

©Team of authors, 2020 / ©Коллектив авторов, 2021

## Long-term follow-up in retinoblastoma survivors: second nonocular malignant tumors (series of incidents)

S.V. Saakyan, S.S. Tadevosyan, A.Yu. Tsygankov, O.A. Ivanova

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

For correspondence: Saakyan Svetlana Vagovna – svsaakyan@yandex.ru

## Вторые опухоли у больных ретинобластомой в отдаленном периоде наблюдения (серия клинических случаев)

С.В. Саакян, С.С. Тадевосян, А.Ю. Цыганков, О.А. Иванова

ФГБУ Научный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава РФ, Москва, Россия

Контакты: Саакян Светлана Ваговна – svsaakyan@yandex.ru

## 视网膜母细胞瘤患者的长期随访：第二次非眼部恶性肿瘤（一系列事件）

S.V. Saakyan, S.S. Tadevosyan, A.Yu. Tsygankov, O.A. Ivanova

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

通讯作者: Saakyan Svetlana Vagovna – svsaakyan@yandex.ru

Doi: 10.25792/HN.2021.9.1.83-90

**Aim.** To determine the incidence and the time of the occurrence of second nonocular malignant tumors (SMT) among survivors of retinoblastoma.

**Material and methods.** 903 children with retinoblastoma were examined and treated in the ocular oncology and radiology department of Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases from January 1986 to December 2008. The study included 140 patients with retinoblastoma (70 men, 70 women) who received treatment from the age of 1.5 months to 108 months (average age at the start of treatment was  $21.5 \pm 19.0$  months, median 16 months), in whom it was possible to evaluate complete information about the health condition. When assessing vital status, the average age of patients was  $244.6 \pm 78.4$  months (median 228 months, max. 420 months, min. 120 months). The median of follow-up period was 228 months. (interquartile range from 168 to 288 months). The monolateral disease was diagnosed in 62.1% of cases (n=87), the bilateral – in 37.9% (n=53).

**Results.** In a retrospective study of 140 patients, the SMT were detected in 9 cases (6.4%): osteosarcoma of femoral bone (n=4), parotid adenocarcinoma (n=1), femoral leiomyosarcoma (n=1), bladder lymphosarcoma (n=1), cervical cancer (n=1), histiocytoma (n=1). In 1 case, after osteosarcoma of the femoral bone, the third and fourth tumors in the form of thyroid cancer and soft tissue sarcoma of the shoulder metachronously developed. The median from the start of treatment to the appearance of the SMT was 216 months. Survival in the general group was 98.6% (n=138 out of 140). Among 9 patients with SMT 2 cases were fatal. The risk of developing SMT with bilateral disease (15.1%, n=8 out of 53) was significantly higher than with monolateral disease (1.1%, n=1 out of 87;  $p=0.00186$ ). Among patients who received radiation therapy (RT) (29.3%, n=41), SMT were detected in 9.8% of cases (n=4), among patients who did not receive RT (70.7%, n=99), SMT detected 2 times less often - in 5.0% of cases (n=5). However, no reliable relationships between the risk of developing of SMT and RT were found ( $p=0.44846$ ). Among patients with SMT, only 4 cases were able to conduct a genetic study. In a patient with bladder lymphosarcoma and her mother, homozygous mutations were detected at the Q433P locus of the *RB1* gene in both of them, indicating hereditary RB. Mutations in this locus are associated with the development of SMT in patients with retinoblastoma localized in the urogenital system. Homozygous mutations in the *RB1* gene were absent in 3 patients.

**Conclusions.** The findings suggest the need for regular life-long follow-up of patients due to the high risk of developing SMT. Patients need to conduct molecular genetic studies to determine the risk of a SMT in accordance with literature data and the OMIM database.

**Key words:** retinoblastoma, second nonocular malignant tumors, long-term follow-up

### Conflicts of interest.

**Funding.** There was no funding for this study.

**For citation:** Saakyan S.V., Tadevosyan S.S., Tsygankov A.Yu., Ivanova O.A. Long-term follow-up in retinoblastoma survivors: second nonocular malignant tumors (series of incidents). Head and neck. Russian Journal. 2021;9(1):83–90 (In Russian).

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, figures, photographs of patients.

**Цель.** Определить сроки и характер развития вторых злокачественных опухолей (ВЗО) у больных ретинобластомой в отдаленном периоде наблюдения.

**Материал и методы.** С января 1986 по декабрь 2008 г. в отделе офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца Минздрава РФ обследовали и пролечили 903 ребенка с ретинобластомой. Из них в исследование вошли 140 больных ретинобластомой (70 мужчин, 70 женщин), получавших лечение в возрасте от 1,5 до 108 месяцев (средний возраст на момент начала лечения составил  $21,5 \pm 19,0$  месяцев, медиана 16 месяцев), у которых удалось оценить полные сведения о состоянии здоровья. Средний возраст пациентов при оценке витального статуса составил  $244,6 \pm 78,4$  месяца (медиана 228 месяцев, макс. – 420, мин. – 120 месяцев). Медиана срока наблюдения составила 228 месяцев. (интерквартильный размах от 168 до 288 месяцев). Монокулярную форму заболевания диагностировали в 87 (62,1%) случаях, бинокулярную форму – в 53 (37,9%).

