

Научная статья

УДК 616-006.487-07-03

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-2-5-13>

## Факторы эффективности лазерной термотерапии ретинобластомы

Д.П. Володин, А.А. Яровой, В.А. Яровая, А.Д. Матяева

НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва

### РЕФЕРАТ

**Цель.** На основании многофакторного статистического анализа определить ведущие факторы эффективности лазерной термотерапии (ТТ) ретинобластомы (РБ). **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ эффективности лазерной ТТРБ у 232 пациентов (295 глаз, 1623 опухолевых очага). Медиана возраста пациентов на момент лечения составила  $15 \pm 14,1$  мес. (от 3 нед. до 78 мес.). Высота опухолевых очагов варьировалась от 0,3 до 4,5 мм (Me –  $0,7 \pm 0,4$  мм), протяженность от 0,5 до 13,4 мм (Me –  $1,5 \pm 1,05$  мм). Лазерная ТТ проводилась как с использованием транспупиллярного, так и трансклерального способа доставки лазерного излучения со следующими параметрами: длина волны – 810 нм, диаметр пятна – 1000–1200 мкм, мощность лазерного излучения – от 180 до 850 мВт (Me –  $400 \pm 156$  мВт), плотность мощности – от 15 до 71 Вт/см<sup>2</sup> (Me –  $33 \pm 12,5$  Вт/см<sup>2</sup>), использовался как аппликационный, так и сканирующий режим. **Результаты.** При анализе факторов эффективности (ФЭ) методом Каплана – Мейера и методом пропорциональ-

ной регрессии рисков Кокса было показано то, что высота опухолевого очага  $\leq 0,8$  мм ( $p < 0,0001$ ), протяженность опухолевого очага  $\leq 1,5$  мм ( $p < 0,0001$ ), пре- и постэкваториальная локализация опухоли ( $p < 0,0001$ ), выраженная и умеренная степень пигментации глазного дна ( $p = 0,0001$ ) и количество сеансов ТТ  $\leq 2$  ( $p < 0,0001$ ) с высокой степенью достоверностью связаны с повышением эффективности лазерной ТТ. Методом ROC-анализа было определено то, что наличие трех и более ФЭ лазерной ТТ достоверно связано с увеличением процента локального контроля над опухолью ( $p < 0,001$ , AUC = 0,851). **Заключение.** Лазерная ТТ является высокоэффективным методом локального лечения РБ с возможностью достижения полной регрессии опухоли в 92% случаев, при этом лазерная ТТ обладает наибольшей эффективностью в лечении опухолевых очагов, имеющих три и более фактора эффективности, что необходимо учитывать при применении ТТ и выборе метода локального лечения.

**Ключевые слова:** лазерная термотерапия, ретинобластома, факторы эффективности, многофакторный анализ, локальное лечение

**Для цитирования:** Володин Д.П., Яровой А.А., Яровая В.А., Матяева А.Д. Факторы эффективности лазерной термотерапии ретинобластомы. Российская детская офтальмология. 2023;2: 5–13. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-2-5-13>

**Автор, ответственный за переписку:** Денис Павлович Володин, [volodin.den2016@yandex.ru](mailto:volodin.den2016@yandex.ru)

### ABSTRACT

Original article

#### Predictors of laserthermotherapy efficacy in retinoblastoma treatment

D.P. Volodin, A.A. Yarovoy, V.A. Yarovaya, A.D. Matyaeva

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russian Federation

**Purpose.** To determine major predictors of thermotherapy (TT) success in retinoblastoma (Rb) treatment using multivariate analysis. **Material and methods.** A retrospective study of 232 patients (295 eyes, 1623 tumors) that were treated by thermotherapy was performed. The median patients' age was  $15 \pm 14,1$  mo. (from 1 to 78 mo.). Tumor thickness varied from 0,3 to 4,5 mm (Me –  $0,7 \pm 0,4$  mm), tumor basal diameter – from 0,5 to 13,4 mm (Me –  $1,5 \pm 1,05$  mm). Thermotherapy was conducted both by transpupillary and transscleral routes with the following parameters: wavelength – 810 nm, spot size – 1000–1200 microns,

power – from 180 to 850 mW (Me –  $400 \pm 156$  mW), power density – from 15 to 71 W/cm<sup>2</sup> (Me –  $33 \pm 12,5$  W/cm<sup>2</sup>) in application and scanning modes. **Results.** Multivariate analysis using Kaplan-Meier estimates and Cox regression analysis showed that tumor thickness  $\leq 0,8$  mm ( $p < 0,0001$ ), tumor basal diameter  $\leq 1,5$  mm ( $p < 0,0001$ ), preequatorial and postequatorial localization ( $p < 0,0001$ ), dark and medium fundus pigmentation ( $p = 0,0001$ ) and number of treatment sessions  $\leq 2$  ( $p < 0,0001$ ) are associated with higher thermotherapy efficacy. ROC-analysis demonstrated that the highest rate of tumor control is associated with three and

more predictors of thermotherapy success. **Conclusion.** Laser thermotherapy proved to be a highly effective method of Rb treatment with 92% rate of tumor control, meanwhile thermotherapy is most effective for tumors that have three or more predictors of

thermotherapy success. This should be considered in application of thermotherapy and local modality choice.

