

*Е.С. Котова<sup>1</sup>, А.А. Яровой<sup>1</sup>, А.В. Голанов<sup>2</sup>, Т.Л. Ушакова<sup>3,4</sup>, В.А. Яровая<sup>1</sup>*

## **Многополюсная брахитерапия мультифокальной ретинобластомы**

<sup>1</sup> ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (ОАО «Деловой центр нейрохирургии»), Москва

<sup>3</sup> НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

<sup>4</sup> ФГБНОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Мультифокальная ретинобластома (РБ) — вариант наиболее тяжелого течения данного заболевания, на долю которого приходится 67–70% случаев бинокулярной РБ. Несмотря на преобладание мультифокальной РБ в клинической практике, в литературе отсутствует информация об эффективности лечения с применением метода брахитерапии (БТ) и различных его модификаций (облучение с нескольких полей, одновременное подшивание двух офтальмоаппликаторов (ОА)). Остаются не изученными вопросы безопасности повторного облучения.

**Цель работы:** оценка эффективности многополюсной БТ в лечении мультифокальной РБ.

**Материалы и методы.** В период с 2007 по 2021 г. методом БТ было пролечено 136 пациентов с РБ (146 глаз), из них многополюсное облучение было проведено 42 пациентам (46 глаз — 106 очагов) с мультифокальной РБ. Средний возраст на момент лечения составил 26,8 мес (от 6 до 67 мес). Облучение проводилось в следующих вариантах: с двух полей — 36 глаз, с трех полей — 8 глаз, с четырех полей — 1 глаз, с пяти полей — 1 глаз. БТ с одновременной фиксацией двух ОА в разных отделах глазного дна была проведена 6 пациентам (6 глаз), БТ с последовательным перемещением ОА в смежную или контралатеральную зону — 15 пациентам (15 глаз).

**Результаты.** Клинически полная регрессия опухоли была достигнута в 70% случаев (n=74), частичная регрессия опухоли наблюдалась в 22% случаев (n=23). В 7% случаев (n=8) наблюдался продолженный рост опухоли, в 1% случаев (n=1) — рецидив опухоли через 4 мес после БТ. Локальный контроль над опухолью был достигнут в 92% случаев. Единственные глаза были сохранены в 90% случаев. Радиоиндуцированные осложнения наблюдались в 48% случаев (22 глаза) при среднем сроке наблюдения 55 мес (от 3 до 157 мес). Дополнительно был проведен срав-

нительный анализ эффективности многополюсной БТ с однополюсной БТ, в результате которого было показано, что многополюсная БТ позволяет достичь сопоставимого уровня локального контроля над опухолью (94%; p=0,128) при закономерно большем числе постлучевых осложнений (46%; p=0,02), что достоверно не оказывает влияния на органосохраняющую эффективность проводимого лечения (83%; p=0,16).

**Выводы:** многополюсная БТ показала высокую эффективность и относительную безопасность в лечении пациентов с мультифокальной РБ.

**Ключевые слова:** мультифокальная ретинобластома, многополюсная брахитерапия, рутений-106, стронций-90

### **Введение**

Ретинобластома (РБ) — злокачественная опухоль органа зрения, поражающая сетчатую оболочку, являющаяся наиболее распространённой внутриглазной злокачественной опухолью у детей младшего возраста [1].

Вариантом наиболее тяжелого течения данного заболевания является мультифокальная форма, которая характеризуется наследственным характером поражения, высоким риском рецидивирования, поражением нескольких квадрантов глазного дна, а также возможностью метахронного поражения парного глаза. Частота встречаемости мультифокальной формы среди пациентов с бинокулярной РБ, по данным литературы, составляет 67–70% [2, 3]. Несмотря на преобладание мультифокальной РБ в клинической практике, в литературе отсутствует информация об эффективности ее лечения с применением метода брахитерапии (БТ) — контактного облучения опухоли радиоактивными пластинками. Метод БТ был впервые предложен Moore P. и Stallard H. в 1929 г. и с тех пор занимает одно из важнейших мест в схеме органосохраняющего лечения РБ [1, 4–7].

До настоящего времени остаются не изученными вопросы безопасности повторного облучения, облучения с нескольких полей, одновременного подшивания двух офтальмоапликаторов (ОА).

Цель работы — оценка эффективности многопольной брахитерапии в лечении мультифокальной РБ.

### Материал и методы

В период с 2007 по 2021 г. в отделе офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» методом БТ было пролечено 136 пациентов с РБ (146 глаз), из них многопольное облучение было проведено 42 пациентам (46 глаз — 106 очагов) с мультифокальной РБ. В исследование вошло 22 мальчика (52%) и 20 девочек (48%). Средний возраст на момент лечения составил 26,8 мес (от 6 до 67 мес). Бинокулярная форма РБ наблюдалась у

34 пациентов, монокулярная — у 8. Единственные глаза были у 10 пациентов.

Распределение глаз по стадиям и группам согласно классификации TNM и ABC-классификации РБ было следующим: T1a, группа А — 6 (13%); T1b, группа В — 15 (33%); T2a, группа С — 8 (17%); T2b, группа D — 17 (37%).