**Результаты.** При ретроспективном изучении сведений о 140 больных ВЗО выявлены в 9 (6,4%) случаях: остеосаркома бедренной кости – в 4, аденокарцинома околоушной слюнной железы – в 1, лейомиосаркома бедра – в 1, лимфосаркома мочевого пузыря – в 1, рак шейки матки – в 1, гистиоцитомы – в 1 случае. В 1 случае после остеосаркомы бедренной кости метастазно развились третья и четвертая опухоли в виде рака щитовидной железы и саркомы мягких тканей плеча соответственно. Медиана от начала лечения до появления ВЗО составила 216 месяцев. Выживаемость в общей группе составила 98,6% (138 из 140 пациентов). Среди 9 больных ВЗО летальный исход наступил в 2 случаях. Риск развития ВЗО при бинокулярной форме заболевания (15,1%, 8 из 53) был значимо выше, чем при монокулярной (1,1%, 1 из 87;  $p=0,00186$ ). Среди пациентов, получивших дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) (41/29,3%), ВЗО выявлены в 4 (9,8%) случаях, среди 99 (70,7%) пациентов, не получивших ДЛТ, ВЗО отмечены в 2 раза реже – в 5 (5,0%) случаях. Однако при оценке ассоциаций между риском развития ВЗО и ДЛТ достоверных взаимосвязей не выявлено ( $p=0,44846$ ). Среди пациентов с ВЗО только в 4 случаях удалось провести молекулярно-генетическое исследование. У пациентки с лимфосаркомой мочевого пузыря и у ее матери выявлены гомозиготные мутации в локусе Q433P гена *RB1*, которые свидетельствуют о наличии семейной формы ретинобластомы, передающейся по наследству. Мутации в этом локусе ассоциированы с развитием ВЗО у пациентов с ретинобластомой, локализованных в мочеполовой системе. У 3 пациентов гомозиготные мутации в гене *RB1* отсутствовали.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о необходимости регулярного наблюдения пациентов в течение всей жизни из-за высокого риска развития ВЗО. Пациентам необходимо проводить молекулярно-генетические исследования для определения риска развития ВЗО в соответствии с литературными данными и базой данных OMIM.

**Ключевые слова:** ретинобластома, вторые опухоли, отдаленный период наблюдения

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Саакян С.В., Тадевосян С.С., Цыганков А.Ю., Иванова О.А. Вторые опухоли у больных ретинобластомой в отдаленном периоде наблюдения (серия клинических случаев). Голова и шея. Российский журнал=Head and neck. Russian Journal. 2021;9(1):83–90

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

目的：确定视网膜母细胞瘤幸存者中第二非眼恶性肿瘤（SMT）的发生率和发生时间。

材料和方法：1986年1月至2008年12月，在亥姆霍兹国家眼科医学研究中心眼科肿瘤和放射科检查并治疗了903名视网膜母细胞瘤儿童。该研究包括140名视网膜母细胞瘤患者（70名男性，70名女性），他们从1.5个月到108个月接受治疗（治疗开始时的平均年龄为 $21.5 \pm 19.0$ 个月，中位数为16个月），其中有可能评估有关健康状况的完整信息。在评估生命状态时，患者的平均年龄为 $244.6 \pm 78.4$ 个月（中位数228个月，最多420个月，最少120个月）。随访期的中位数为228个月。（四分位间距从168到288个月）。诊断为单侧疾病的病例为62.1%（ $n=87$ ），双侧为37.9%（ $n=53$ ）。

结果：在140例患者的回顾性研究中，9例（6.4%）检测到SMT：股骨骨肉瘤（ $n=4$ ），腮腺腺癌（ $n=1$ ），股骨平滑肌肉瘤（ $n=1$ ），膀胱淋巴瘤（ $n=1$ ），宫颈癌（ $n=1$ ），组织细胞瘤（ $n=1$ ）。1例股骨骨肉瘤后，甲状腺癌和肩关节软组织肉瘤形式的第三和第四肿瘤异时发展。从治疗开始到SMT出现的中位数为216个月。一般组的生存率为98.6%（140例中有138例）。9例SMT患者中有2例死亡。双侧疾病发生SMT的风险（15.1%，53例中有8例）显著高于单侧疾病（1.1%，87例中有1例； $p=0.00186$ ）。在接受放射治疗（RT）的患者中（29.3%， $n=41$ ），9.8%的患者（ $n=4$ ）检测到SMT，未接受RT的患者（70.7%， $n=99$ ）检测到SMT 2次–5.0%的病例（ $n=5$ ）。然而，发现SMT和RT发生风险之间没有可靠的关系（ $p=0.44846$ ）。在SMT患者中，只有4例能够进行基因研究。在患有膀胱淋巴瘤的患者及其母亲中，在两个患者的RB1基因的Q433P位点均检测到纯合突变，表明遗传性RB。该基因座的突变与泌尿生殖系统中视网膜母细胞瘤患者SMT的发展有关。3例患者中没有RB1基因的纯合突变。

结论：研究结果表明，由于发生SMT的高风险，需要对患者进行定期终身随访。患者需要进行分子遗传学研究，以根据文献数据和OMIM数据库确定SMT的风险。

关键词：视网膜母细胞瘤，第二非眼恶性肿瘤，长期随访

利益冲突。

基金：这项研究没有资金。

引用：Saakyan S.V., Tadevosyan S.S., Tsygankov A.Yu., Ivanova O.A. Long-term follow-up in retinoblastoma survivors: second nonocular malignant tumors (series of incidents). Head and neck. Russian Journal. 2021;9(1):83–90 (In Russian).