**Key words:** laser thermotherapy, retinoblastoma, predictors of efficacy, multivariate analysis, local treatment

**For quoting:** Volodin D.P., Yarovoy A.A., Yarovaya V.A., Matyaeva A.D. Predictors of laserthermotherapy efficacy in retinoblastoma treatment. Rossiyskaya detskaya oftalmologiya. 2023;2: 5–13. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-2-5-13>

**Corresponding author:** Denis P. Volodin, volodin.den2016@yandex.ru

Лечение ретинобластомы (РБ) в настоящее время включает в себя двухэтапный подход с применением на первом этапе системной и/или локальной химиотерапии с целью хеморедукции опухоли с последующей консолидацией остаточной опухоли с использованием локальных офтальмологических методов, таких как брахитерапия, криодеструкция и транспупиллярная лазерная термотерапия (ТТТ) [1–3].

Сегодня ТТТ играет одну из ключевых ролей в схеме комбинированного органосохраняющего лечения РБ и используется для разрушения опухолевых очагов малого размера (высотой менее 2–3 мм и протяженностью менее 3 мм), как правило, постэкваториальной локализации [1, 2, 4], но в особых случаях может эффективно применяться для разрушения очагов большего размера [5], а также широко использоваться при лечении опухолей периферической локализации [6].

Несмотря на высокую эффективность ТТТ (78–92%), по данным авторов как отечественной, так и зарубежной литературы [4, 6–9], важным аспектом является влияние различных факторов на эффективность ТТТ, таких как размеры опухоли, локализация, а также степень пигментации глазного дна, что ранее практически не было представлено в имеющейся научной литературе. Это обусловлено тем, что РБ – беспигментная опухоль сетчатки, в то время как используемое при ТТТ лазерное излучение ближнего инфракрасного диапазона (длина волны – 810 нм) лучше абсорбируется пигментированными новообразованиями, такими как меланома хориоидеи, при этом благодаря более высокой проникающей способности и более низкому поглощению меланин-содержащими клетками ретинального пигментного эпителия пик поглощения лазерного излучения данной длины волны приходится на собственно сосудистую оболочку (до 70%), между тем на ретинальный пигментный эпителий – только 20–30% [10, 11]. Все это требует оптимизации как энергетических параметров лазерного излучения, так и в целом подходов к локальному лечению опухолевых очагов с учетом комплексного анализа различных факторов, в том числе размеров, локализации опухоли, а также степени пигментации глазного дна.

## ЦЕЛЬ

На основании многофакторного статистического анализа определить ведущие факторы эффективности лазерной термотерапии ретинобластомы.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ эффективности лазерной термотерапии (ТТ) РБ у 232 пациентов (295 глаз, 1623 опухолевых очага), пролеченных в период с марта 2011 г. по декабрь 2022 г.

Медиана возраста пациентов на момент лечения составила 15±14,1 мес. (от 3 нед. до 78 мес.). Высота опухолевых очагов варьировалась от 0,3 до 4,5 мм (Me – 0,7±0,4 мм), протяженность – от 0,5 до 13,4 мм (Me – 1,5±1,05 мм).

Для оценки морфометрических характеристик опухолевого очага применяли ультразвуковое исследование в режимах серошкального В-сканирования, а также высокочастотной ультразвуковой биомикроскопии (при локализации опухоли на крайней периферии).

С целью объективизации оценки степени пигментации глазного дна проводили компьютерный колориметрический анализ с использованием программы Adobe Photoshop. Проводили фоторегистрацию глазного дна с использованием цифровой ретинальной педиатрической камеры (Retcam3), после чего при помощи компьютерной программы Adobe Photoshop, в которой абсолютно черный цвет соответствует цифровому коду 0, а абсолютно белый – цифровому коду 765, проводили компьютерный цифровой анализ параметров цвета изображения глазного дна в постэкваториальной области в интактных от опухоли участках. При обработке снимков было определено то, что выраженной степени пигментации глазного дна соответствовало значение цветового кода от 173 до 271, умеренной степени пигментации – от 272 до 368, слабой степени – от 369 до 475 (патент РФ на изобретение № 2786143). У 71 пациента (30%) была выявлена слабая степень пигментации глазного дна, у 92 (40%) – умеренная, у 69 (30%) – выраженная.

Степень кальцификации опухоли оценивалась следующим образом: опухолевые очаги были разделены на три группы: отсутствие кальцинатов в толще опухоли или единичные кальцинаты, не превосходящие 30% объема опухоли, единичные или множественные кальцинаты, не превышающие 50% объема опухолевой ткани, и кальцинаты, заполняющие более 50% опухолевого очага. Оценка кальцификации проводилась субъективно при офтальмоскопии, а также по данным ультразвукового исследования. Наибольший процент очагов был представлен опухолями, которые не имели кальцинатов или имели единичные кальцинаты в толще опухоли (91%,  $n=1480$ ), меньший процент составили очаги, имеющие в составе единичные или множественные кальцинаты, не превышающие 50% объема опухоли (6%,  $n=93$ ), и совсем незначительное количество очагов содержали в себе кальцинаты, заполняющие более 50% опухолевого очага (3%,  $n=50$ ).

Для последующего многофакторного статистического анализа факторов эффективности лазерной ТТ нами были выбраны такие признаки, как: пол и возраст пациента, наличие и вид предшествующей химиотерапии, наличие и степень кальцификации в толще опухоли, количество пролеченных очагов в одном глазу, мощность лазерного излучения, количество сеансов лазерной ТТ, высота и протяженность опухолевого очага, локализация опухоли (центральная, пост- и преэквадриальная) и степень пигментации глазного дна (слабая, умеренная, выраженная).

