



Комбинированное лечение ретинобластомы у детей

Алгоритм комбинированного лечения ретинобластомы у детей включает системную (адъювантную и неоадъювантную) и локальную (суперселективную интраартериальную, интравитреальную) химиотерапию. Помимо этого применяется хирургическое ликвидационное (энуклеация и экзентерация) и локальное (разрушающая лазеркоагуляция, транспупиллярная термотерапия, криодеструкция, брахитерапия, наружное облучение глаза и орбиты) органосохраняющее лечение. В отсутствие лечения опухоли имеет место летальный исход. Смерть наступает в результате прорастания в головной мозг с разрушением его структур, а также гематогенного метастазирования в другие органы (головной и костный мозг, кости). При адекватной своевременной терапии в специализированных центрах с применением многофакторного комбинированного лечения общая пятилетняя выживаемость при монокулярной форме ретинобластомы составляет 95%, а при бинокулярной форме – 90%.

Методическое пособие, подготовленное С.В. Саакян, профессором, заведующей учебной частью кафедры глазных болезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, начальником отдела офтальмоонкологии и радиологии Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, предназначено для врачей-офтальмологов поликлиник, специализированных офтальмологических стационаров и консультативных центров.

Введение

Ретинобластома (РБ) – злокачественная опухоль оптической части сетчатки нейроэктодермального происхождения, поражающая детей в возрасте от нуля до девяти лет. Удельный вес РБ в структуре врожденных заболеваний глаз составляет примерно 0,7%, а среди всех злокачественных опухолей детского возраста – от 1,1 до 4%. Среди всех внутриглазных опухолей у детей частота РБ достигает 31,7–35%, а среди злокачественных внутриглазных опухолей – 90–95%. В последнее десятилетие зарегистрирован рост заболеваемости. Если в 1980-е гг. опухоль диагностировали у одного из 34 000 новорожденных, то в настоящее время РБ выявляется от

1:15 000 – 20 000 живых новорожденных [1–9].

Классификация ретинобластомы

В настоящее время широко используются две классификации, позволяющие определить стадию заболевания и тактику лечения.

Для установления стадии заболевания используется современная классификация TNM злокачественных опухолей (2010 г.) (7-е издание), которая позволяет оценить стадию роста РБ по трем параметрам (Т – tumor, N – nodule, M – metastases).

С внедрением в практику лечения РБ новых лекарственных форм и новых протоколов химиотерапии в 2001 г. в Амстердаме была предложена классификация ABC,

в основе которой лежит топографический принцип. Она включает пять групп, из которых наиболее благоприятный прогноз имеет группа А, наихудший и абсолютные показания для энуклеации – группа Е.

Международная классификация РБ (ICRB), 2001, Амстердам

Классификация разработана для выбора адекватной химиотерапии. *Группа А. Маленькие интратинальные опухоли, не распространяющиеся на центральную ямку сетчатки и диск зрительного нерва:*

- все опухоли размером 3 мм и менее (в самом большом измерении), ограниченные сетчаткой;



Методическое пособие

- все опухоли, расположенные минимум в 3 мм от центральной ямки и минимум в 1,5 мм от диска зрительного нерва.

Группа В. Все остальные отдельно лежащие опухоли, ограниченные сетчаткой:

- все опухоли, ограниченные сетчаткой, но не вошедшие в группу А;
- связанная с опухолью жидкость в субретинальном пространстве, менее чем в 3 мм от опухоли, отсутствие субретинальных отсеков опухоли.

Группа С. Отдельные локализованные опухоли с минимальным обсеменением субретинального пространства или стекловидного тела:

- отдельно лежащие (дискретные) опухоли;
- жидкость в субретинальном пространстве, наблюдаемая ранее или имеющаяся на данный момент, занимающая до 1/4 площади сетчатки, без признаков обсеменения;
- возможное наличие прилежащего к опухолевым очагам обсеменения стекловидного тела;
- местное субретинальное обсеменение менее чем в 3 мм (2ДД) от очага опухоли.