作者负责所提供数据的原创性以及发布说明性材料（表格，图形，患者照片）的可能性。

## Введение

Ретинобластома является самой распространенной злокачественной внутриглазной опухолью у детей. Показатели выживаемости в развитых странах в настоящее время составляют до 95% при бинокулярной форме и 98% при монокулярной форме [1, 2].

Увеличение продолжительности жизни пациентов, получавших в детстве лечение по поводу злокачественных новообразований, позволяет оценить показатели их здоровья и определить отдаленные последствия проведенного лечения [3]. Одним из наиболее грозных отдаленных последствий терапии является развитие вторых злокачественных опухолей (ВЗО) [4]. Наиболее распространенные ВЗО при наличии ретинобластомы в анамнезе – саркомы костей и мягких тканей [5–7], включая рабдомиосаркому [8] и лейомиосаркому [5, 9], пинеобластома [10] и меланому кожи [5].

В нескольких крупных мультицентровых и популяционных исследованиях показано, что у лиц с наследственной формой ретинобластомы риск развития ВЗО превышает общепопуляционный, что, вероятно, обусловлено наличием генетически детерминированной предрасположенности к развитию опухолевых заболеваний и применением отдельных групп цитостатических препаратов и дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) [5, 9, 11–13]. Лидирующей причиной смерти больных наследственной ретинобластомой в отдаленном периоде наблюдения является развитие ВЗО [14–18].

В литературе достаточно много работ, посвященных вопросу развития ВЗО. В работах А. MacCarthy и соавт. [5], R.A. Kleinerman и соавт. [13], T. Marees и соавт. [14] представлены большие выборки больных и анализ результатов эффективности лечения и отдаленного наблюдения. В вышеперечисленных работах отмечены высокие показатели смертности по причине ВЗО среди больных наследственной ретинобластомой [5, 13, 14]. Однако многие вопросы остаются спорными, включая роль тех или иных причин развития опухолей, в связи

с чем изучение данного вопроса является актуальным в практической офтальмоонкологии.

**Цель исследования** – определить сроки и характер развития ВЗО у больных ретинобластомой в отдаленном периоде наблюдения.

## Материал и методы

В дизайне ретроспективного исследования проанализированы данные 903 детей с ретинобластомой, обследованных и пролеченных в отделе офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца Минздрава РФ с января 1986 по декабрь 2008 г. Из них в исследование вошли 140 больных ретинобластомой (70 мужчин, 70 женщин), которые получали лечение в возрасте от 1,5 до 108 месяцев (средний возраст на момент начала лечения составил  $21,5 \pm 19,0$  месяцев, медиана 16 месяцев), у которых удалось оценить полные сведения о состоянии здоровья. Средний возраст пациентов при оценке витального статуса составил  $244,6 \pm 78,4$  месяца (медиана 228 месяцев, макс. – 420 месяцев, мин. – 120 месяцев). Медиана срока наблюдения за пациентами составила 228 месяцев (интерквартильный размах от 168 до 288 месяцев). Монокулярную форму заболевания диагностировали в 87 (62,1%) случаев, бинокулярную форму – в 53 (37,9%).

Диспансерное наблюдение осуществляли в соответствии с приказом №135 Минздрава РФ от 19.04.1999 в детском и взрослом консультативно-диагностических отделениях ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца Минздрава РФ. Пациенты, которые по различным причинам не могли приехать на осмотр, сообщали о себе по телефону, факсу и через родственников. При необходимости больные предоставили выписки из амбулаторных карт с заключениями врачей-специалистов для подтверждения факта наличия ВЗО. Часть данных получена путем запросов в департаменты здравоохранения по месту жительства пациентов. Данные о проведенном лечении больных по поводу ретинобластомы получены ретроспективно. Пациенты с вторичными опухолями, развивающимися в зоне облучения, были исключены из исследования.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием приложения Microsoft Excel 2010 и статистической программы Statistica 10 (Statsoft, США). Проведен расчет среднего арифметического значения (M), стандартного отклонения от среднего арифметического значения (SD), минимальных (min) и максимальных (max) значений, размаха вариаций Rv (разность max – min), интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Для исследования выживаемости пациентов после лечения использовался статистический метод множительных оценок Каплана–Мейера. Для оценки достоверности полученных результатов при сравнении средних показателей использовался t-критерий Стьюдента, при сравнении частот встречаемости признака – точный критерий Фишера. Различия между выборками считали достоверными при  $p < 0,05$ , доверительный интервал (ДИ) 95%.

## Результаты

ВЗО выявлены у 9 (6,4%) из 140 пациентов, получавших лечение с 1986 по 2008 г. Медиана периода от начала лечения до развития второй опухоли составила 216 месяцев (мин. 108 месяцев, макс. 300 месяцев) (рис. 1). Общая характеристика данных пациентов представлена в табл. 1.