Лазерная ТТ проводилась как с использованием транспупиллярного способа доставки лазерного излучения через оптический адаптер налобного бинокулярного офтальмоскопа (ТТ), так и с использованием транссклеральной термотерапии с применением специального лазерного наконечника типа «Side-focus». Параметры лазерного излучения были следующие: длина волны – 810 нм, диаметр пятна – 1000 мкм при транссклеральной ТТ и 1200 мкм при ТТТ, мощность лазерного излучения – от 180 до 850 мВт ( $M_e = 400 \pm 156$  мВт), плотность мощности – от 15 до 71 Вт/см<sup>2</sup> ( $M_e = 33 \pm 12,5$  Вт/см<sup>2</sup>). Использовался как аппликационный, так и сканирующий режим лазерного воздействия. Детальная характеристика подходов к лечению различных типов очагов подробно представлена в ранее проведенных исследованиях [5, 6].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерных программ MedCalc 19.5.3 и Microsoft Office Excel 2019 и включала в себя ROC-анализ, анализ методом Каплана – Мейера и метод пропорциональной регрессии рисков Кокса.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного лечения полный локальный контроль над опухолью был достигнут в

91,5% случаев (1477 очагов), в то время как в 8,5% случаев (140 очагов) был отмечен продолженный рост или рецидив опухоли на рубце, что потребовало применения других методов лечения (брахитерапии, криодеструкции, селективной интраартериальной химиотерапии).

Медиана срока наблюдения составила  $40 \pm 29$  мес. (от 4 до 126 мес.).

Методом Каплана – Мейера были проанализированы следующие факторы эффективности лазерной ТТ: мужской пол пациентов, возраст пациентов на момент лечения более 15 мес., наличие и вид предшествующей химиотерапии, наличие и степень кальцификации в толще опухоли, количество пролеченных очагов в одном глазу более 2, мощность лазерного излучения менее 400 мВт, количество сеансов ТТ более 2, высота опухолевого очага менее или равная 0,8 мм, протяженность опухолевого очага менее или равная 1,5 мм, локализация опухоли и степень пигментации глазного дна.

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

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

При оценке влияния следующих факторов на эффективность ТТ в результате проведенного ROC-анализа были определены статистически значимые критерии – количество сеансов лазерной ТТ менее или равное 2 ( $p < 0,001$ ,  $AUC=0,695$ ), высота опухоли менее или равная 0,8 мм ( $p < 0,001$ ,  $AUC=0,845$ ), протяженность опухоли менее или равная 1,5 мм ( $p < 0,001$ ,  $AUC=0,795$ ).

При анализе факторов эффективности (ФЭ) методом Каплана – Мейера было показано, что высота опухолевого очага менее или равная 0,8 мм ( $p < 0,0001$ ) (рис. 1), протяженность опухолевого очага менее или равная 1,5 мм ( $p < 0,0001$ ) (рис. 2), пре- и постэквадриальная локализация опухоли ( $p < 0,0001$ ) (рис. 3), выраженная и умеренная степень пигментации глазного дна ( $p=0,0001$ ) (рис. 4) и количество сеансов ТТ менее или равное 2 ( $p < 0,0001$ ) (рис. 5) с высокой степенью достоверностью связаны с повышением эффективности лазерной ТТ, в то время как возраст пациентов ( $p=0,1058$ ), пол пациентов ( $p=0,4064$ ), мощность лазерного излучения ( $p=0,0573$ ), наличие и вид предшествующей химиотерапии ( $p=0,2097$ ), наличие и степень кальцификации в толще опухоли ( $p=0,3313$ ) и количество про-

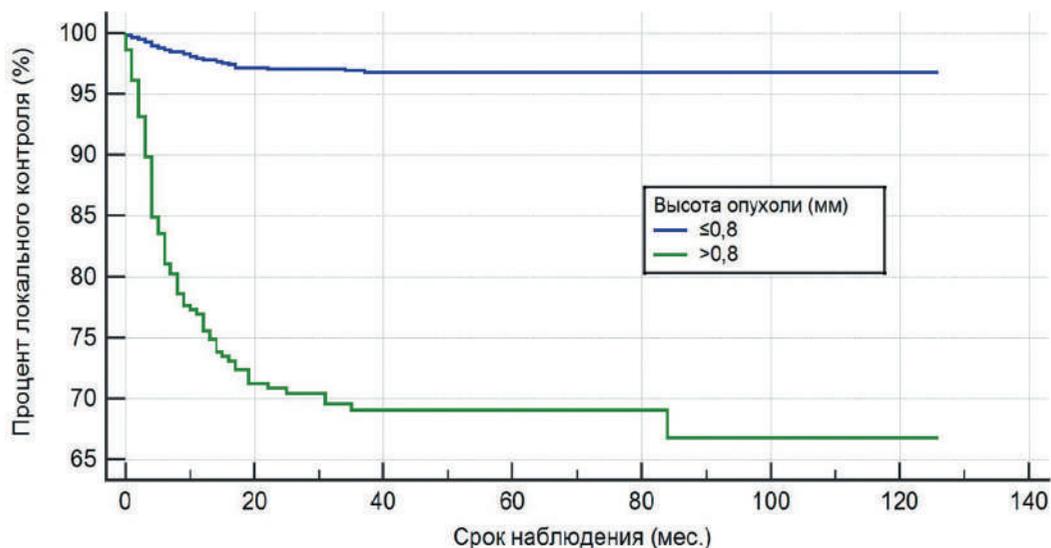


Рис. 1. Связь высоты опухолевого очага с эффективностью лазерной ТТ ( $p < 0,0001$ )

