



¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр глазных болезней
им. Гельмгольца

² Национальный
медицинский
исследовательский
центр онкологии
им. Н.Н. Блохина

³ Межотраслевой
научно-технический
комплекс
«Микрохирургия глаза»
им. акад. С.Н. Федорова

Отдаленные итоги лечения детей с интраокулярной ретинобластомой

С.В. Саакян, д.м.н., проф.¹, О.А. Иванова, к.м.н.¹, О.В. Горовцова²,
Т.Л. Ушакова, д.м.н.², И.А. Трофимов², А.А. Яровой, д.м.н.³,
В.Г. Поляков, д.м.н., проф., академик РАН²

Адрес для переписки: Светлана Владимировна Саакян, svsaakyan@yandex.ru

Для цитирования: Саакян С.В., Иванова О.А., Горовцова О.В. и др. Отдаленные итоги лечения детей с интраокулярной ретинобластомой // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 33. С. 14–17.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-33-14-17

Цель – проанализировать отдаленные результаты комбинированного лечения пациентов с интраокулярной ретинобластомой групп С и D.

Материал и методы. Всего в исследование включено 70 пациентов (77 глаз) с интраокулярной ретинобластомой (группы С – 22 глаза и D – 55 глаз), получавших лечение в 2012–2017 гг. по трехстороннему протоколу органосохраняющего лечения ретинобластомы RB2012. У 28 пациентов имела место бинокулярная ретинобластома, у 42 – монокулярная. Средний возраст пациентов с монокулярной ретинобластомой составил $17,1 \pm 1,2$ месяца, с билатеральной – $9,5 \pm 0,9$ месяца. Средний срок наблюдения – $46,0 \pm 13,7$ (28–77) месяца.

Результаты. В 37,6% случаев ($n=29$) отсутствовала необходимость в локальной терапии после проведения суперселективной интраартериальной и интравитреальной химиотерапии в связи с полной регрессией опухоли клинически и по данным ультразвукового исследования. Фокальные методы применяли при стабилизации заболевания ($n=23$), прогрессировании ($n=8$, из них новые очаги опухоли на сетчатке в группе С ($n=1$) и D ($n=7$)) и рецидиве ($n=14$, из них новые очаги на сетчатке в группе С ($n=5$) и D ($n=6$)) и новые очаги на сетчатке и отсевы в стекловидное тело в группе D ($n=3$)). В ряде случаев в качестве «долечивания» использовали агрессивные методы органосохраняющего лечения: вторую линию системной химиотерапии ($n=5$), дистанционную лучевую терапию ($n=2$), стереотаксическую хирургию с применением аппарата «Гамма-нож» ($n=4$), а также ликвидационное лечение – энуклеацию ($n=14$). Общая пятилетняя выживаемость составила 97,7%, общая пятилетняя органная выживаемость – 81,8% в группе С и 80,0% в группе D.

Выводы. Показана высокая эффективность комбинированного органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы. Общая пятилетняя выживаемость достигла 97,7%, при этом удалось сохранить 80,9% глаз, из них в подавляющем большинстве случаев – без проведения дистанционной лучевой терапии. Как следствие – снижение вероятности развития вторых злокачественных опухолей и повышение качества жизни пациентов.

Ключевые слова: ретинобластома, системная химиотерапия, локальная химиотерапия, суперселективная интраартериальная химиотерапия, выживаемость



Введение

Ретинобластома (РБ) – наиболее частая первичная злокачественная внутриглазная опухоль в педиатрической популяции [1]. Ежегодно в мире выявляется около 7000–8000 новых случаев РБ [2]. В 2/3 всех случаев отмечается несемейный (спорадический) характер РБ, ассоциированный с нормальной продолжительностью жизни после лечения [3]. В 1/3 случаев определяются семейный характер заболевания, связанный с герминальной мутацией в гене RB1 [3].