Группа D. Диффузно распространенная опухоль со значительным обсеменением субретинального пространства или стекловидного тела:

- массивная(ые) или диффузно распространенная(ые) опухоль(ли);
- жидкость в субретинальном пространстве, наблюдаемая ранее или имеющаяся на данный момент, вплоть до полной отслойки сетчатки, без признаков обсеменения;
- диффузное или массивное обсеменение стекловидного тела в виде «сальных» отсеков или аваскулярных опухолевых масс;
- диффузное обсеменение субретинального пространства, включая субретинальные бляшки или опухолевые узелки.

Группа E. Наличие какого-либо из следующих факторов неблагоприятного прогноза. Отсутствие шансов на сохранение зрения:

- опухоль, прилежащая к хрусталику;
- опухоль, лежащая кпереди от передней поверхности стекловидного тела, захватывающая цилиарное тело или передний сегмент глаза;
- диффузная инфильтративная РБ;
- неоваскулярная глаукома;
- непрозрачность стекловидного тела из-за кровоизлияния;
- некроз опухоли с асептическим целлюлитом орбиты;
- фтизис глаза.

В настоящее время существует множество работ по применению различных видов лечения РБ, однако единый протокол пока не разработан.

Описание медицинской технологии. Показания и противопоказания.

Комбинированное лечение РБ

Лечение РБ должно проводиться только в специализированных офтальмологических центрах при участии врача офтальмоонколога, онколога, радиолога, химиотерапевта. С учетом полиморфности клинической картины, многообразия клинических видов и форм РБ, обуславливающих различный характер течения заболевания и его исход, лечение должно быть многокомпонентным, комбинированным, сочетанным и перманентным вплоть до полного разрушения опухоли с формированием хориоретинального рубца.

Цели лечения и показания для госпитализации

Цели лечения:

- сохранение жизни ребенка;
- сохранение глаза и его функций;
- профилактика рецидивов и метастазирования.

Показания к госпитализации:

- при подозрении на РБ необходим обязательный клинико-инструментальный осмотр обоих глаз в условиях медикаментозного сна с максимальным мидриазом, во время которого определяются стадия заболевания и тактика лечения больного;
- проведение системной или локальной химиотерапии (интраартериальной или интравитреальной);
- для проведения других хирургических и лучевых методов лечения (брахитерапия, дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), лазеротерапия, криотерапия).

В условиях многопрофильного стационара с возможностью амбулаторного проведения анестезиологического пособия обследование возможно без госпитализации.

Медикаментозное лечение

Лечение РБ комбинированное. В настоящее время применяется как системная, так и локальная неоадьювантная химиотерапия для разрушения первичной опухоли в глазу и для планирования органосохраняющего лечения. Адьювантная полихимиотерапия направлена на профилактику метастазирования и рецидивов опухоли после энуклеации. Выбор тактики лечения должен проводиться в зависимости от возраста пациента, стадии заболевания, размера и локализации опухоли, характера роста опухоли, одно- и двусторонности поражения, наследственности.

Виды системной химиотерапии. Комбинированная химиотерапия

Режим 1 (группа В):

- ✓ винкристин – 1,5 мг/м² внутривенно в 1-й день (0,05 мг/кг веса);
- ✓ карбоплатин – 560 мг/м² внутривенно в 1-й день (18,7 мг/кг веса).

Офтальмология



Режим 2 (группы C и D):

- ✓ винкристин – 1,5 мг/м² внутривенно в 1-й день;
- ✓ этопозид – 150 мг/м² внутривенно в 1-й и 2-й дни;
- ✓ карбоплатин – 560 мг/м² внутривенно в 1-й день.

Детям в возрасте до 36 месяцев дозу рассчитывают на 1 кг массы тела: винкристин – 0,05 мг/кг, карбоплатин – 18,6 мг/кг, этопозид – 5 мг/кг.

С целью химиоредукции, а также в послеоперационном периоде используется следующая схема.

Этопозид – 100 мг/м² (при массе тела до 12 кг – 3,3 мг/кг) внутривенно в 1–5-й дни.

Циклофосфамид – 400 мг/м² (13 мг/кг) внутривенно в 1–5-й дни. Карбоплатин – 500 мг/м² (12 мг/кг) внутривенно в 5-й день.

Химиотерапия второй линии (противорецидивная).

Ифосфамид 1,8 г/м² (при массе тела до 12 кг – 60 мг/кг) внутривенно в 1, 2, 3, 4 и 5-й дни.

Доксорубин 20 мг/м² (при массе тела до 12 кг – 1 мг/кг) внутривенно в 2-й и 4-й дни.