Fig. 1. Relationship between tumor thickness and thermotherapy efficacy ( $p < 0,0001$ )

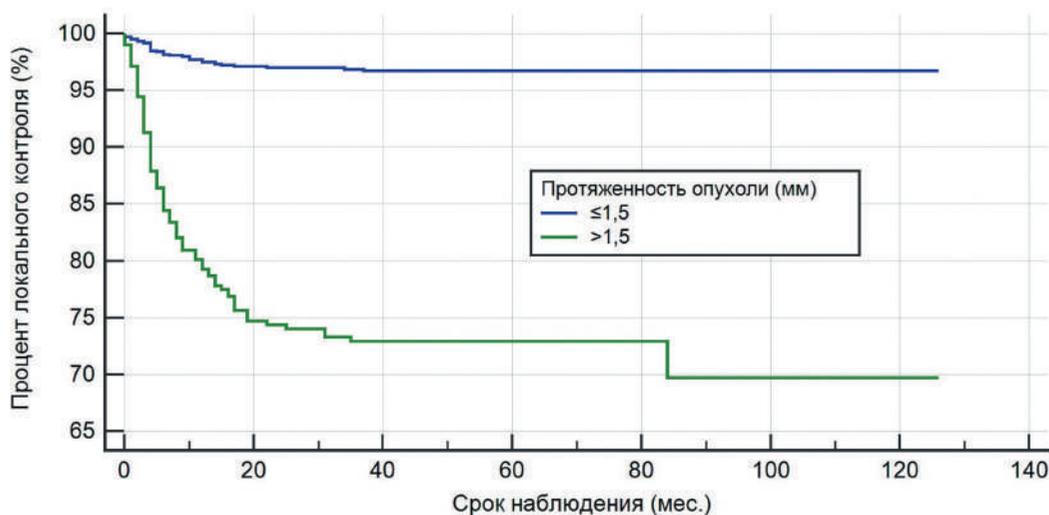


Рис. 2. Связь протяженности опухолевого очага с эффективностью лазерной ТТ ( $p < 0,0001$ )

Fig. 2. Relationship between tumor basal diameter and thermotherapy efficacy ( $p < 0,0001$ )

леченных очагов в одном глазу ( $p=0,5377$ ) достоверно не оказывают влияния на эффективность лазерной ТТ.

Для того чтобы оценить влияние совокупности указанных факторов на эффективность ТТ, была проведена оценка локального контроля для опухолевых очагов, имеющих разное количество ФЭ лазерной ТТ.

Распределение опухолевых очагов по наличию факторов эффективности лазерной ТТ было следующим: 33% очагов ( $n=535$ ) имели 5 ФЭ, 38% ( $n=625$ ) –

4 ФЭ, 12% ( $n=193$ ) – 3 ФЭ, 12% ( $n=188$ ) – 2 ФЭ, 3,5% ( $n=59$ ) – 1 ФЭ и 1,5% ( $n=23$ ) не имели ФЭ.

Эффективность ТТ существенно отличалась для опухолевых очагов, имеющих разное количество ФЭ. Так, эффективность лечения опухолевых очагов, имеющих 5 ФЭ, составила 99,5%, 4 ФЭ – 97%, 3 ФЭ – 91%, наряду с этим процент локального контроля при лечении очагов, имеющих 2 ФЭ, составил 64%, 1 ФЭ – 65%, а не имеющих ни одного ФЭ – 65%.

Методом ROC-анализа было определено то, что наличие 3 ФЭ и более лазерной ТТ достоверно свя-

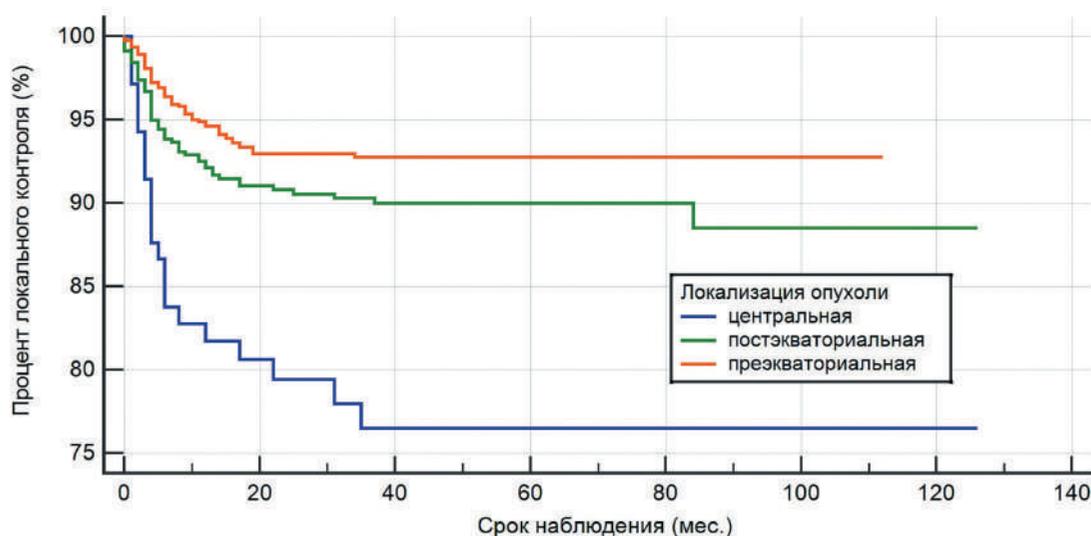


Рис. 3. Связь локализации опухолевого очага с эффективностью лазерной ТТ ( $p < 0,0001$ )