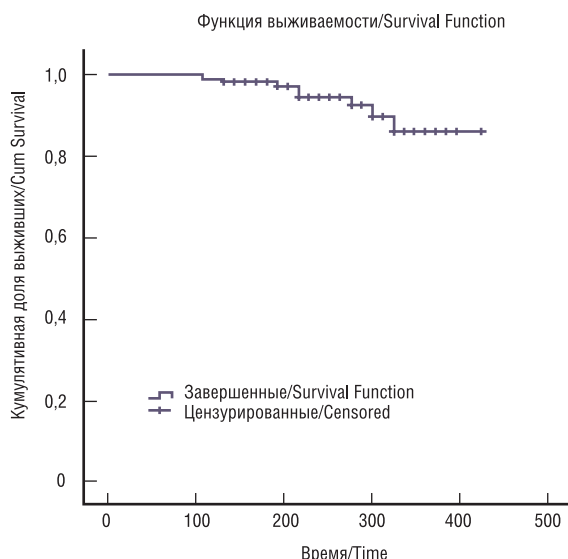


Рис. 1. Оценка вероятности развития ВЗО у пациентов с ретинобластомой (метод множительных оценок Каплана–Мейера)

Figure 1. Risk assessment of the occurrence of SMT in patients with retinoblastoma (Kaplan-Meier analysis)

**Таблица 1. ВЗО у больных ретинобластомой (n=9)**  
**Table 1. Second nonocular malignant tumors in retinoblastoma patients (n=9)**

Лечение <i>Treatment</i>	ХТ (Пролспидин)+ДЛТ <i>CT (Prospidine)+RT</i>	ХТ (Винкристин, Карбоплатин, Циклофосфамид) <i>CT (Vincristine, Carboplatin, Cyclophosphamide)</i>	ХТ (Винкристин, Карбоплатин, Циклофосфамид) <i>CT (Vincristine, Carboplatin, Cyclophosphamide)</i>	ХТ (Пролспидин)+ДЛТ <i>CT (Prospidine)+RT</i>	ХТ (Винкристин, Карбоплатин, Циклофосфамид) <i>CT (Vincristine, Carboplatin, Cyclophosphamide)</i>	ХТ (Винкристин, Карбоплатин, Циклофосфамид) <i>CT (Vincristine, Carboplatin, Cyclophosphamide)</i>	ХТ (Винкристин, Карбоплатин, Циклофосфамид) + ДЛТ <i>CT (Vincristine, Carboplatin, Cyclophosphamide) + RT</i>	ХТ (Винкристин, Карбоплатин, Циклофосфамид) + ДЛТ <i>CT (Vincristine, Carboplatin, Cyclophosphamide) + RT</i>	ХТ (Винкристин, Карбоплатин, Циклофосфамид) <i>CT (Vincristine, Carboplatin, Cyclophosphamide)</i>
Латеральность <i>Laterality</i>	Биокулярная <i>Bilateral</i>	Биокулярная <i>Bilateral</i>	Биокулярная <i>Bilateral</i>	Биокулярная <i>Bilateral</i>	Биокулярная <i>Bilateral</i>	Монокулярная <i>Unilateral</i>	Биокулярная <i>Bilateral</i>	Биокулярная <i>Bilateral</i>	Биокулярная <i>Bilateral</i>
Наследственная форма ретинобластомы ** <i>Hereditary retinoblastoma**</i>	-/+	-/+	++	-/+	-	-/+	-	-/+	-
Статус гена RB1* <i>RB1 gene status*</i>	н/д NA	н/д NA	+	н/д NA	-	н/д NA	-	н/д NA	-
Отягощенный анамнез по ретинобластоме <i>Family history of retinoblastoma</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Срок от начала лечения до развития ВЗО (месяцев) <i>The period between the initial treatment and the occurrence of a SMT (months)</i>	324	108	216	108	132	216	300	300	192
Тип второй опухоли <i>Type of the SMT</i>	Аденокарцинома околоушной слюнной железы <i>Parotid adenocarcinoma</i>	Остеосаркома бедренной кости <i>Osteosarcoma of femoral bone</i>	Метолимфосаркома мочевого пузыря <i>Bladder metolymphosarcoma</i>	Остеосаркома, рак щитовидной железы, саркома мягких тканей плеча <i>Osteosarcoma, thyroid cancer, sarcoma of shoulder soft tissues</i>	Остеосаркома бедренной кости <i>Osteosarcoma of femoral bone</i>	Рак шейки матки <i>Cervical cancer</i>	Лейомиосаркома бедра <i>Femoral leiomyosarcoma</i>	Гистиоцитома <i>Histiocytoma</i>	Остеосаркома бедренной кости <i>Osteosarcoma of femoral bone</i>
Пациент <i>Patient</i>	Пациент И. <i>Patient I.</i>	Пациент Р. <i>Patient R.</i>	Пациент П. <i>Patient P.</i>	Пациент Р. <i>Patient R.</i>	Пациент Ж. <i>Patient J.</i>	Пациент С. <i>Patient S.</i>	Пациент С. <i>Patient S.</i>	Пациент З. <i>Patient Z.</i>	Пациент М. <i>Patient M.</i>

Примечание. ХТ – химиотерапия, н/д – нет данных, \* «+» – гомозиготная мутация, «-» – отсутствие гомозиготной мутации, \*\* «++» – наследственная ретинобластома, «+/-» – больше данных за, «-/+» – больше данных против, «-» – ненаследственная ретинобластома.  
 Abbreviations. CT – Chemotherapy, NA – no available, \* «+» – Homozygous mutation, “-” – no homozygous mutation was detected, \*\* “++” – hereditary retinoblastoma, “+/-” – more data for, “-/+” – more data against, “-” – non-hereditary retinoblastoma.

Выживаемость в общей группе составила 98,6% (138 из 140 пациентов). Среди 9 больных ВЗО летальный исход наступил в 2 случаях.