В настоящее время в развитых странах выживаемость пациентов с РБ достигает 99% [4]. Благодаря появлению новых технологий диагностики и лечения РБ смертность от этого заболевания в развитых странах снизилась до 5%, в то время как в странах Африки она остается высокой – до 70% [2]. В запущенных случаях для сохранения жизни ребенка прибегают к энуклеации пораженного глаза. Органосохраняющие методы при небольших и средних опухолях включают локальное лечение (крио- и фотокоагуляцию и брахитерапию) [5, 6]. В последние годы стал доступен метод суперселективной интраартериальной химиотерапии (СИАХТ), позволяющий расширить показания для органосохраняющего лечения РБ, а также интравитреальная химиотерапия (ИВХТ) [5, 7–9].

Цель данной работы – проанализировать отдаленные результаты комбинированного лечения пациентов с интраокулярной ретинобластомой групп С и D.

Материал и методы

Всего в исследование было включено 70 пациентов (77 глаз) с интраокулярной РБ групп С и D, получавших лечение в 2012–2017 гг. по трехстороннему протоколу органосохраняющего лечения ретинобластомы RB2012 (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) глазных болезней им. Гельмгольца», НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НМИЦ «МНТК

„Микрохирургия глаза“ им. акад. С.Н. Федорова). У 28 пациентов имела место бинокулярная РБ, у 42 – монокулярная. Средний возраст пациентов с монокулярной РБ составил $17,1 \pm 1,2$ месяца, с билатеральной – $9,5 \pm 0,9$ месяца. Средний срок наблюдения – $46,0 \pm 13,7$ (28–77) месяца. Все пациенты были разделены на группы в соответствии со стадией заболевания по классификации ABC – группу С (22 глаза с отдельными локализованными опухолями с минимальным обсеменением субретинального пространства или стекловидного тела), группу D (55 глаз с диффузно распространенной опухолью со значительным обсеменением субретинального пространства). Лечение проводили в соответствии с режимом 2 трехстороннего протокола по схеме: винкристин – $1,5 \text{ мг/м}^2$ внутривенно в первый день, этопозид – 150 мг/м^2 внутривенно в первый и второй дни, карбоплатин – 560 мг/м^2 внутривенно в первый день. Детям в возрасте до 36 месяцев дозу рассчитывали на 1 кг массы тела: винкристин – $0,05 \text{ мг/кг}$, карбоплатин – $18,6 \text{ мг/кг}$, этопозид – 5 мг/кг . Селективная интраартериальная химиотерапия мелфаланом проводилась не ранее чем после одного курса системной химиотерапии в дозе $5\text{--}7,5 \text{ мг/м}^2$ каждого пораженного глаза со степенью распространения опухоли, соответствующей группам С или D. При одновременном лечении обоих глаз доза мелфалана составила 5 мг/м^2 , при односторонней РБ – $7,5 \text{ мг/м}^2$. Интравитреально вводили 16 мкг мелфалана ($0,05 \text{ мл}$).

Статистический анализ проводили с применением точного критерия Фишера. Выживаемость пациентов после лечения рассчитывали статистическим методом множительных оценок Каплана – Мейера. Для оценки различия между двумя выборками использовали двухвыборочный критерий Вилкоксона (Манна – Уитни) и регрессионную модель Кокса. Для анализа полученной инфор-

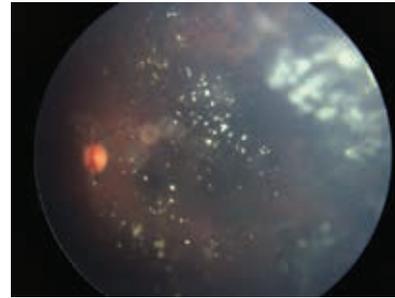


Рис. 1. Ретинобластома группы D до лечения

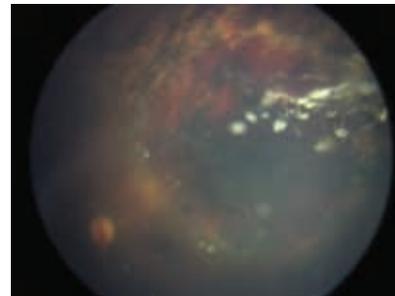


Рис. 2. Ретинобластома группы D после курса ИВХТ

мации все наблюдения были разделены на два типа:

- цензурированные (незавершенные): исход на момент окончания исследования (пациенты живы) не наступил либо пациенты выбыли из него (в том числе смерть от других причин);
- нецензурированные (завершенные): зафиксирована смерть пациента от прогрессирования ретинобластомы.