Fig. 3. Relationship between tumor localization and thermotherapy efficacy ( $p < 0,0001$ )

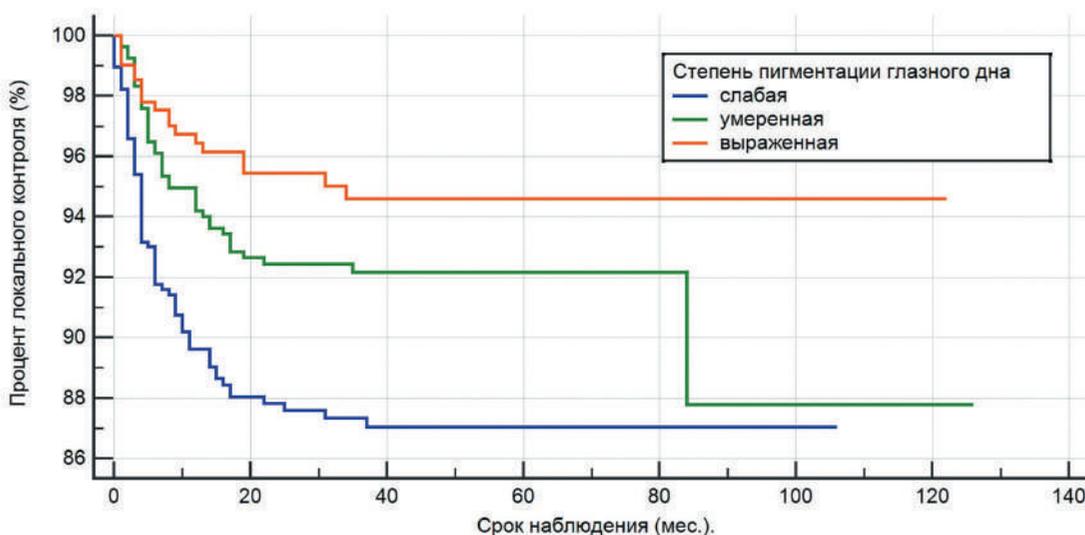


Рис. 4. Связь степени пигментации глазного дна с эффективностью лазерной ТТ ( $p = 0,0001$ )

Fig. 4. Relationship between fundus pigmentation and thermotherapy efficacy ( $p = 0,0001$ )

зано с увеличением процента локального контроля над опухолью ( $p < 0,001$ ,  $AUC = 0,851$ ) (рис. 6).

Риск неэффективности ТТ при лечении опухолевых очагов, имеющих менее 3 ФЭ, был в 11,7 раза выше, чем при лечении очагов, имеющих 3 ФЭ и более (Relative Risk [RR] = 11,6926,  $p < 0,0001$ , 95% CI=8,3471 to 16,3790).

Что же касается факторов неэффективности лазерной ТТ, то в результате проведенного анализа методом Каплана – Мейера было выявлено то, что высота опухолевого очага более 0,8 мм ( $p < 0,0001$ ),

протяженность опухолевого очага более 1,5 мм ( $p < 0,0001$ ), центральная локализация опухоли ( $p < 0,0001$ ), слабая степень пигментации глазного дна ( $p = 0,0001$ ) и количество сеансов ТТ более 2 ( $p < 0,0001$ ) с высокой степенью достоверности связаны со снижением уровня локального контроля над опухолью.

Методом пропорциональной регрессии рисков Кокса среди всех перечисленных факторов неэффективности лазерной ТТ было определено то, что все вышеуказанные факторы являются одинаково значимыми (уровень значимости модели

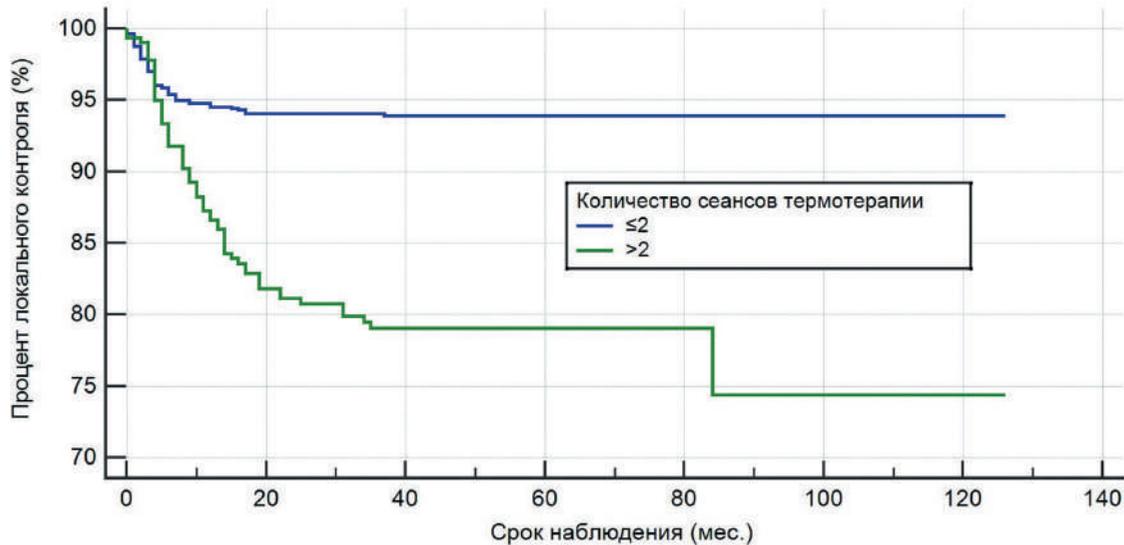


Рис. 5. Связь количества сеансов с эффективностью лазерной ТТ ( $p < 0,0001$ )