Винкристин 1,5 мг/м² (в возрасте до 36 месяцев – 0,05 мг/кг) внутривенно в 1, 8 и 15-й дни.

Разовая доза винкрестина при расчете на 1 м² не должна превышать 2 мг.

Системная полихимиотерапия должна проводиться в условиях детского онкологического отделения.

Виды локальной химиотерапии. Суперселективная интраартериальная химиотерапия

Широкое применение системной химиотерапии доказало не только ее эффективность, но и наличие различных побочных эффектов, ухудшающих соматический статус больного и нарушающих режим проведения химиотерапии, что негативно сказывалось на эффективности лечения. В связи с этим разработана локальных методов подведения цитостатиков непосредствен-

но к опухолевому очагу являлась очень актуальной проблемой. В начале 2000-х гг. американскими учеными (D. Abramson, 2005 г.) был возрожден и усовершенствован метод интраартериального введения препарата, предложенный в 1987 г. японскими врачами. Метод заключается во введении с помощью супертонкого катетера цитостатика мелфалана через бедренную и внутреннюю сонную артерию прямо в устье глазной артерии после предварительной каротидной ангиографии внутренней сонной артерии для определения сосудистой анатомии. Наши исследования (2013 г.) доказали эффективность суперселективной интраартериальной химиотерапии (СИАХТ) при резистентных опухолях с экзофитным характером роста, локализующихся в постэкваториальной зоне. Доза мелфалана варьируется в зависимости от возраста и веса ребенка, формы РБ (от 2,5 до 7 мг). Однако оказалось, что при эндофитном характере роста эта высокотехнологичная методика малоэффективна.

Показания для проведения СИАХТ:

- резистентные формы РБ как альтернатива ДЛТ и энуклеации (при недостаточной эффективности системной химиотерапии);
- экзофитный характер роста;
- постэкваториальная локализация.

Осложнения и побочные эффекты СИАХТ:

- транзиторный отек и гиперемия век разной степени выраженности;
- транзиторная инъекция конъюнктивы глазного яблока;
- кратковременная анизокория;
- спазм центральной артерии сетчатки;
- тотальная отслойка сетчатки;
- экзофтальм;
- синдром «верхушки орбиты»;
- девиация глаза;
- атрофия диска зрительного нерва;
- хориоретинальная атрофия;
- инсульты и инфаркты центральной нервной системы.

Процедура должна проводиться в условиях рентгенхирургической операционной отделения интервенционной радиологии.

Интравитреальная химиотерапия

Попытки проведения интравитреальной химиотерапии цитостатиками с целью разрушения внутриглазной опухоли предпринимались еще в конце прошлого столетия. Однако только с появлением новых цитостатиков стало возможно решение этой проблемы. В настоящее время метод применяется во всех специализированных центрах лечения РБ в мире.

Предпочтительно использовать тонкие иглы 30 или 32G. Место инъекции: через плоскую часть цилиарного тела. Используется цитостатик мелфалан в дозировках от 16 до 25 мкг на один курс. В зависимости от эффекта можно проводить несколько курсов, как правило не менее трех, с периодичностью один раз в три-четыре недели.

Показания:

- эндофитный характер роста опухоли с прирегинальными и диффузными отсевами в стекловидное тело;
- появление новых ретинальных очагов и отсевов на фоне лечения.

Осложнения: хориоретинальная дистрофия различной степени вплоть до атрофии, кольцевидное помутнение задней капсулы хрусталика, фтизис глазного яблока, слепота.

В 2013 г. впервые в России создан и утвержден трехсторонний объединенный протокол между исследовательскими центрами органосохраняющего лечения РБ. Это первый шаг в создании мультицентровой модели изучения и лечения РБ (НИИ ДОГ ФБГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Федорова).



Протокол лечения детей с РБ группы В

Протокол лечения детей с двухкомпонентной системной химиотерапией препаратами карбоплатин и винкристин с ранним подключением локальной терапии.

Основание – создание безопасной и эффективной программы лечения, снижающей токсичность и риск отдаленных последствий, в том числе вторых опухолей. Исключение этопозида из схемы лечения сокращает риск развития системных осложнений, в том числе лейкоза. Бессобытийная выживаемость не менее 80%.

