-018-0772-8
10. Kivela T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. *Br. Journ. Ophthalmol.* 2009; 93 (9): 1129–31. doi:10.1136/bjo.2008.150292
11. Ueda T., Koga Y., Yoshikawa H., et al. Survival and ocular preservation in a long-term cohort of Japanese patients with retinoblastoma. *BMC Pediatr.* 2020; 20: 37. doi: 10.1186/s12887-020-1923-7
12. Camp D.A., Dalvin L.A., Schwendeman R., Lim L.S., Shields C.L. Outcomes of neonatal retinoblastoma in pre-chemotherapy and chemotherapy eras. *Indian J. Ophthalmol.* 2019; 67: 1997–2004. doi: 10.4103/ijo.ijo_634_19
13. Murphee A.L., Villablanca J.G., Deegan W.F. 3rd, et al. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch. Ophthalmol.* 1996; 114: 1348–56. doi: 10.1001/archophth.1996.01100140548005
14. Белкина Б.М., Дурнов Л.А., Поляков В.Г. и др. Лечебная тактика и результаты комплексного лечения ретинобластомы у детей в распространенных стадиях заболевания. Вопросы онкологии. 1997; 43 (4): 435–9. [Belkina B.M., Durnov L.A., Polyakov V.G., et al. Therapeutic tactics and results of complex treatment of retinoblastoma in children in the common stages of the disease. *Voprosy onkologii.* 1997; 43 (4): 435–9 (in Russian)].
15. Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Горовцова О.В. и др. Новая эра органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой в России: мультицентровое когортное исследование. Онкопедиатрия. 2018; 5 (1): 51–69. [Ushakova T.L., Trofimov I.A., Gorovtsova O.V., et al. A new era of organ-preserving treatment in pediatric intraocular retinoblastoma in Russia: a multicenter cohort study. *Oncopediatrics.* 2018; 5 (1): 51–69 (in Russian). doi: 10.15690/onco.v5i1.1866]
16. Саакян С.В., Жаруа А.А., Мякошина Е.Б., Лазарева Л.А., Яковлев С.Б. Суперселективная интраартериальная химиотерапия в лечении резистентных и далеко зашедших форм ретинобластомы: возможные осложнения и меры их профилактики. Российская педиатрическая офтальмология. 2013; 1: 31–4. [Saakyan S.V., Zharua A.A., Myakoshina E.B., Lazareva L.A., Yakovlev S.B. Superselective intra-arterial chemotherapy for the treatment of refractory and advanced retinoblastoma: possible complications and measures for their prevention *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya.* 2013; 1: 31–4 (in Russian)].
17. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Поляков В.Г., Ушакова Т.Л., Исмаилова Д.М. Макулопатия и хориоретинопатия у детей с ретинобластомой на фоне химиотерапии: клинико-морфометрические исследования. Российская педиатрическая офтальмология. 2018; 13 (4): 167–75. [Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Polyakov V.G., Ushakova T.L., Ismailova D.M. Maculopathy and chorioretinopathy in children with retinoblastoma during chemotherapy: clinical and morphometric studies. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya.* 2018; 13 (4): 167–75 (in Russian)].
18. Долгушин Б.И., Ушакова Т.Л., Погребняков И.В. и др. Роль селективной интраартериальной и интравитреальной химиотерапии в органосохраняющем лечении детей с ретинобластомой. Забайкальский медицинский вестник. 2018; 1: 7–24. [Dolgushin B., Ushakova T., Pogrebnyakov I., et al. The role of selective intraarterial and intravitreal chemotherapy in organ-preserving treatment of the children with an intraocular retinoblastoma. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik.* 2018; 1: 7–24 (in Russian)].
19. Cassoux N., Lumbroso L., Levy-Gabriel C., et al. Retinoblastoma: update on current management. *Asia Pac. J. Ophthalmol (Phila).* 2017; 6 (3): 290–5. doi: 10.22608/APO.201778
20. Linn Murphree A. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmology Clinics of North America.* 2005; 18 (1): 41–53. doi:10.1016/j.ohc.2004.11.003
21. Яценко Т.В., Громакина Е.В. Эпидемиологические аспекты ретинобластомы. Медицина в Кузбассе. 2015; 14 (2): 4–9. [Yanchenko T.V., Gromakina E.V. Epidemiological aspects of retinoblastoma. *Meditsina v Kuzbasse.* 2015; 14 (2): 4–9 (in Russian)].
22. Tamboli D., Topham A., Singh N., Singh A.D. Retinoblastoma: A SEER dataset evaluation for treatment patterns, survival, and second malignant neoplasms. *Am. J. Ophthalmol.* 2015; 160 (5): 953–8. doi: 10.1016/j.ajo.2015.07.037
23. Broadus E., Topham A., Singh A.D. Survival with retinoblastoma in the USA: 1975–2004. *Br. J. Ophthalmol.* 2009; 93 (1): 24–7.
24. Саакян С.В., Иванова О.А., Горовцова О.В. и др. Отдаленные итоги лечения детей с интраокулярной ретинобластомой. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (33): 14–7. [Saakyan S.V., Ivanova O.A., Gorovtsova O.V., et al. Long-term results of children with intraocular retinoblastoma treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2019; 15 (33): 14–7 (in Russian). doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-33-14-17]
25. MacCarthy A., Birch J.M., Draper G.J., et al. Retinoblastoma: treatment and survival in Great Britain 1963 to 2002. *Br. J. Ophthalmol.* 2009; 93 (1): 38–9. doi: 10.1136/bjo.2008.139626
26. Abramson D.H., Scheffer A.C. Update on retinoblastoma. *Retina.* 2004; 24 (6): 828–48. doi: 10.1097/00006982-200412000-00002
27. Abramson D.H., Marr B.P., Francis J.H., et al. Simultaneous bilateral ophthalmic artery chemosurgery for bilateral retinoblastoma (Tandem Therapy). *PLoS One.* 2016; 11 (6): e0156806. doi: 10.1371/journal.pone.0156806
28. Shields C.L., Mashayekhi A., Au A.K., et al. The international classification of retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology.* 2006; 113: 2276–80. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.06.018
29. Francis J.H., Levin A.M., Zabor E.C., Gobin Y.P., Abramson D.H. Ten-year experience with ophthalmic artery chemosurgery: ocular and recurrence-free survival. *PLOS ONE.* 2018; 13 (5): e0197081. doi:10.1371/journal.pone.0197081
30. Brennan R.C., Qaddoumi I., Mao S., et al. Ocular salvage and vision preservation using a Topotecan-based regimen for advanced intraocular retinoblastoma. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35(1): 72–7. doi: 10.1200/JCO.2016.69.2996
31. Kaliki S., Mittal P., Mohan S. Bilateral advanced (group D or E) intraocular retinoblastoma: outcomes in 72 Asian Indian patients. *Eye (Lond).* 2019; 33 (8): 1297–304. doi:10.1038/s41433-019-0409-z
32. Abramson D.H., Marr B.P., Brodie S.E., et al. Ophthalmic artery chemosurgery for less advanced intraocular retinoblastoma: five-year review. *PLoS One.* 2012; 7 (4): e34120. doi: 10.1371/journal.pone.0034120
33. Abramson D.H., Dunkel I.J., Brodie S.E., Marr B., Gobin Y.P. Bilateral superselective ophthalmic artery chemotherapy for bilateral retinoblastoma: tandem therapy. *Arch Ophthalmol.* 2010; 128 (3): 370–2. doi: 10.1001/archophthol.2010.7
34. Abramson D.H., Shields C.L., Jabbour P., et al. Metastatic deaths in retinoblastoma patients treated with intraarterial chemotherapy (ophthalmic artery chemosurgery) worldwide. *International journal of retina and vitreous.* 2017; 3: 40. doi: 10.1186/s40942-017-0093-8