Fig. 5. Relationship between number of treatment sessions and thermotherapy efficacy ( $p < 0.0001$ )

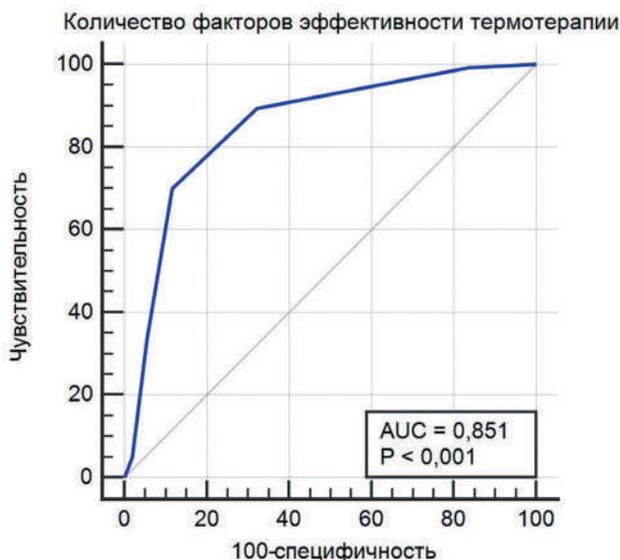


Рис. 6. ROC-кривая количества факторов эффективности лазерной ТТ

Fig. 6. ROC-analysis for number of predictors of thermotherapy success

$p < 0,0001$ ): высота опухоли более 0,8 мм ( $p < 0,0001$ ), протяженность опухоли более 1,5 мм ( $p < 0,0001$ ), количество сеансов ТТ более 2 ( $p = 0,0391$ ), локализация опухоли ( $p = 0,0145$ ) и степень пигментации глазного дна ( $p < 0,0001$ ), в то же время наибольшим совокупным риском обладали высота ( $\text{Exp}(b) = 5,5931$ ) и протяженность ( $\text{Exp}(b) = 3,6593$ ) опухоли (таблица).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящий момент ТТТ – высокоэффективный и незаменимый метод локального лечения РБ. Так, по данным литературы, эффективность ТТТ составляет от 78 до 92% [4, 6–9, 12]. Несмотря на высокую эффективность, применение ТТТ ввиду беспигментного характера опухоли может быть ограничено рядом факторов, такими как размеры, локализация опухоли, кальцификация опухолевой ткани, а также степень пигментации глазного дна.

Многофакторный анализ предикторов неэффективности ТТТ ранее проводился в исследованиях С.Л. Shields с соавт. и D.H. Abramson, A.C. Scheffler [4, 7]. По данным С.Л. Shields с соавт., методом ТТТ было пролечено 58 пациентов, 80 глаз и 188 опухолевых очагов. Ведущими факторами неэффективности ТТТ в данном исследовании были мужской пол ( $p = 0,005$ ), отсутствие изменения цвета поверхности опухоли после лазерного воздействия ( $p = 0,01$ ), увеличение количества сеансов ТТТ ( $p = 0,02$ ) и предварительная хеморедукция опухоли перед проведением ТТТ ( $p = 0,02$ ); а по данным многофакторного регрессионного анализа наиболее значимыми факторами были мужской пол ( $p = 0,01$ ) и предварительная хеморедукция опухоли перед ТТТ ( $p = 0,03$ ). Авторы также анализировали влияние высоты и протяженности опухоли на эффективность ТТТ, однако не получили статистически достоверного их влияния ( $p = 0,74$ ). Что же касается влияния локализации и степени пигментации глазного дна, анализ этих факторов в данной работе не представлен [4].

Таблица

Результаты многофакторного регрессионного анализа рисков неэффективности лазерной термотерапии

Table

Multivariate analysis results of predictors for thermotherapy inefficiency

Ковариат Covariate	b	SE	Вальд Wald	P	Exp(b)	95% CI функции Exp(b) 95% CI of Exp(b) function
Высота опухоли > 0,8 мм Tumor thickness > 0,8 mm	1,7215	0,2718	40,1302	<0,0001	5,5931	3,2835 до 9,5275
Протяженность опухоли > 1,5 мм Tumor basal diameter > 1,5 mm	1,2973	0,2748	22,2891	<0,0001	3,6593	2,1355 до 6,2703
Локализация опухоли Tumor localization	0,3174	0,1298	5,9805	0,0145	1,3735	1,0650 до 1,7714
Количество сеансов термотерапии > 2 Number of thermotherapy sessions > 2	0,3826	0,1854	4,2579	0,0391	1,4661	1,0194 до 2,1085
Степень пигментации глазного дна Fundus pigmentation degree	0,6662	0,1197	30,9695	<0,0001	0,5137	0,4062 до 0,6495

В отличие от исследования C.L. Shields с соавт., мы не обнаружили статистически значимого влияния пола и предшествующего химиотерапевтического влияния на эффективность ТТ. Общим же фактором неэффективности ТТ в нашем исследовании и в работе C.L. Shields с соавт. являлось большее количество сеансов ТТТ для лечения опухолевого очага, вместе с тем в исследовании зарубежных коллег не указано то, какое именно количество сеансов достоверно влияет на снижение эффективности. В результате проведенного ROC-анализа нам удалось определить точку cut-off, которая соответствовала двум сеансам лазерной ТТ.