В 88% (n=37) БТ проводилась в сочетании с системной и локальной — селективной интраартериальной и интравитреальной химиотерапией (ХТ). В 10% (n=4) БТ проводилась в комбинации с локальной ХТ, и лишь в 2% (n=1) БТ использовалась в качестве самостоятельного метода лечения. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) была проведена до БТ в 10% случаев (n=4).

Облучение проводилось в следующих вариантах: с двух полей — 36 глаз, с трех полей — 8 глаз, с четырех полей — 1 глаз, с пяти полей — 1 глаз. БТ с одновременной фиксацией двух ОА в разных отделах глазного дна была проведена 6 пациентам (6 глаз), БТ с последовательным перемещением ОА в смежную или контралатеральную зону — 15 пациентам (15 глаз).

Для проведения БТ применяли ОА, содержащие изотопы Ru-106+Rh-106 (русского и немецкого производства)

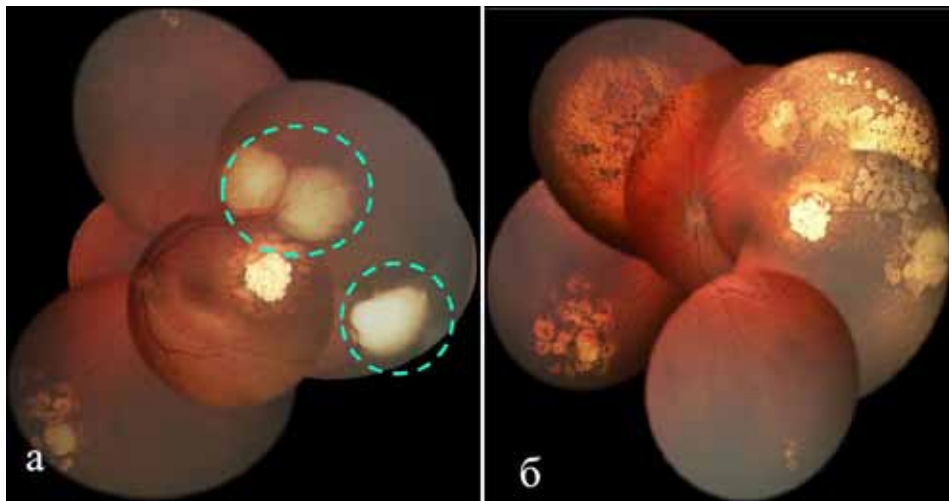


Рис. 1. Пациент Л. а — панорама глазного дна до проведения БТ; б — полная регрессия опухолевых очагов через 7 мес после БТ с перемещением рутениевого ОА

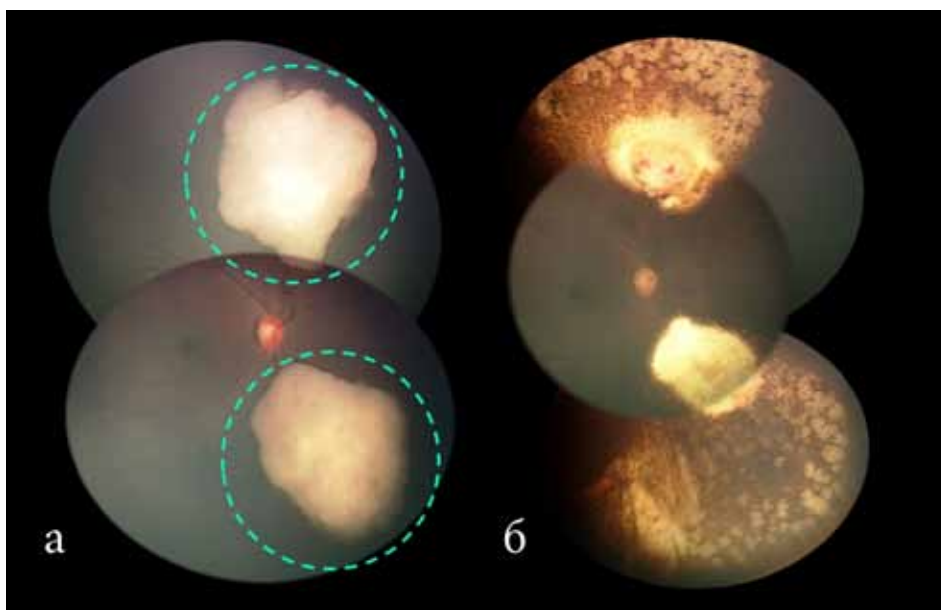


Рис. 2. Пациент Ж. а — панорама глазного дна до проведения БТ; б — полная регрессия опухолевых очагов через 8 мес после БТ с одновременным подшиванием двух рутениевых ОА

и Sr-90+Y-90 (российского производства). С использованием рутениевых ОА пролечено 27 пациентов (29 глаз), стронциевых ОА — 6 пациентов (6 глаз). 9 пациентам (11 глаз) БТ проведена с применением как рутениевых, так и стронциевых ОА.

Операция подшивания ОА проводилась по методике, описанной нами ранее [8]. Выбор между одновременным или последовательным подшиванием ОА определялся наличием необходимого вида и типа ОА и зависел от размеров опухолевых очагов и их локализации.