Расчеты проводили с помощью пакета программ для Windows (Microsoft Excel, Statistica 10.1).

Результаты и их обсуждение

Отдаленные результаты наблюдения доступны для всех включенных в исследование пациентов. В 37,6% случаев ($n=29$) отсутствовала необходимость в локальной терапии после проведения СИАХТ и ИВХТ в связи с полной регрессией опухоли клинически и по данным ультразвукового исследования. На рисунках 1 и 2 представлены примеры РБ группы D до ИВХТ и на фоне курса терапии. Основными методами «долечивания» пациентов при недостаточной эффективности

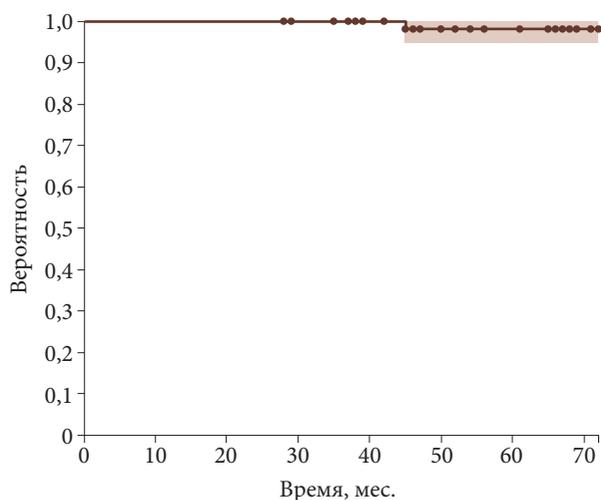


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов с интраокулярной ретинобластомой групп С и D

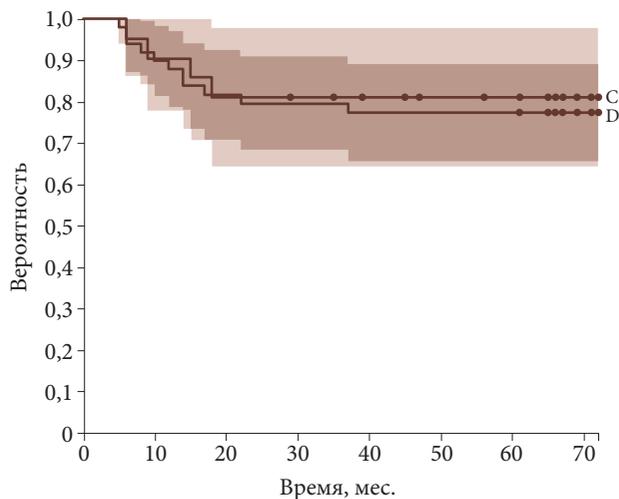


Рис. 4. Общая органная выживаемость, $p = 0,98$

селективной интраартериальной и интравитреальной химиотерапии, прогрессировании заболевания или его рецидиве (появлении новых очагов на сетчатке и/или в стекловидном теле) служили фокальная терапия и локальная химиотерапия. Фокальная терапия включала транспупиллярную термотерапию, криодеструкцию, брахитерапию офтальмоаппликаторами и комбинацию указанных подходов. Данные методы применяли при стабилизации заболевания ($n = 23$), прогрессировании ($n = 8$, из них новые очаги опухоли на сетчатке в группе С ($n = 1$) и D ($n = 7$)) и рецидиве ($n = 14$, из них

новые очаги на сетчатке в группе С ($n = 5$) и D ($n = 6$) и новые очаги на сетчатке и отсевы в стекловидное тело в группе D ($n = 3$)). В ряде случаев в качестве «долечивания» применяли агрессивные методы органосохраняющего лечения: вторую линию системной химиотерапии ($n = 5$), дистанционную лучевую терапию ($n = 2$), стереотаксическую хирургию с применением аппарата «Гамма-нож» ($n = 4$), а также ликвидационное лечение – энуклеацию ($n = 14$).

На рисунке 3 представлена общая выживаемость пациентов через пять лет наблюдений. Спустя один и три года наблюдений все 70 пациентов были живы (выживаемость – 100%). Через 45 месяцев наблюдений один пациент умер вследствие развития второй злокачественной опухоли (острый миелолейкоз). Таким образом, общая пятилетняя выживаемость составила 97,7%.