После третьего курса при положительной динамике и уменьшении параметров опухоли для окончательного разрушения опухоли используется один из методов локального хирургического лечения.

Пациенты с прогрессирующей опухолью, подтвержденной при централизованном пересмотре, должны получать стандартное лечение, включающее энуклеацию или дистанционную лучевую терапию.

Назначение второй линии системной или локальной химиотерапии при прогрессии или отсутствии эффекта на предложенное лечение должно обсуждаться с куратором в том или ином учреждении на основании утвержденного договора. Однако в этом случае пациент выбывает из протокола.

Протокол лечения детей с РБ групп С и D

Протокол предусматривает использование трехкомпонентной системной химиотерапии препаратами винкристин + этопозид + карбоплатин и локальной (внутриартериальной в глазную артерию с и без интравитреальной) химиотерапии мелфаланом в комбинации с локальной терапией.

Основание – создание безопасной и эффективной программы

лечения менее перспективной для органосохраняющего лечения группы пациентов путем интенсификации комбинированного системного и локального воздействия химиотерапии в сочетании с локальной терапией, без использования ДЛТ.

Несостоятельным протокол будет признаваться при необходимости назначения дополнительной химиотерапии, не входящей в данный протокол, дополнительной ДЛТ и/или энуклеации глаза с распространением опухоли для группы C/D. Появление новых опухолевых очагов на сетчатке и/или краевой продолженный рост старых очагов, которые можно успешно лечить с помощью только лазера либо только криотерапии или только брахитерапии, не будут рассматриваться в качестве неудачи протокола. При выходе из протокола из-за несостоятельности последнего пациент будет получать лечение исходя из рекомендаций куратора соответствующего учреждения в зависимости от вида предполагаемого лечения.

Протокол лечения детей с РБ группы E

Протокол предусматривает только энуклеацию с коррекцией дальнейшего лечения в зависимости от патоморфологического исследования.

Хирургическое лечение

Ликвидационные методы лечения

Энуклеация является методом выбора при далеко зашедших РБ. Показания к энуклеации:

- массивное поражение сетчатки и стекловидного тела;
- вторичная глаукома;
- прорастание опухоли в переднюю камеру;
- гемофтальм;
- отсутствие экстраокулярного роста опухоли.

Основными составляющими адекватного проведения энуклеации являются:

- исключение грубой тракции глазного яблока с целью профилактики метастазирования;
- пересечение зрительного нерва на расстоянии не менее 15 мм от заднего полюса глаза;
- коагуляция дистального отдела зрительного нерва при макроскопическом выявлении прорастания опухоли;
- формирование подвижной культи;
- протезирование конъюнктивальной полости в конце операции.

Экзентерация орбиты производится при прорастании опухоли в орбиту с формированием крупного узла и инфильтрации окружающих тканей.

Локальные методы органосохраняющего лечения

Разрушающая лазеркоагуляция – опухоль до 1,5 мм и диаметром 6 мм.

Транспупиллярная термотерапия основана на использовании ультразвукового, микроволнового или инфракрасного излучения. Цель метода – довести температуру в опухоли до 41–47° с помощью диодного лазера при экспозиции 60 с. Метод эффективен при центральной локализации опухоли с проминенцией не более 2,5 мм, диаметром 10 мм и мультифокальным характером роста.

Криодеструкция осуществляется при преэквиаториальной локализации РБ жидким азотом с температурой на поверхности криоаппликатора 196°. Криоаппликации наносят черепицеобразно с экспозицией 40–60 с до появления ледяной сферы в зоне опухоли. Проминенция опухоли не должна превышать 3–4 мм.

Лучевые методы лечения

Брахитерапия – локальное облучение опухоли с помощью подшивания к склере радиоактивного офтальмоаппликатора (стронций-96, рутений-106). Показания к брахитерапии: тол-



щина опухоли не более 5–6 мм, диаметр – не более 12–14 мм. Условием успешной брахитерапии является правильный расчет дозы облучения, которая должна составлять 80–100 Гр на вершину опухоли при использовании рутения-106 и 120 Гр при использовании стронция-96.