Например, пациенту Л. проведено одновременное облучение двух опухолевых очагов, локализованных в верхненаружном отделе, рутениевым ОА типа ССА немецкого производства (апикальная и склеральная доза составила 89 Гр и 357 Гр соответственно), с последующим его перемещением в нижне-наружный отдел (доза на вершину опухоли составила 94 Гр, на склеру — 314 Гр) (рис. 1).

Пациенту Ж. проведено одновременное подшивание двух рутениевых ОА типа Р4 российского производства в верхнем и нижнем отделах (апикальные и склеральные дозы составили 85, 99 Гр и 242, 198 Гр соответственно) (рис. 2).

Поглощенные дозы  $\beta$ -облучения при БТ с рутениевыми ОА составили в среднем 90 Гр (от 55 до 137 Гр) на вершину опухоли и 340 Гр (от 116 до 1000 Гр) на склеру, при БТ со стронциевыми ОА данные показатели составили 174 Гр (от 129 до 236 Гр) на вершину очага и 680 Гр (от 386 до 1123 Гр) на склеру.

Параметры очагов при БТ с рутениевыми ОА в среднем составили 2,9 мм (от 0,8 до 7 мм) по высоте и 6,5 мм (от 2,5 до 12,3 мм) по протяженности основания очага. Подобные параметры для БТ со стронциевыми ОА составили 1,8 мм (от 0,7 до 2,9 мм) и 4,8 мм (от 2,5 до 8,9 мм) соответственно. Очаги РБ в 75,5% (80 очагов) имели периферическую локализацию и в 24,5% (26 очагов) центральную — в непосредственной близости от макулярной зоны и диска зрительного нерва.

### Результаты исследования

Эффект после БТ оценивался согласно общепринятым типам регрессии [9, 10]. Клинически полная регрессия опухоли была достигнута в 70% случаев (n=74), что соответствует I типу (n=11) и IV типу (n=63) регрессии. Средний срок наступления регрессии составил 5 мес (от 1 до 19 мес).

Частичная регрессия опухоли наблюдалась в 22% случаев (n=23), из них в 13% (n=14) потребовалось дополнительное лечение: повторное проведение БТ ввиду асимметричного положения ОА (n=2), проведение транспупиллярной термотерапии (ТТТ) (n=10) и криодеструкции (КД) (n=2). В результате удалось достичь регрессии опухоли (I тип — 3 очага, II тип — 1 очаг, III тип — 7 очагов, IV тип — 3 очага).

Продолженный рост опухоли наблюдался в 7% (n=8), что потребовало повторного проведения БТ (n=3), проведения БТ совместно с ТТТ и КД (n=2), удаления глазного яблока по причине прогрессии опухоли (n=3).

Рецидив опухоли наблюдался в 1% случаев (n=1) через 4 мес после БТ, что потребовало проведения дополнительного сеанса ТТТ.

Развитие интраокулярных осложнений БТ было зафиксировано в 48% случаев (22 глаза), среди которых отмечены: непролиферативная ретинопатия — в 15% (7 глаз); оптическая нейропатия (папиллопатия) — в 30% (14 глаз); экссудативная отслойка сетчатки — в 11% (5 глаз); частичный гемофтальм — в 24% (11 глаз) и тотальный гемофтальм — в 4% (2 глаза), лучевая катаракта — в 13% (6 глаз), вторичная глаукома — в 2% (1 глаз). Следует отметить, что в 91% случаев (20 глаз) осложнения были ассоциированы с применением рутениевых ОА и лишь в 9% (2 глаза) с применением стронциевых ОА.

В большинстве случаев осложнения были купированы посредством консервативной (11 глаз) и ретробульбарной инфузионной терапии (5 глаз), описанной ранее [11]. В 1 случае ввиду развития тотального гемофтальма на единственном глазу была проведена витрэктомия с одновременной ирригацией мелфалана по описанной методике [12, 13]. В 6 случаях была проведена энуклеация по причине прогрессии опухоли (n=4), развития геморрагических осложнений с невозможностью визуального контроля глазного дна (n=2).

Локальный контроль над опухолью был достигнут в 92% случаев. Единственные глаза сохранены в 90% случаев (9 из 10 пациентов). Энуклеация проведена в 13% случаев (6 глаз). Средний срок наблюдения составил 55 мес (от 3 до 157 мес).

Зрительные функции, учитывая малый возраст пациентов, удалось оценить в 48% случаев (n=22). Острота зрения выше 0,05 наблюдалась в 35% (n=16): от 0,5 до 1,0 — 6 глаз, от 0,1 до 0,5–8, от 0,05 до 0,1–2. Острота зрения менее 0,05 была зарегистрирована в 13% (n=6). В 52% (n=24) при обследовании глазного дна в условиях медикаментозного сна патологии ДЗН и МЗ обнаружено не было, в связи с чем предполагаются высокие зрительные функции.