Общую органную выживаемость (долю сохраненных глаз в максимальном периоде наблюдения) оценивали отдельно по группам С и D (рис. 4). Так, в группе С ($n = 22$) одногодичная выживаемость составила $90,9 \pm 6,1\%$, трехлетняя – $81,8 \pm 8,2\%$ (осталась неизменной в течение пяти лет наблюдения). 18 глаз (82%) из 22 удалось сохранить, при этом дистанционная лучевая терапия была проведена только в одном случае. В группе D ($n = 55$) одногодичная выживаемость составила $94,5 \pm 3,1\%$, трехлетняя – $83,6 \pm 5,0\%$, пятилетняя – $80,0 \pm 6,0\%$, что соответствовало 44 сохраненным глазам из 55 (во всех случаях без проведения дистанционной лучевой терапии). При анализе показателя в общей когорте пациентов одногодичная выживаемость составила $93,5 \pm 2,8\%$, трехлетняя – $83,1 \pm 4,3\%$, пятилетняя – $80,9 \pm 4,7\%$. Таким образом, удалось сохранить 62 глаза из 77. Локальная химиотерапия остается одним из наиболее перспективных методов лечения РБ, в том числе далеко зашедших ее стадий. С.Л. Shields и соавт. анализируют

результаты применения СИАХТ у 60 пациентов (70 глаз). Эффективность достигнута в 100% в группах В и С, в 94% – в группе D, в 36% – в группе E [10]. Y.P. Gobin и соавт. опубликовали результаты наблюдения за 78 пациентами (95 глаз) с РБ групп D и E. Ремиссия в течение двух лет составила 70% для всех глаз, 81,7% – для пациентов, получивших СИАХТ в качестве основного лечения, и 58,4% – для неэффективно перенесших предшествующую внутривенную химиотерапию и/или наружную лучевую терапию [11].

В работе С.В. Саакян и соавт. представлены результаты лечения 28 детей (35 глаз) с РБ групп С ($n = 6$), D ($n = 10$) и E ($n = 22$). Авторы установили первичную форму РБ – восемь глаз, формы РБ, резистентные к проведенной системной химиотерапии и локальному лечению, – 30 глаз. Во всех случаях проведена СИАХТ. Из 30 сохраненных глаз – 25 с резистентными к проведенному ранее системному и локальному лечению и пять глаз с далеко зашедшей формой РБ. 28 пациентам из 30 удалось сохранить предметное зрение. Вместе с тем срок наблюдения ($8 \pm 2,5$ (1–17) месяца) требовал более длительного анализа полученных данных [12]. Представленные в настоящей работе результаты соответствуют литературным данным и свидетельствуют об эффективности комбинированного лечения при РБ групп С и D.

Заключение

Показана высокая эффективность комплексного органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы. Общая пятилетняя выживаемость достигла 97,7%. Удалось сохранить 80,9% глаз, причем в подавляющем большинстве случаев – без проведения дистанционной лучевой терапии. Это позволило снизить вероятность развития вторых злокачественных опухолей и повысить качество жизни пациентов. ●