Риск развития ВЗО при биокулярной форме заболевания (15,1%, 8 из 53 пациентов) был значимо выше, чем при монокулярной (1,1%, 1 из 87 пациентов;  $p=0,00186$ ; табл. 2).

Среди 41 (29,3%) пациента, получившего ДЛТ, ВЗО выявлены в 4 (9,8%) случаях, среди 99 (70,7%) пациентов, не получавших ДЛТ, ВЗО отмечены в 2 раза реже – в 5 (5,0%) случаях. Однако при оценке ассоциаций между риском развития ВЗО и ДЛТ достоверных взаимосвязей не выявлено ( $p=0,44846$ ; табл. 3).

**Таблица 2. Риск развития ВЗО в зависимости от латеральности**  
**Table 2. The risk of developing SMT depending on laterality**

Вид ВЗО	Всего <i>Total</i>	ВЗО <i>SMT</i>	$p=0,00186$
Биокулярная форма, n (%) <i>Bilateral, n (%)</i>	53 (37,9)	8 (15,1)	
Монокулярная форма, n (%) <i>Monolateral, n (%)</i>	87 (62,1)	1 (1,1)	



Таблица 3. Риск развития ВЗО в зависимости от проведения ДЛТ  
Table 3. The risk of developing SMT depending on RT

ДЛТ	Всего Total	ВЗО SMT	p=0,44846
С ДЛТ, n (%) With RT, n (%)	41 (29,3)	4 (9,8)	
Без ДЛТ, n (%) Without RT, n (%)	99 (70,7)	5 (5,0)	

## Клинические наблюдения

У больного И. через 27 лет от начала лечения развилась аденокарцинома околоушной железы. Он погиб от метастатической болезни через 28 лет после начала лечения.

Пациентка Р. с бинокулярной формой ретинобластомы умерла от остеосаркомы в августе 2017 г. через 9 лет после начала лечения. По данным регионального департамента здравоохранения, посмертный диагноз следующий: легочная эмболия без упоминания об остром легочном сердце, злокачественное новообразование длинных костей нижней конечности.

У пациентки П. 22 лет с бинокулярной формы ретинобластомы через 18 лет после проведенного лечения диагностировали лимфосаркому мочевого пузыря. Больная получала лечение у онкологов, на данный момент жива, выявлен синдром гиперактивного мочевого пузыря. При молекулярно-генетическом исследовании, как у матери, так и у пациентки выявлены гомозиготные мутации в локусе Q433P гена *RB1*, которые свидетельствуют о наличии семейной формы ретинобластомы, передающейся по наследству. Мутации в указанном локусе ассоциированы с развитием ВЗО у пациентов с ретинобластомой, локализованных в пределах мочеполовой системы. Полученные данные свидетельствуют о наличии наследственного ракового синдрома и необходимости регулярного пожизненного наблюдения за пациенткой П. в связи с высоким риском развития ВЗО.

У пациентки Р. 29 лет с бинокулярной формой ретинобластомы в возрасте 9 лет развилась остеосаркома нижней конечности, по поводу чего больная получала системную ХТ. В возрасте 24 лет у пациентки развился рак щитовидной железы, по поводу чего была проведена радиойодтерапия и тиреоидэктомия. Затем

у больной развилась саркома мягких тканей плеча. На данный момент пациентка жива, преподает в музыкальной школе.

У пациента Ж. 14 лет через 11 лет после проведенного лечения появилась припухлость в области левого бедра. После двух биопсий установлен диагноз: остеосаркома левой бедренной кости. Через три месяца обнаружены метастазы в легких. На данный момент проведена полихимиотерапия в условиях онкологического стационара с положительной динамикой. При проведении молекулярно-генетического исследования гомозиготные мутации в гене *RB1* отсутствовали.

У больной С. 22 лет монокулярной ретинобластомой через 18 лет после начала комбинированного лечения развился рак шейки матки. Пациентка жива, наблюдается в онкогинекологическом центре.

У пациентки С. 25 лет с бинокулярной ретинобластомой через 25 лет после начала лечения выявлена лейомиосаркома бедра. При молекулярно-генетическом исследовании пациентки выявлена гетерозиготная мутация в локусе del1539insC, которая свидетельствует о несемейном характере заболевания.

У пациентки З. 26 лет с бинокулярной формой ретинобластомы спустя 25 лет после лечения выявили гистиоцитому.

У пациентки М. 16 лет через 15 лет после начала лечения по поводу бинокулярной ретинобластомы выявлена остеосаркома бедренной кости. При проведении молекулярно-генетического исследования гомозиготные мутации в гене *RB1* отсутствовали.

## Обсуждение

Несмотря на значимый прогресс в лечении ретинобластомы, пациенты, выжившие с наследственной формой ретинобла-

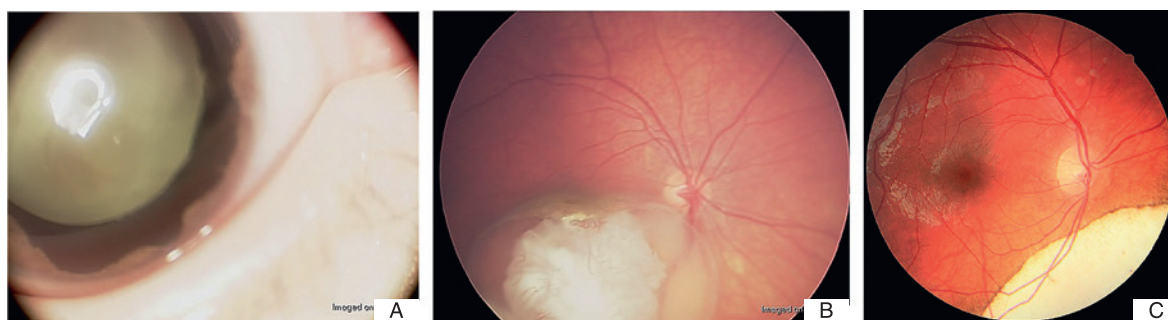


Рис. 2. Пациент Ж.