Стоит отметить, что вопрос возможности повторного и многократного подшивания ОА в случаях мультифокального поражения остается дискуссионным, в связи с чем в настоящем исследовании был проведен сравнительный анализ эффективности многополюсной БТ с однополюсной БТ. Были сформированы статистически однородные группы сравнения по высоте и протяженности опухолевого очага, его локализации, возрасту пациентов на момент проведения лечения, срокам наблюдения, предшествующей СИАХТ и видам используемых для облучения ОА. В результате стандартизации группа многополюсной БТ составила 33 пациента (35 глаз — 78 опухолевых очагов), а группа однополюсной БТ — 60 пациентов (60 глаз — 60 опухолевых очагов) (табл. 1).

**Таблица 1. Основные показатели в стандартизированных группах сравнения**

Критерий	Многопольная БТ	Однопольная БТ	p
	(n=78)	(n=60)	
Ср. высота опухоли, мм (диапазон)	2,6 (0,7-6,3)	2,7 (1,0-7,5)	0,91*
Ср. протяженность опухоли, мм (диапазон)	6,0 (2,8-12,3)	6,0 (2,0-12,0)	0,71*
Локализация опухоли (центральная/периферическая)	18/60	19/41	0,26**
Ср. срок наблюдения, мес (диапазон)	48,5 (3-107)	40,8 (3-100)	0,1*
Ср. возраст на момент лечения, мес(диапазон)	26,2 (6-65)	25,5 (4-109)	0,187*
Предшествующая СИАХТ (наличие/отсутствие)	41/37	30/30	0,76**
Ср. срок от СИАХТ до БТ, мес (диапазон)	8,3 (1-35)	10,5 (1-48)	0,78*
Вид ОА (рутениевый/стронциевый)	66/12	44/16	0,1**

Примечание. Статистически достоверная разница между группами отсутствует, если  $p > 0,05$ ; СИАХТ — селективная интраартериальная химиотерапия; \* уровень значимости, рассчитанный по критерию Манна–Уитни (U-тест); \*\* уровень значимости, рассчитанный по критерию  $\chi^2$ .

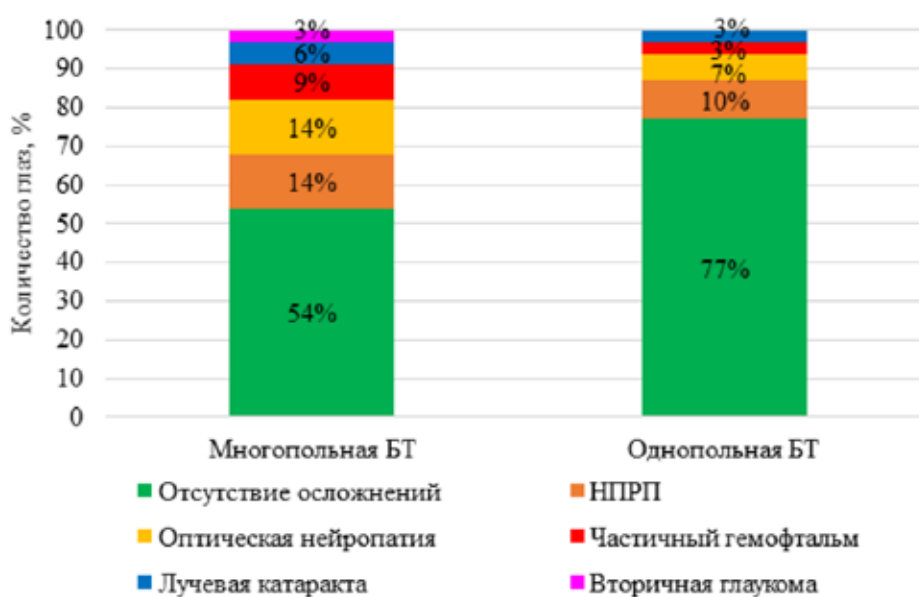


Рис. 3. Процентное распределение постлучевых осложнений в группах многопольной и однопольной БТ