Наружное облучение глаза и орбиты используется при экстрабульбарном росте РБ, рецидиве опухоли в орбиту и рецидивирующем диффузном характере роста РБ. Наиболее серьезным осложнением является развитие вторичных опухолей в зоне облучения, частота которых увеличивается прямо пропорционально времени, прошедшему после облучения. К локальным осложнениям относятся деформация орбиты и лицевого скелета, вторичная катаракта, симблефароны, атрофия и субатрофия глазного яблока.

При отсутствии лечения опухоли – летальный исход. Смерть наступает в результате прорастания в головной мозг с разрушением его структур, а также гематогенного метастазирования в другие органы. Органами-мишенями РБ являются головной мозг, кости, костный мозг. При адекватном лечении в специализированных центрах с применением многофакторного комбинированного лечения общая пятилетняя выживаемость при монокулярной форме РБ составляет 95%, при бинокулярной – 90%.

Выживаемость при своевременном и адекватном лече-

нии при монокулярных формах РБ составляет 99%, при бинокулярных – 95%.

Диспансерное наблюдение детей после лечения

Монокулярная РБ

При первичной энуклеации:

- каждые три месяца с целью контроля течения заболевания на протяжении года после энуклеации;
- каждые шесть месяцев в течение второго и третьего года и далее один раз в год – пожизненно;
- при семейной форме РБ и выявленной генетической мутации – каждые четыре месяца на втором году наблюдения, каждые шесть месяцев с третьего по пятый год наблюдения. Далее один раз в год – пожизненно.

Органосохраняющее лечение:

- поднаркозный осмотр каждые 1–3 месяца до трех лет наблюдения от окончания лечения, далее каждые шесть месяцев до пяти лет наблюдения, затем ежегодно;
- если позволяет возраст ребенка, можно проводить обычный осмотр в кабинете; по рекомендации лечащего врача осмотры могут проводиться чаще.

Бинокулярная РБ

Поднаркозный осмотр каждые 1–3 месяца до трех лет наблюдения от окончания лечения, каждые шесть месяцев до пяти лет наблюдения, затем ежегодно.

Если позволяет возраст ребенка, можно проводить обычный осмотр в кабинете. По рекомендации лечащего врача осмотры могут проводиться чаще.

Дети с любой формой РБ с диспансерного учета не снимаются. По достижении 18-летнего возраста переводятся на диспансерное наблюдение во взрослое отделение.

При решении пациента создать семью и иметь детей должна быть обязательная консультация генетиков с проведением пренатальной диагностики. В случае наличия семейных форм РБ необходимо предложить ЭКО.

Эффективность медицинской технологии

Можно констатировать, что РБ более не является инкурабельным заболеванием. Залогом успеха лечения этого грозного заболевания являются ранняя диагностика опухоли и многофакторное комбинированное воздействие с использованием системной химиотерапии, локальных хирургических и химиотерапевтических методов на опухолевые очаги. Это позволяет сохранить не только жизнь ребенка, но и орган зрения. В свою очередь сохранение зрения гарантирует нормальное психофизиологическое развитие маленького пациента, исключает развитие у него комплекса неполноценности, помогает адаптироваться к окружающей среде и стать полноценным членом общества. ☺

Литература

1. Глазные болезни. Учебник для медицинских вузов / под ред. В.Г. Копаевой. М.: Медицина, 2002.
2. Хоу А.К. Сетчатка. Цветной атлас / под ред. С.Э. Аветисова, В.К. Сургуча. 2009.
3. Кански Дж. Клиническая офтальмология: систематизированный подход. М.: Логосфера, 2009.
4. Кански Дж. Офтальмология: признаки, причины, дифференциальная диагностика. 2012.
5. Кански Д., Милевски С.А., Дамато Б.Э., Тэннер В. Заболевания глазного дна. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
6. Криглстайн Г.К., Ионеску-Сайперс К.П., Северин М., Вобиг М.А. Атлас по офтальмологии / под ред. А.Н. Амирова. М.: Медицинское информационное агентство, 2009.
7. Саакян С.В. Ретинобластома (клиника, диагностика, лечение). М.: Медицина, 2005.
8. Стэлтон Д.Дж., Хитчинг Р.А., Хантер П.А. Атлас по клинической офтальмологии / под общ. ред. А.Н. Амирова. М.: МЕДпресс-информ, 2007.
9. Шлоте Т., Рорбах Й., Грюб М., Мильке Й. Атлас по офтальмологии / под ред. А.Н. Амирова. 2010.