А. Офтальмоскопия OS. Опухоль выполняет всю нижнюю половину глазного яблока, множественные разнокалиберные отсевы в стекловидном теле. В. Офтальмоскопия OD. В нижне-наружном отделе глазного дна определяется проминирующий бело-серый очаг. С. Офтальмоскопия OD. Хориоретинальный рубец после ХТ и брахитерапии

Figure 2. Patient J.

A. Ophthalmoscopy of the left eye. The tumor fills the entire lower half of the eye, multiple seeds in the vitreous. B. Ophthalmoscopy of the right eye. A white-gray focus is determined in the lower-outer part of the fundus. C. Ophthalmoscopy of the right eye. Chorioretinal atrophy after chemotherapy and episcleral plaque brachytherapy.

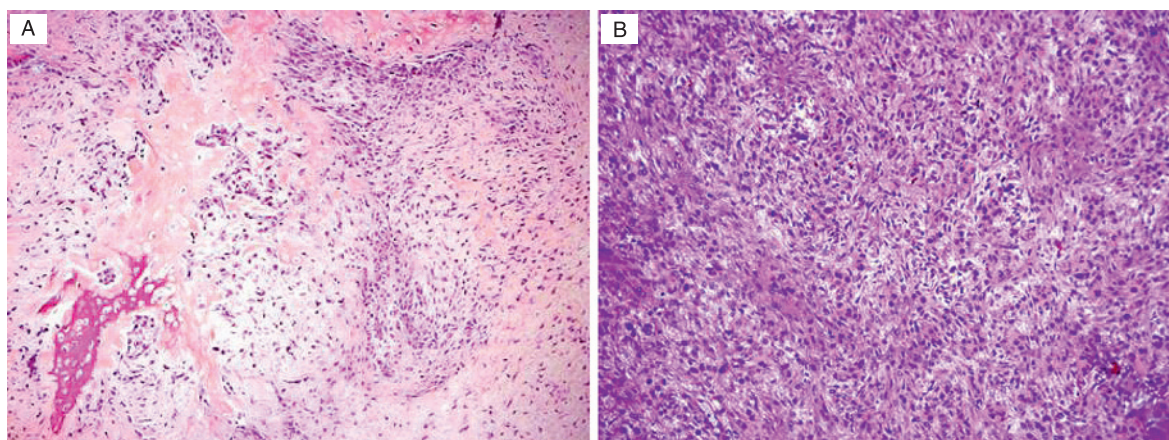


Рис. 3А и 3В. Пациент Ж. Гистопрепарат остеосаркомы бедренной кости  
 Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение  $\times 10$ .  
 Figure 3A and 3B. Patient J. Osteosarcoma of the femoral bone  
 Hematoxylin-eosin staining. Magnification  $\times 10$ .



Рис. 4. Пациент Ж. Внешний вид больного во время лечения по поводу остеосаркомы бедренной кости (А) и после лечения (В)  
 Figure 4. Patient J. The appearance of the patient during treatment for osteosarcoma of femoral bone (A) and after treatment (B)

стомы после терапии, преждевременно погибают от последующих злокачественных новообразований. В своих работах R.A. Kleinerman и соавт. [13], T. Marees и соавт. [14], C.L. Yu и соавт. [18] указывают, что показатели смертности у больных бинокулярной ретинобластомой и/или с выявленным дефектом в гене *RB1*, которым ранее проводилась ДЛТ, несколько выше, чем у пациентов, которые не получали ДЛТ ( $p > 0,05$ ). Данные авторы не уточняют, наступили летальные исходы из-за вторичных радиационно-индуцированных опухолей или ВЗО вне зоны облучения. По данным Р. Temming и соавт., еще одним фактором риска для развития ВЗО является проведение ХТ, что согласуется с нашими данными [12].

По данным литературы, самые высокие показатели смертности по причине развития ВЗО отмечали спустя 15–29 лет после начала лечения, но риск возникновения ВЗО остается высоким после 50–60 лет [13, 14, 19]. В нашем исследовании медиана срока наблюдения до появления ВЗО составила 18 лет (от 9 до 25 лет), что совпадает с данными других авторов.

Т.В. Горбунова и соавт. описали 5 метакронно-синхронных опухолей у ребенка, излеченного от первой опухоли в дошколь-

ном возрасте с помощью химиолучевой терапии. По мнению авторов, данное наблюдение подтверждает канцерогенное влияние химиопрепаратов и лучевой терапии на возникновение последующих опухолей, а именно неходжкинской лимфомы через 5 лет, остеосаркомы ключицы через 7 лет, рабдомиосаркомы на шее и остеосаркомы крестца и лопаток через 13 лет после завершения лечения по поводу первой опухоли [19]. В нашем исследовании описан 1 пациент с метакронно развившимися третьим и четвертым новообразованиями. Случаев с синхронным развитием опухолей не выявлено.