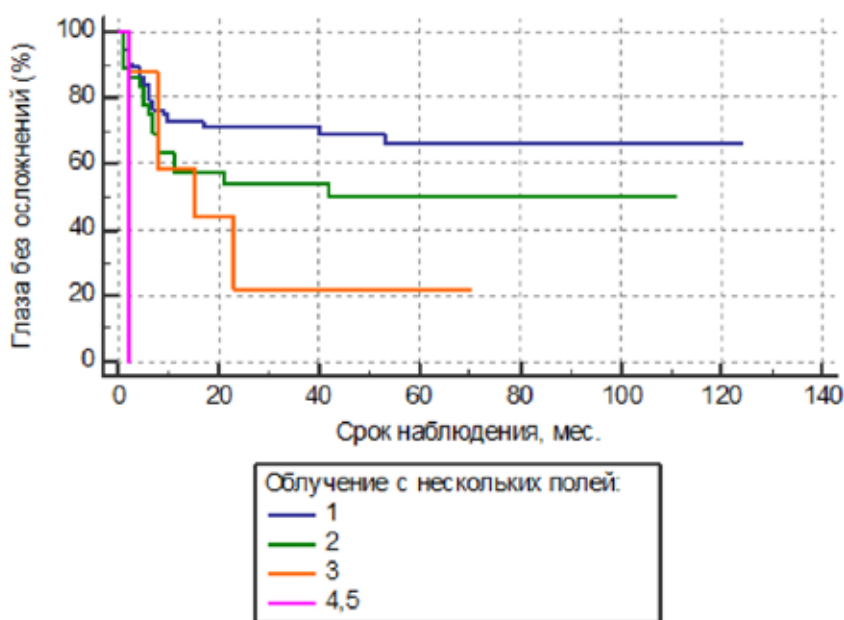


Рис. 4. Влияние кратности облучения на риск развития постлучевых осложнений

В группе многополюсной БТ полная регрессия опухоли была достигнута в 68% случаев ( $n=53$ ), частичная регрессия — в 26% ( $n=20$ ), продолженный рост — в 6% ( $n=5$ ); в группе однополюсной БТ полная регрессия опухоли наблюдалась в 70% ( $n=42$ ), частичная регрессия — в 30% ( $n=18$ ), продолженный рост опухоли не зарегистрирован. Таким образом, локальный контроль над опухолью при облучении с одного поля составил 100% в сравнении с облучением с нескольких полей, где локальный контроль был достигнут в 94% случаев, что не имело статистически значимых различий ( $p=0,128$  по критерию  $\chi^2$ ).

В группе многополюсной БТ средний срок регрессии опухоли составил 4,1 мес, а в группе однополюсной БТ — 4,9 мес, что не имело статистически значимых различий ( $p=0,079$ , U-тест). Кроме того, в группах сравнительного анализа была проведена оценка типов регрессии опухоли, которая также не имела статистически значимых различий ( $p=0,126$  по критерию  $\chi^2$ ): в группе многополюсной БТ I тип регрессии наблюдался в 12% ( $n=9$ ), II — 4% ( $n=3$ ), III — 15% ( $n=12$ ), IV — 63% ( $n=49$ ); в группе однополюсной БТ I тип регрессии составил 7% ( $n=4$ ), II — 5% ( $n=3$ ), III — 18% ( $n=11$ ), IV — 70% ( $n=42$ ), в случае продолженного роста опухоли тип регрессии не оценивался.

Радиониндуцированные осложнения в группе многополюсной БТ были зафиксированы в 46% случаев ( $n=16$ ), в группе однополюсной БТ — в 23% случаев ( $n=14$ ) (рис. 3).

В результате было показано, что в группе многополюсной БТ постлучевые осложнения встречались статистически достоверно чаще, чем в группе однополюсной БТ ( $p=0,02$  по критерию  $\chi^2$ ). При этом статистически достоверной разницы в сроке возникновения постлучевых осложнений после окончания лечения в группах сравнения не было ( $p=0,356$ , U-тест): 4,7 мес — в группе многополюсной БТ и 4,25 мес — в группе однополюсной БТ.

Дополнительно была проведена оценка влияния кратности облучения на риск развития постлучевых осложнений. Методом Каплана—Мейера было статистически достоверно показано, что риск развития постлучевых осложнений возрастает с кратностью облучений ( $p=0,0005$ ) (рис. 4).

При проведении сравнительного анализа сохранности глаз в каждой из групп статистически значимые различия не выявлены ( $p=0,16$  по точному критерию Фишера): в группе многополюсной БТ было удалено 6 глаз (17%), в группе однополюсной БТ энуклеация была проведена у 4 пациентов (7%) по причине прогрессии опухоли ( $n=3$ ) и развития осложнений ( $n=1$ ).

## Обсуждение

Метод БТ прочно вошел в клиническую практику с середины XX в. Тем не менее, эффективность БТ при облучении очагов РБ с одного поля, по данным разных авторов, находится в широком диапазоне: от 33,7 до 100% [3, 6, 14–17]. Такой разброс данных, по нашему мнению, объясняется используемыми средними апикальными и склеральными дозами. Так, в исследовании Schueler A.O. сообщается об эффективности БТ в 94% случаев при средней апикальной и склеральной дозе для Ru-106 138 Гр и 419 Гр соответственно [17]. По данным Саакян С.В., эффективность БТ составляет 93,3% при средних дозах на вершину опухоли 107,4 Гр и на склере — 504,4 Гр [6]. В отличие от этих данных, в работах Abouzeid H. и Murakami N. отмечается низкая эффективность БТ РБ, составляющая 33,7–59%, что, обусловлено снижением средней апикальной и склеральной дозы до 47,4–51,7 Гр и 153–162,3 Гр соответственно [14, 15]. Полученные в нашем исследовании показатели эффективности многополюсной БТ, составляющие 92%, при средних апикальных и склеральных дозах для рутениевых ОА 90 Гр и 340 Гр соответственно, сопоставимы с данными Schueler A.O. и Саакян С.В. Отсутствие статистически значимых различий по эффективности многополюсной и однополюсной БТ дополнительно подтверждается результатами проведенного в нашем исследовании сравнительного анализа.

Согласно российским клиническим рекомендациям по лечению больных РБ при использовании Sr-90 апикальная доза должна составлять не менее 120 Гр [18]. В нашем исследовании поглощенная доза облучения на вершину опухоли составила в среднем 174 Гр. Следует отметить, что в настоящее время используемые апикальные дозы для стронциевых ОА снижены и находятся в диапазоне 130–150 Гр.