Литература

1. Саакян С.В. Современные подходы к лечению ретинобластомы // Российский офтальмологический журнал. 2008. Т. 1. № 1. С. 33–38.
2. Kivela T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death // Br. J. Ophthalmol. 2009. Vol. 93. P. 1129–1131.
3. Ghassemi F., Chams H., Sabour S. et al. Characteristics of germline and non-germline retinoblastomas // J. Ophthalmic. Vis. Res. 2014. Vol. 9. № 2. P. 188–194.
4. Broaddus E., Topham A., Singh A.D. Survival with retinoblastoma in the USA: 1975–2004 // Br. J. Ophthalmol. 2009. Vol. 93. № 1. P. 24–27.
5. Shields C.L., Lally S.E., Leahey A.M. et al. Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy // Curr. Opin. Ophthalmol. 2014. Vol. 25. № 5. P. 374–385.
6. Саакян С.В., Тацков Р.А., Мякошина Е.Б. и др. Эффективность транспупиллярной термотерапии в комбинированном лечении малых кальцифицированных ретинобластом // Российский офтальмологический журнал. 2017. Т. 10. № 3. С. 71–77.
7. Shields C.L., Manjandavida F.P., Lally S.E. et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 70 eyes: outcomes based on the international classification of retinoblastoma // Ophthalmology. 2014. Vol. 121. № 7. P. 1453–1460.
8. Долгушин Б.И., Ушакова Т.Л., Погребняков И.В. и др. Роль селективной интраартериальной и интравитреальной химиотерапии в органосохраняющем лечении детей с ретинобластомой // Забайкальский медицинский вестник. 2018. № 1. С. 7–24.
9. Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Горовцова О.В. и др. Новая эра органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой в России: мультицентровое когортное исследование // Онкопедиатрия. 2018. Т. 5. № 1. С. 51–69.
10. Shields C.L., Manjandavida F.P., Arepalli S. et al. Intravitreal melphalan for persistent or recurrent retinoblastoma vitreous seeds: preliminary results // JAMA Ophthalmol. 2014. Vol. 132. № 3. P. 319–325.
11. Gobin Y.P., Dunkel I.J., Marr B.P. et al. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience // Arch. Ophthalmol. 2011. Vol. 129. № 6. P. 732–737.
12. Саакян С.В., Жаруа А.А., Мякошина Е.Б. и др. Суперселективная интраартериальная химиотерапия в лечении резистентных и далекозашедших форм ретинобластомы: возможные осложнения и меры их профилактики // Российская педиатрическая офтальмология. 2013. № 1. С. 31–34.

Long-Term Results of Children with Intraocular Retinoblastoma Treatment

S.V. Saakyan, MD, PhD, Prof.¹, O.A. Ivanova, MD, PhD¹, O.V. Gorovtsova², T.L. Ushakova, MD, PhD², I.A. Trofimov², A.A. Yarovoy, MD, PhD³, V.G. Polyakov, MD, PhD, Prof., RAS Corr. Mem.²

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases

² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

³ S.N. Fedorov NMRC «MNTK 'Eye Microsurgery'»

Contact person: Svetlana V. Saakyan, svsaakyan@yandex.ru

The Purpose. Analysis of the long-term results of the combined treatment of patients with intraocular retinoblastoma groups C and D.

Material and methods. A total of 70 patients (77 eyes) with intraocular retinoblastoma groups C and D who received treatment in 2012–2017 under the trilateral organ-preserving treatment for retinoblastoma RB2012 were included in the study. Patients with binocular retinoblastoma comprised 28, with monocular retinoblastoma – 42. The average age of patients with monocular retinoblastoma was 17.1 ± 1.2 months, with bilateral – 9.5 ± 0.9 months. Group C consisted of 22 eyes, D – 55 eyes. The mean follow-up was 46.0 ± 13.7 (28–77) months.

Results. In 37.6% of cases ($n = 29$), there was no need for local therapy after SIAC and IVC due to complete regression of the tumor clinically and by ultrasound. Focal methods were used to stabilize the disease ($n = 23$), with progression ($n = 8$, of which new tumor foci on the retina in group C ($n = 1$) and D ($n = 7$)), and with relapse ($n = 14$, of these, new foci on the retina in group C ($n = 5$) and D ($n = 6$) and new foci on the retina and seedings in the vitreous body in group D ($n = 3$)). In some cases, aggressive methods of organ-preserving treatment: the second line of systemic chemotherapy ($n = 5$), external beam radiation ($n = 2$), stereotactic surgery using the Gamma Knife ($n = 4$), and liquidation treatment – enucleation ($n = 14$). The overall five-year survival rate was 97.7%. The total five-year organ survival was 81.8% in group C and 80.0% in group D.

Conclusions. The high efficacy of the combined organ-preservation treatment of intraocular retinoblastoma has been shown. The overall five-year survival rate was 97.7%, while it was possible to save 80.9% of the eyes, of which in the overwhelming majority of cases – without external beam radiation, which reduced the likelihood of the development of second malignant tumors and improved the quality of life of patients.

Key words: retinoblastoma, systemic chemotherapy, local chemotherapy, superselective intraarterial chemotherapy, survival

офтальмология