По данным К. Turaka и соавт., среди 245 пациентов с ретинобластомой, получавших ХТ (винкристин, карбоплатин, +/-этопозид), у 4% пациентов с наследственной ретинобластомой развилась ВЗО в среднем через 11 лет, среди пациентов со спорадической формой ВЗО не выявлены. У 1 пациента с наследственной двусторонней ретинобластомой после ДЛТ развилась рабдомиосаркома мягких тканей верхнего века в височной ямке [20]. J. Moop и соавт. в своей работе описали пациента с односторонней спорадической ретинобластомой, у которого развилась рабдомиосаркома через 7 лет после адьювантной ХТ



без ДЛТ [21]. У. Araki и соавт. также выявили умеренную ассоциацию между ХТ и развитием ВЗО, но достоверно не подтвердили данную связь ( $p=0,200$ ) [22]. С.Ф. Suttie и соавт., сравнив период до возникновения саркомы после ДЛТ и после комбинированной терапии, включающей ДЛТ и ХТ, подчеркивают, что ХТ сокращает сроки возникновения радиационно-индуцированной саркомы [23]. По данным В.М. Козловой и соавт., ВЗО у больных ретинобластомой выявлены в 13 случаях (9 детей и 4 родственников с ретинобластомой); у 8 из 13 пациентов выявлены опухоли головы и шеи. Все пациенты получали ДЛТ по поводу ретинобластомы [24]. По нашим данным, ДЛТ достоверно не влияет на развитие ВЗО, а наличие бинокулярной формы ретинобластомы достоверно увеличивает риск ВЗО.

## Заключение

Представлен собственный опыт наблюдения 9 клинических случаев ВЗО у лиц, получавших лечение по поводу ретинобластомы в детском возрасте. Медиана периода от начала лечения до появления второй опухоли составила 216 месяцев. Данная серия клинических случаев демонстрирует необходимость пожизненного регулярного наблюдения больных ретинобластомой по причине высокого риска развития у них ВЗО, а также необходимость не только генетического консультирования, но и молекулярно-генетического обследования таких пациентов с определением риска развития ВЗО в соответствии с литературой и базой данных OMIM и своевременного выявления опухоли.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Саакян С.В. Ретинобластома (клиника, диагностика, лечение). М., 2005. 200 с. [Saakyan S.V. Retinoblastoma (clinical features, diagnosis, treatment). M., 2005. 200 p. (in Russ.).]
2. Ward E., DeSantis C., Robbins A., et al. Childhood and Adolescent Cancer Statistics. *CA: Cancer J. Clin.* 2014;64 (2):83–103. <https://doi.org/10.3322/caac.21219>.
3. Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф. и др. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. *Соврем. онкология* 2016;18(1):55–60. [Zaeva G.E., Valiev T.T., Gavrilenko T.F., et al. Long-term effects of pediatric cancer therapy: 35-year clinical experience. *Sovrem. Onkol.* 2016;18(1):55–60. (in Russ.).]
4. Bhatia S., Sklar C. Second cancers in survivors of childhood cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2002;2(2):124–32. <https://doi.org/10.1038/nrc.722>.
5. MacCarthy A., Bayne A.M., Brownbill P.A., et al. Second and subsequent tumours among 1927 retinoblastoma patients diagnosed in Britain 1951–2004. *Br. J. Cancer.* 2013;108(12):2455–63. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.228>.
6. Bright C.J., Hawkins M.M., Winter D.L., et al. Risk of Soft-Tissue Sarcoma Among 69 460 Five-Year Survivors of Childhood Cancer in Europe. *J. National Cancer Institute.* 2018;110(6):649–60. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx235>.
7. Fujiwara T., Fujiwara M., Numoto K., et al. Second primary osteosarcomas in patients with retinoblastoma. *Jap. J. Clin. Oncol.* 2015;45(12):1139–45. <https://doi.org/10.1093/jcco/hyv140>.
8. Moon J., Choung H.K., Yoo Y.J., et al. Second Primary Rhabdomyosarcoma in Nonhereditary Unilateral Retinoblastoma Not Treated with Radiotherapy. *Korean J. Ophthalmol.* 2017;31(4):370–1. <https://doi.org/10.3341/kjo.2017.0011>.
9. Wong J.R., Morton L.M., Tucker M.A., et al. Risk of subsequent malignant neoplasms in long-term hereditary retinoblastoma survivors after chemotherapy and radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2014;32(29):3284–90. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.54.7844>.
10. Habib L.A., Francis J.H., Fabius A.W., et al. Second primary malignancies in retinoblastoma patients treated with intra-arterial chemotherapy: the first 10 years. *Br. J. Ophthalmol.* 2017;102(2):272–5. [doi:10.1136/bjophthalmol-2017-310328](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-310328).
11. Marees T., Moll A.C., Imhof S.M., et al. Risk of second malignancies in survivors of retinoblastoma: more than 40 years of follow-up. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008;100(24):1771–9. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn394>.
12. Temming P., Arendt M., Viehmann A., et al. Incidence of second cancers after radiotherapy and systemic chemotherapy in heritable retinoblastoma survivors: a report from the German reference center. *Pediatr. Blood Cancer.* 2017;64(1):71–80. <https://doi.org/10.1002/pbc.26193>.
13. Kleinerman R.A., Tucker M.A., Sigel B.S., et al. Patterns of Cause-Specific Mortality Among 2053 Survivors of Retinoblastoma, 1914–2016. *J. Natl. Cancer Inst.* 2019 Jan 30. [doi:10.1093/jnci/djy227](https://doi.org/10.1093/jnci/djy227).
14. Marees T., van Leeuwen F.E., de Boer M.R., et al. Cancer mortality in long-term survivors of retinoblastoma. *Eur. J. Cancer.* 2009;45(18):3245–53. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.05.011>.
15. Fidler M.M., Reulen R.C., Winter D.L., et al. Long term cause specific mortality among 34 489 five year survivors of childhood cancer in Great Britain: population based cohort study. *BMJ.* 2016;354:i4351. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4351>.
16. Acquaviva A., Ciccolallo L., Rondelli R., et al. Mortality from second tumour among long-term survivors of retinoblastoma: a retrospective analysis of the Italian retinoblastoma registry. *Oncogene.* 2006;25(38):5350–7. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209786>.
17. Temming P., Arendt M., Viehmann A., et al. How eye-preserving therapy affects long-term overall survival in heritable retinoblastoma survivors. *J. Clin. Oncol.* 2016;34(26):3183–8. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.65.4012>.
18. Yu C.L., Tucker M.A., Abramson D.H., et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of retinoblastoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2009;101(8):581–91. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp046>.
19. Горбунова Т.В., Поляков В.Г., Ушакова Т.Л. и др. Множественные злокачественные опухоли у мальчика в возрасте 16 лет. Описание клинического случая. *Онкопедиатрия.* 2015;2(1):61–8. <https://doi.org/10.15690/onco.v2.i1.1508>. [Gorbunova T.V., Polyakov V.G., Ushakova T.L., et al. Multiple Tumors in 16-Years-Old Boy. Case Report. *Onkopediatriya* 2015;2(1):61–8. <https://doi.org/10.15690/onco.v2.i1.1508>. (in Russ.).]
20. Turaka K., Shields C.L., Meadows A.T., Leahey A. Second malignant neoplasms following chemoreduction with carboplatin, etoposide, and vincristine in 245 patients with intraocular retinoblastoma. *Pediatr. Blood Cancer.* 2012;59(1):121–5. <https://doi.org/10.1002/pbc.23278>.
21. Moon J., Choung H.-K., Yoo Y.J., et al. Second Primary Rhabdomyosarcoma in Nonhereditary Unilateral Retinoblastoma Not Treated with Radiotherapy. *Korean J. Ophthalmol.* 2017;31(4):370. <https://doi.org/10.3341/kjo.2017.0011>.
22. Araki Y., Matsuyama Y., Kobayashi Y., et al. Secondary neoplasms after retinoblastoma treatment: retrospective cohort study of 754 patients in Japan. *Jap. J. Clin. Oncol* 2011;41(3):373–9. <https://doi.org/10.1093/jcco/hyq201>.
23. Suttie C.F., Hong A., Stalley P., et al. Does chemotherapy shorten the latency interval of radiation-induced sarcomas? *Clin. Oncol.* 2012;24(1):77–9. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2011.09.015>.
24. Козлова В.М., Казубская Т.П., Соколова И.Н. и др. Ретинобластома: диагностика и генетическое консультирование. *Онкопедиатрия.* 2015;2(1):30–8. <https://doi.org/10.15690/onco.v2.i1.1504>. [Kozlova V.M., Kazubskaya T.P., Sokolova I.N., et al. Retinoblastoma: diagnostics and genetic counseling. *Onkopediatriya.* 2015;2(1):30–8. <https://doi.org/10.15690/onco.v2.i1.1504>. (in Russ.).]