По данным литературных источников, среди постлучевых осложнений, ассоциированных с применением Ru-106, наиболее часто встречаются следующие: 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%), рубец радужки (2,2%) [3, 6, 14, 15, 17]. Полученные нами данные коррелируют с данными литературы, однако в нашем исследовании зарегистрирован достаточно высокий суммарный процент осложнений (48%). Кроме того, при проведении сравнительного анализа процент осложнений в группе многополюсной БТ был

статистически достоверно выше, чем в группе однополюсной БТ, что объясняется присутствием достоверных факторов риска развития постлучевых осложнений, выявленных нами ранее: центральная локализация опухоли и склеральная доза более 626 Гр, поглощенная тканями многократно либо суммарно [8].

Оценка зрительных функций после проведения БТ представлена в единичных исследованиях, что объясняется возрастом пациентов и спецификой заболевания. Так, острота зрения выше 0,05 составляет, по данным разных авторов, 62–70%, а счет пальцев у лица/движение руки наблюдаются в 29–30% случаев [19–21]. В нашем исследовании, несмотря на тяжесть пролеченных глаз, зрительные функции удалось сохранить в 87% случаев, что является дополнительным подтверждением безопасности проведения многополюсного облучения.

Наиболее важную роль в оценке эффективности проведенного лечения играет процент сохраненных глаз, который при однополюсном облучении, по данным литературы, составляет 58,7–94% [14, 15, 17]. Однако, по результатам Саакян С.В., у ряда детей с РБ после двукратной и у всех пациентов после трехкратной БТ глаза были удалены ввиду развития субатрофии глазного яблока [22]. В нашем исследовании сохранить глаза удалось в 87% случаев, при этом единственные глаза сохранены в 90%, что коррелирует с результатами однополюсной БТ по данным литературы. При этом было показано, что кратность облучений закономерно оказывает влияние на риск развития постлучевых осложнений. Следует отметить, что при проведении сравнительного анализа статистических различий в органосохраняющей эффективности многополюсной и однополюсной БТ не выявлено.

### Выводы

Многополюсная БТ показала высокую эффективность (92%) и относительную безопасность в лечении пациентов с мультифокальной РБ. В результате проведенного анализа было показано, что многополюсная БТ в сравнении с однополюсной БТ позволяет достичь сопоставимого уровня локального контроля над опухолью при закономерно большем числе постлучевых осложнений, что достоверно не оказывает влияния на органосохраняющую эффективность проводимого лечения.

#### Вклад авторов:

Котова Е.С., Яровой А.А., Голанов А.В., Ушакова Т.Л., Яровая В.А. — разработка концепции и дизайна статьи;

Котова Е.С. — сбор и анализ данных;  
Котова Е.С. — обзор публикаций по теме статьи;

Котова Е.С. — подготовка текста и списка литературы;

Яровой А.А., Голанов А.В., Ушакова Т.Л. — научное редактирование статьи;

Котова Е.С., Яровой А.А., Голанов А.В., Ушакова Т.Л., Яровая В.А. — общая ответственность.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Горюцова О.В., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Современные возможности органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой // Онкопедиатрия. 2018;5(3):175–187 [Gorvtsova OV, Ushakova TL, Polyakov VG. Modern Possibilities of Organ-Preserving Treatment in Children with Intraocular Retinoblastoma // Onkopediatriya. 2018;5(3):175–187 (In Russ.)]. doi:10.15690/onco.v5i3.1935
2. Саакян С.В. Современные подходы к лечению ретинобластомы // Российский офтальмологический журнал. 2008;1(1):33–38 [Saakyan SV. Sovremennye podkhody k lecheniyu retinoblastomy // Rossiiskii oftal'mologicheskii zhurnal. 2008;1(1):33–38 (In Russ.)].
3. Яровой А.А., Булгакова Е.С., Кривовяз О.С. и др. Эффективность брахитерапии при ретинобластоме // Офтальмохирургия. 2016;(1):52–58 doi:10.25276/0235-4160-2016-1-52-58 [Yarovoy AA, Bulgakova ES, Krivoviyaz OS et al. The efficiency of plaque radiotherapy in the management of retinoblastoma // Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2016;(1):52–58 (In Russ.)]. doi:10.25276/0235-4160-2016-1-52-58
4. Moore RF, Stallard HB, Milner JG. Retinal gliomata treated by radon seeds // Br. J. Ophthalmol. 1931;15(12):673–696. doi:10.1136/bjo.15.12.673
5. Яровой А.А., Кривовяз О.С., Горюцова О.В. и др. Роль локальных методов в системе органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2015;26(2):15–22 [Yarovoy AA, Krivoviyaz OS, Gorvtsova OV et al. The role of local methods in the organ-preserving treatment of intraocular retinoblastoma // Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN. 2015;26(2):15–22 (In Russ.)].
6. Саакян С.В., Вальский В.В. Эффективность брахитерапии в комплексном лечении ретинобластомы // Альманах клинической медицины. 2018;46(2):132–136 doi:10.18786/2072-0505-2018-46-2-132-136 [Saakyan SV, Valskiy VV. Effectiveness of brachytherapy in the combination treatment of retinoblastoma // Almanakh klinicheskoi meditsiny. 2018;46(2):132–136 (In Russ.)]. doi:10.18786/2072-0505-2018-46-2-132-136
7. Simpson ER, Gallie B, Laperriere N et al. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque

- brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma // Brachytherapy. 2014;13(1):1–14. doi:10.1016/j.brachy.2013.11.008
8. Яровой А.А., Яровая В.А., Котова Е.С. и др. Брахи-терапия ретинобластомы: результаты 13 лет применения // Злокачественные опухоли. 2021;11(2):5–12 doi:10.18027/2224-5057-2021-11-2-5-12 [Yarovy AA, Yarovaya VA, Kotova ES et al. Brachytherapy for retinoblastoma: a 13 year experience // Zlokachestvennyye opukholi. 2021;11(2):5–12 (In Russ.)]. doi:10.18027/2224-5057-2021-11-2-5-12
  9. Яровой А.А., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. и др. Результаты локального лечения ретинобластомы при недостаточной эффективности полихимиотерапии // Офтальмохирургия. 2014;(1):79–84 [Yarovy AA, Ushakova T.L., Polyakov V.G et al. Results of local treatment of retinoblastoma after polychemotherapy // Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2014;(1):79–84 (In Russ.)].
  10. Dunphy EB. The story of retinoblastoma // Trans Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. 1964;68):249–264.
  11. Яровой А.А., Клеянкина С.С., Зубарева С.А. и др. Ретробульбарная инфузионная терапия интраокулярных осложнений локального лечения ретинобластомы // Российская детская офтальмология. 2020(2):26–30 doi:10.25276/2307-6658-2020-2-26-30 [Yarovy AA, Kleyankina S.S, Zubareva S.A et al. Retrobulbar Infusion Therapy of Intraocular Complications of Local Treatment of Retinoblastoma // Rossiiskaya detckaya oftal'mologiya. 2020(2):26–30 (In Russ.)]. doi:10.25276/2307-6658-2020-2-26-30
  12. Yarovy AA, Ushakova TL, Gorshkov IM et al. Intraocular Surgery with Melphalan Irrigation for Vitreous Hemorrhage in an Only Eye with Retinoblastoma // Eur. J. Ophthalmol. 2016;26(1):17–19. doi:10.5301/ejo.5000683
  13. Яровой А.А., Горшков И.М., Ушакова Т.Л. и др. Хирургическое лечение гемофтальма с одновременной ирригацией мелфалана у пациентов с ретинобластомой // Российская детская офтальмология. 2020(2):20–25 doi:10.25276/2307-6658-2020-2-20-25 [Yarovy AA, Gorshkov IM, Ushakova TL et al. Surgical Treatment with Simultaneous Melphalan Irrigation for Vitreous Haemorrhage in Patients with Retinoblastoma // Rossiiskaya detckaya oftal'mologiya. 2020(2):20–25 (In Russ.)]. doi:10.25276/2307-6658-2020-2-20-25
  14. Abouzeid H, Moeckli R, Gaillard M-C et al. 106Ruthenium Brachytherapy for Retinoblastoma // Int. J. Radiat. Oncol. 2008;71(3):821–828. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.11.004
  15. Murakami N, Suzuki S, Ito Y et al. 106Ruthenium Plaque Therapy (RPT) for Retinoblastoma // Int. J. Radiat. Oncol. 2012;84(1):59–65. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.11.002
  16. Schueler AO, Flühs D, Anastassiou G et al. Beta-Ray Brachytherapy of Retinoblastoma: Feasibility of a New Small-Sized Ruthenium-106 Plaque // Ophthalmic Res. 2006;38(1):8–12. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.02.002
  17. Schueler AO, Flühs D, Anastassiou G et al.  $\beta$ -Ray brachytherapy with 106Ru plaques for retinoblastoma // Int. J. Radiat. Oncol. 2006;65(4):1212–1221. doi:10.1159/000088259
  18. Клинические рекомендации: Интраокулярная ретинобластома, 2020 [Электронный ресурс]: <http://www.oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/71.pdf> (дата обращения 03.02.2022) [Klinicheskie rekomendatsii: Intraokulyarnaya retinoblastoma. 2020 [Electronic resource]: <http://www.oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/71.pdf> (appeal date 03.02.2022) (In Russ.)].
  19. Echegaray JJ, Al-Zahrani YA, Singh A. Episcleral brachytherapy for retinoblastoma // Br. J. Ophthalmol. 2020;104(2):208–213. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-313985
  20. Shields CL, Shields JA, De Potter P et al. Plaque Radiotherapy in the Management of Retinoblastoma // Ophthalmology. 1993;100(2):216–224. doi:10.1016/j.optha.2006.04.032
  21. Sohajda Z, Damjanovich J, Bardi E et al. Combined Local Treatment and Chemotherapy in the Management of Bilateral Retinoblastomas in Hungary // J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2006;28(6):399–401. doi:10.1097/00043426-200606000-00016
  22. Саакян С.В., Вальский В.В., Иванова О.А. Роль брахитерапии в комплексном лечении ретинобластомы // Съезд офтальмологов России, 10-й Сб. науч. мат. 2015):214 [Saakyan SV, Val'skii VV, Ivanova OA. Rol' brakhiterapii v kompleksnom lechenii retinoblastomy // S»ezd oftal'mologov Rossii, 10-i Sb. nauch. mat. 2015. S. 214 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 23.02.2022 г.