В исследовании D.H. Abramson, A.C. Scheffler методом ТТТ было пролечено 22 глаза 24 пациентов, 91 опухолевый очаг, отличительной особенностью данного исследования была оценка эффективности ТТТ в качестве первичного лечения малых РБ без предшествующей хеморедукции. Авторы данного исследования также анализировали влияние различных факторов на возникновение рецидива и продолженного роста опухоли после ТТТ. Значимыми факторами неэффективности ТТТ были мужской пол ( $p < 0,001$ ), увеличение возраста пациентов на момент лечения ( $p = 0,01$ ), постэкваториальная локализация опухоли ( $p = 0,03$ ), локализация опухоли в нижнем отделе ( $p < 0,001$ ), увеличение исходной протяженности опухолевого очага ( $p = 0,02$ ) и большая суммарная энергия излучения (Дж) в ходе сеанса ( $p < 0,001$ ). По данным многофакторного анализа наиболее статистически значимыми факторами были мужской пол ( $p < 0,001$ ), возраст пациентов на момент лечения ( $p < 0,001$ ) и суммарное количество энергии в ходе сеанса ( $p < 0,001$ ). Что же касается степени пигмента-

ции глазного дна, анализ влияния данного фактора на эффективность ТТТ в данной работе также не проводился [7].

В отличие от вышеуказанного исследования, в нашей работе достоверным фактором риска неэффективности ТТ была центральная локализация опухоли, в то время как пре- и постэкваториальная локализация опухоли достоверно являлись предикторами эффективности ТТ. Причем, в отличие от исследования D.H. Abramson, A.C. Scheffler, мы не выявили взаимосвязи между полом и возрастом пациентов и эффективностью ТТ. Общим фактором неэффективности ТТ в нашей работе и исследовании D.H. Abramson, A.C. Scheffler стало увеличение протяженности опухолевого очага, в нашем исследовании протяженность более 1,5 мм статистически значимо снижала эффективность ТТ, в исследовании D.H. Abramson, A.C. Scheffler не указано конкретное значение протяженности, которое вызывало снижение эффективности ТТ.

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

тивность после проведения дополнительных сеансов составила 100, 93,4 и 72,1% соответственно [12]. Необходимо отметить то, что в указанном исследовании авторы не приводят цифр статистического анализа. На основании данных, представленных в работе С.В. Саакян с соавт., мы провели оценку эффективности ТТТ при лечении очагов с различной степенью кальцификации, используя критерий согласия Пирсона ( $\chi^2$ ), и определили то, что различная степень кальцификации опухоли оказывает статистически достоверное влияние на эффективность ТТТ ( $p < 0,0001$ ).

Мы не получили статистического достоверного влияния степени кальцификации опухоли, однако важно отметить то, что подавляющее большинство очагов (91%) в нашем исследовании исходно не имели кальцинатов или имели единичные кальцинаты, не превышающие 30% объема опухолевой ткани, в то время как в исследовании, проведенном С.В. Саакян с соавт., группы очагов с различной степенью кальцификации были представлены примерно в равном количестве. Отсутствие статистически значимого влияния кальцификации в нашем исследовании можно также объяснить тем, что при лечении очагов, имеющих выраженную степень кальцификации (>50% объема опухолевой ткани), мы отдавали предпочтение или динамическому наблюдению, или применению брахитерапии.

Таким образом, в проведенном нами многофакторном анализе мы поставили целью наиболее полно охватить влияние различных клинических и морфометрических факторов, способных оказывать влияние на эффективность ТТ, при этом в настоящем исследовании впервые была проведена оценка влияния степени пигментации глазного дна на эффективность ТТ, что при лечении РБ имеет важнейшее значение, учитывая беспигментный характер опухоли и особенности абсорбции лазерного излучения при использовании лазерного излучения длиной волны 810 нм в режиме ТТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лазерная ТТ является высокоэффективным методом локального лечения РБ с возможностью достижения полной регрессии опухоли в 92% случаев. Ведущими факторами эффективности ТТ, по данным проведенного многофакторного анализа, с высокой степенью достоверности стали исходная высота опухолевого очага менее или равная 0,8 мм, протяженность опухолевого очага менее или равная 1,5 мм, преэквадриальная и постэквадриальная локализация опухоли, высокая и умеренная степень пигментации глазного дна и количество сеансов ТТ менее или равная 2, при этом лазерная ТТ обладает наибольшей эффективностью в лече-