Вклад авторов в работу: С.В. Саакян — написание текста, научное редактирование; О.А. Иванова — набор материала, техническое редактирование; С.С. Тадевосян — набор материала, обработка материала, статистический анализ, написание текста; А.Ю. Цыганков — написание текста, техническое редактирование; оформление библиографии; Л.В. Ольхова — статистический анализ, техническое редактирование; Т.Л. Ушакова — набор материала, научное редактирование; В.Г. Поляков — научное редактирование.

Authors' contribution: S.V. Saakyan — article writing and scientific editing; O.A. Ivanova — data collection and technical editing; S.S. Tadevosyan — data collection, statistical processing, article writing; A.Yu. Tsygankov — article writing, technical editing, finalization of references; L.V. Olkhova — statistical processing, technical editing; T.L. Ushakova — data collection and scientific editing; V.G. Polyakov — final scientific editing.

Поступила: 27.06.2020

Переработана: 20.07.2020

Принята к печати: 25.07.2020

Originally received: 27.06.2020

Final revision: 20.07.2020

Accepted: 25.07.2020

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногызская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

³ Обособленное структурное подразделение РДКБ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Минздрава России, Ленинский пр-т, д. 117, 119571, Москва, Россия

Светлана Владимировна Саакян — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, зав. учебной частью кафедры глазных болезней ФДПО²

Ольга Андреевна Иванова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела офтальмоонкологии и радиологии¹

Сюзанна Сережаевна Тадевосян — аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии¹

Алексей Юрьевич Цыганков — канд. мед. наук, младший научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, ассистент кафедры глазных болезней ФДПО²

Людмила Владимировна Ольхова — врач — детский онколог отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, врач — детский онколог отделения трансплантации костного мозга³

⁴ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское шоссе, 24, Москва, 115478, Россия

⁵ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2, 123242, Москва, Россия

Татьяна Леонидовна Ушакова — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи⁴, профессор кафедры детской онкологии⁵

Владимир Георгиевич Поляков — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, советник директора НИИ детской онкологии и гематологии, руководитель отделения опухолей головы и шеи⁴, заведующий кафедрой детской онкологии⁵

Для контактов: Сюзанна Сережаевна Тадевосян, syuzanna9.05@mail.ru

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya st., Moscow, 105062, Russia

² Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya st., Moscow, 127473, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, 117, Leninskiy prospect, Moscow, 119571, Russia

Svetlana V. Saakyan — Dr. of Med. Sci., professor, head of ocular oncology and radiology department¹, deputy director of education, ophthalmology faculty²

Olga A. Ivanova — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist at ocular oncology and radiology department¹

Suzanna S. Tadevosyan — PhD-student at ocular oncology and radiology department¹

Alexey Yu. Tsygankov — Cand. of Med. Sci., researcher at ocular oncology and radiology department¹, assistant at ophthalmology faculty²

Ludmila V. Olkhova — pediatric oncologist of ocular oncology and radiology department¹, pediatric oncologist of bone marrow transplantation department³

⁴ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2, Barrikadnaya st., Moscow, 123242, Russia

Tatiana L. Ushakova — Dr. of Med. Sci., leading researcher of department of head and neck tumors⁴, professor of pediatric oncology department⁵

Vladimir G. Polyakov — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Med. Sci., professor, advisor to the director, head of department of head and neck tumors⁴, head of the pediatric oncology department⁵

Contact information: Suzanna S. Tadevosyan, syuzanna9.05@mail.ru