*E.S. Kotova<sup>1</sup>, A.A. Yarovy<sup>1</sup>, A.V. Golanov<sup>2</sup>,  
T.L. Ushakova<sup>3,4</sup>, V.A. Yarovaya<sup>1</sup>*

### **Multifield brachytherapy for multifocal retinoblastoma**

- <sup>1</sup> The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow
- <sup>2</sup> The N.N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery of the Russian Academy of Medical Sciences, (the Business Center of Neurosurgery), Moscow
- <sup>3</sup> Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow
- <sup>4</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Multifocal retinoblastoma (RB) is the most severe course variant of this disease, the incidence among patients with binocular RB is 67–70%. Despite the high rates occurrence of this form in clinical practice, there is no information in the literature about the efficacy of its treatment using brachytherapy (BT) and various modifications (multifield BT, simultaneous using of two plaques). The safety of repeated irradiation is unexplored.

The aim of the study is to evaluate the efficacy of multifield BT in the treatment of multifocal RB.

Materials and methods: in the period from 2007 to 2021 BT was used as a local treatment for RB in 136 patients (146 eyes), among them 42 patients (46 eyes — 106 tumors) with multifocal RB were treated by multifield BT. The mean age at the time of treatment was 26.8 months (range, 6–67 months). Irradiation was performed in the following variants: from two fields — 36 eyes, from three fields — 8 eyes, from four fields — 1 eye, from five fields — 1 eye. BT with simultaneous using of two plaques in different parts of the fundus was performed in 6 patients (6 eyes), BT with sequential displacement plaque to the neighbouring or the opposite zone — in 15 patients (15 eyes).

Results: complete tumor regression was achieved in 70% (n=74), partial tumor regression — in 22% (n=23). Progressive disease was observed in 7% (n=8), tumor recurrence in 4 months after BT — in 1% (n=1). Local control of the tumor was achieved in 92% of cases. The only eyes were preserved in 90% of cases. BT-related complications were observed in 48% of cases (22 eyes) with mean follow-up 55 months (range, 3–157 months). A comparative analysis efficacy of multifield BT and single-field BT was performed additionally, as a result

was shown that multifield BT allows to achieve a comparable tumor local control (94%; p=0.128) with a clearly greater number of BT-related complications (46%; p=0.02), which does not significantly affect the eye-retention rate of the treatment (83%; p=0.16).

Conclusion: multifield BT has shown high efficacy and relative safety in the treatment of patients with multifocal RB.

**Key words:** multifocal retinoblastoma, multifield brachytherapy, <sup>106</sup>Ru, <sup>90</sup>Sr

### Сведения об авторах

*Котова Елена Сергеевна*, врач-офтальмолог, аспирант ФГАУ «НМИЦ МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, 59А. elenkotenko@gmail.com

*Яровой Андрей Александрович*, д-р мед. наук, зав. отделом офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ «НМИЦ МНТК “Микрохирургия глаза”» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, 59А. yarovoyaa@yandex.ru

*Голанов Андрей Владимирович*, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением радиохирургии и радиотерапии с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 125047, Москва, 1-й Тверской-Ямской переулок, 13/5, Golanov@nsi.ru

*Ушакова Татьяна Леонидовна*, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения хирургического № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. 115478, Москва, Каширское шоссе 23, 125993, ushtat07@mail.ru

*Яровая Вера Андреевна*, канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ «НМИЦ МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, 59А. verandreevna@gmail.com

*Kotova Elena*, Ophthalmologist, PhD fellow, Department of Ophthalmology and Radiology, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 59A Beskudnikovsky Boulevard, Moscow, 127486, Russia, elenkotenko@gmail.com

*Yarovoy Andrey*, MD, PhD, Head of the Department of Ophthalmology and Radiology, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 59A Beskudnikovsky Boulevard, Moscow, 127486, Russia, yarovoyaa@yandex.ru

*Golanov Andrey*, MD, PhD, corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences, Head of Radiosurgery and Radiotherapy Department with a day hospital at the N.N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery of the Russian Academy of Medical Sciences, 13/5 1st Tverskaya-Yamskoy lane, Moscow, 125047, Russia, Golanov@nsi.ru

*Ushakova Tatyana*, MD, PhD, leading researcher Surgical Department No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor at the Department of Pediatric Oncology at Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, 23 Kashirskoe shosse, Moscow, 125993, Russia, ushtat07@mail.ru

*Yarovaya Vera*, Cand. Med. Sci., Ophthalmologist, Department of Ophthalmology and Radiology, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 59A Beskudnikovsky Boulevard, Moscow, 127486, Russia, verandreevna@gmail.com