нии опухолевых очагов, имеющих три и более фактора эффективности, что необходимо учитывать при применении ТТ и выборе метода локального лечения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ancona-Lezama D, Dalvin LA, Shields CL. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. *Indian journal of ophthalmology*. 2020;68(11): 2356–2365. doi: 10.4103/ijo.IJO\_721\_20
2. Поляков В.Г. Клинические рекомендации «Интраокулярная ретинобластома». Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2017. [Polyakov VG. Clinical Recommendations «Intraocular retinoblastoma». Ministry of Health of the Russian Federation. 2017. (In Russ.)]
3. Rao R, Honavar SG. Retinoblastoma. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2017;84:937–944. doi: 10.1007/s12098-017-2395-0
4. Shields CL, Santos MC, Diniz W, et al. Thermotherapy for retinoblastoma. *Archives of ophthalmology*. 1999;117(7): 885–893. doi: 10.1001/archophth.117.7.885
5. Яровой А.А., Володин Д.П., Яровая В.А. и др. Транспупиллярная лазерная термотерапия: эффективность в лечении кавитарной ретинобластомы. *Российская детская офтальмология*. 2021;(4): 13–19. [Yarovoy AA, Volodin DP, Yarovaya VA, et al. Transpupillary laser thermotherapy: efficacy in cavitary retinoblastoma treatment. *Rossiyskaya detskaya oftalmologiya*. 2021(4): 13–19. (In Russ.)] doi:10.25276/2307-6658-2021-4-11-17
6. Яровой А.А., Володин Д.П., Яровая В.А. и др. Лазерная транспупиллярная термотерапия ретинобластомы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2021(3): 43–49. [Yarovoy AA, Volodin DP, Yarovaya VA, et al. Transpupillary laser thermotherapy of retinoblastoma. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2021(3): 43–49. (In Russ.)] doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-3-43-49
7. Abramson DH, Scheffler AC. Transpupillary thermotherapy as initial treatment for small intraocular retinoblastoma: technique and predictors of success. *Ophthalmology*. 2004;111(5): 984–991. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.08.035
8. Lumbroso L, Doz F, Levy C, et al. Diode laser thermotherapy and chemothermotherapy in the treatment of retinoblastoma. *Journal francais d'ophtalmologie*. 2003;26(2): 154–159. PMID: 12660589
9. Desjardins L, Chefchaoui MC, Lumbroso L, et al. Functional results after treatment of retinoblastoma. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2002;6(2): 108–111. doi: 10.1067/mpa.2002.121451
10. Mainster MA. Wavelength selection in macular photocoagulation: tissue optics, thermal effects, and laser systems. *Ophthalmology*. 1986;93(7): 952–958. doi: 10.1016/S0161-6420(86)33637-6
11. Journée-de Korver HG, Midea E, Singh AD. Infrared thermotherapy: from laboratory to clinic. *Ophthalmology clinics of North America*. 2005;18(1): 99–110. doi: 10.1016/j.ohc.2004.08.008
12. Саакян С.В., Тацков Р.А., Мякошина Е.Б. и др. Эффективность транспупиллярной термотерапии в комбинации с лечением малых кальцифицированных ретинобластом. *Российский офтальмологический журнал*.

2017;10(3): 71–77. [Saakyan SV, Tatskov RA, Myakoshina EB, et al. Transpupillary thermotherapy efficiency in the combined treatment of small calcified retinoblastoma. Russian Ophthalmological Journal. 2017;10(3): 71–77. (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-3-71-77

#### Информация об авторах

**Денис Павлович Володин** — врач-офтальмолог, аспирант, volodin.den2016@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3660-7803>

**Андрей Александрович Яровой** — д.м.н., заведующий отделом офтальмоонкологии и радиологии, yarovoyaa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2219-7054>

**Вера Андреевна Яровая** — к.м.н., врач-офтальмолог отделения офтальмоонкологии и радиологии, veraandreevna@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8937-7450>

**Ангелина Дмитриевна Матяева** — врач-ординатор, matyaeva.lina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7543-619X>

#### Information about the authors

**Denis P. Volodin** — Ophthalmologist, PhD Student, volodin.den2016@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3660-7803>

**Andrey A. Yarovoy** — Doct. of Sci. (Med.), Head of the Ophthalmic Oncology and Radiology Department, yarovoyaa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2219-7054>

**Vera A. Yarovaya** — PhD (Med.), Ophthalmologist of Ophthalmic Oncology and Radiology Department, verandreevna@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8937-7450>

**Angelina D. Matyaeva** — Clinical Resident, matyaeva.lina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7543-619X>

#### Вклад авторов в работу:

**Д.П. Володин:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

**А.А. Яровой:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

**В.А. Яровая:** сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных.

**А.Д. Матяева:** сбор, анализ и обработка материала, оформление списка литературы.

#### Authors' contribution:

**D.P. Volodin:** significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of the material, writing, statistical data processing, writing of the bibliography.

**A.A. Yarovoy:** significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of the material, statistical data processing, writing, editing, final approval of the version to be published.

**V.A. Yarovaya:** collection, analysis and processing of the material, statistical data processing.

**A.D. Matyaeva:** collection, analysis and processing of the material, writing of the bibliography.

**Финансирование:** Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

**Авторство:** Авторы подтверждают, что они соответствуют действующим критериям авторства ICMJE.

**Согласие пациента на публикацию:** Письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.

**Конфликт интересов:** Отсутствует.

**ORCID ID:** Д.П. Володин, 0000-0002-3660-7803

**Funding:** The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

**Authorship:** Authors confirm that they meet the current ICMJE authorship criteria.

**Patient consent for publication:** No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

**Conflict of interest:** There is no conflict of interest.

**ORCID ID:** D.P. Volodin, 0000-0002-3660-7803

*Поступила: 02.12.2022.*

*Переработана: 26.05.2023.*

*Принята к печати: 27.06.2023.*

*Originally received: 02.12.2022.*

*Final revision: 26.05.2023.*

*Accepted: 27.06.2023.*