Поступила 02.11.20

Получены положительные рецензии 10.01.21

Принята в печать 15.00.21

Received 02.11.20

Positive reviews received 10.01.21

Accepted 15.00.21

**Вклад авторов:** С.В. Саакян – написание текста, научное редактирование. С.С. Тадевосян – набор материала, обработка материала, статистический анализ, написание текста. А.Ю. Цыганков – техническое редактирование; оформление библиографии. О.А. Иванова – набор материала; техническое редактирование.

**Contribution of the authors:** S.V. Saakyan – text writing, scientific editing. S.S. Tadevosyan – set of material, material processing, statistical analysis, text writing. A.Yu. Tsygankov – technical editing; bibliography design. O.A. Ivanova – set of material; technical editing.

#### Информация об авторах:

Светлана Ваговна Саакян – д.м.н., профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава РФ, Москва. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8591-428X>.

Сюзанна Серезжаевна Тадевосян – аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава РФ, Москва. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9098-5912>.

Александр Юрьевич Цыганков – к.м.н., науч. младший научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ Национальный

медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава РФ, Москва. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9475-3545>.

Ольга Андреевна Иванова – к.м.н., врач-офтальмолог отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава РФ, Москва. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0089-0328>.

#### Information about the authors:

Svetlana Vagovna Saakyan – M.D., Ph.D., Prof., head of ocular oncology and radiology department Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8591-428X>.

Syuzanna Serezhaevna Tadevosyan – M.D., PhD-student at ocular oncology and radiology department Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9098-5912>.

Alexander Iurievitch Tsygankov – M.D., PhD. researcher at ocular oncology and radiology department Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9475-3545>.

Ol'ga Andreevna Ivanova – M.D., PhD. ophthalmologist of ocular oncology and radiology department Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0089-0328>