

Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Горовцова О.В., Гагнидзе А.Д., Долгушин Б.И., Поляков В.Г.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ РЕТИНОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СЕЛЕКТИВНОЙ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ МЕЛФАЛАНОМ

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва;
НИИ клинической онкологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Ushakova T.L., Trofimov I.A., Gorovtsova O.V., Gagnidze A.D., Dolgushin B.I., Poliakov V.G.

PRELAMINARY RESULTS OF ORGANSAVING TREATMENT FOR INTRAOCULAR RETINOBLASTOMA IN CHILDREN WITH SELECTIVE INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY BY MELPHALAN

SRI of pediatric oncology and hematology of N.N. Blokhin Cancer Research Center RAMS, Moscow;
SRI of clinical oncology of N.N. Blokhin Cancer Research Center RAMS, Moscow

Резюме

Цель – оценить непосредственную эффективность органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы (РБ) при использовании селективной внутриартериальной химиотерапии (СВАХТ) мелфаланом в качестве альтернативы дистанционной лучевой терапии и энуклеации. Снизить локальную и системную токсичность химиотерапии.

8 детей (10 глаз) с интраокулярной РБ получили СВАХТ с февраля 2011 г. по май 2012 г. в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ РОНЦ. СВАХТ выполняли после системной химиотерапии у 4 (6 глаз) из 8 пациентов с большой остаточной опухолью при показаниях к дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) с клиническими стадиями T2a, или группа C ($n=3$), T2b, или группа D ($n=2$), и T2c, или группа E ($n=1$), в пораженных глазах; 2 (2 глаза) из 8 пациентов СВАХТ проведена в комплексе с системной химиотерапией для усиления противоопухолевого эффекта, в том числе одному ребенку с единственным глазом стадия T2b, или группа D, и другому с опухолью центральной локализации стадия T1b, или группа B. Оставшимся двум больным СВАХТ проведена в связи с возникновением новых ретинальных и субретинальных опухолевых очагов после предшествовавшего лечения – системной химиотерапии с лазеркоагуляцией или в сочетании с дистанционной лучевой терапией (ДЛТ). Следует отметить, что у 7 из 8 детей СВАХТ сочеталась с интравитреальными введениями мелфа-

Abstract

Aim – to describe the direct efficiency of conservative management of retinoblastoma (Rb) using selective intra arterial chemotherapy by melphalan as alternative for external beam radiation (EBR) therapy and enucleation. To reduce the local and systemic side effects of chemotherapy.

8 children (10 eyes) had intraocular Rb and received selective intra-arterial chemotherapy (SIAC) since February 2011 till May 2012 in the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. SIAC was administrated after system chemotherapy in 4 (6 eyes) from 8 patients with a big residual tumor at indications to EBR therapy with clinical stages of T2a or group C ($n=3$), T2b or group D ($n=2$) and T2c or group E ($n=1$) in the struck eyes; 2 (2 eyes: one with a stage of T2b or group D and another with a tumor of the central localization with a stage of T1b or group B) in 8 patients received therapy by SIAC in a complex with system chemotherapy for strengthening of antineoplastic effect, including to one child with the unique eye. It is carried out in a complex with system chemotherapy for strengthening of antineoplastic effect, including to one child with the unique eye. Last 2 of 8 patients were treated with SIAC as alternative to enucleation because of new retinal, subretinal tumors after initial treatment – systemic chemotherapy with laser treatment or in combination with EBR therapy. It is necessary to note that at 7 of 8 children SIAC it was

лана при наличии опухолевых отсеков в стекловидном теле и/или эндофитном компоненте опухоли.

Благодаря комбинированному лечению у 8 детей (10 глаз) с интраокулярной РБ удалось спасти 8 из 10 глаз с показаниями к ДЛТ или энуклеации. Системные осложнения СВХТ не наблюдались. Офтальмологические осложнения были минимальными и включали отек век и покраснение лица после внутриартериальной химиотерапии.

Непосредственные результаты СВХТ показали высокую эффективность, однако требуется продолжение исследования для достоверной оценки результатов лечения интраокулярной ретинобластомы.

Ключевые слова: ретинобластома, локальная терапия, результаты лечения

Введение

Результаты органосохраняющего лечения ретинобластомы (РБ) свидетельствуют об ограниченных возможностях системной химиотерапии для местнораспространенных интраокулярных РБ, в том числе с диффузными отсеками в стекловидное тело, а также при развитии резистентных и рецидивных форм заболевания. В то же время, несмотря на полученные успехи в консервативном лечении, предлагаемые виды терапии несут неоспоримый риск для здоровья ребенка, больного РБ. Системная химиотерапия (СХТ) с использованием лекарственных средств, таких как винкристин, циклофосфамид, этопозид, карбоплатин, вызывает панцитопению с показаниями к госпитализации и проведению массивной антибактериальной терапии, трансфузии эритроцитарной массы и тромбоконцентрата и др. Применение карбоплатина влияет на снижение слуха, что, по данным некоторых авторов, наблюдается в 5–12% случаев [1]. Этопозид повышает риск развития лейкоза [2]. Учитывая вышесказанное, поиск новых методов органосохраняющего лечения детей с интраокулярной местнораспространенной резистентной и рецидивной РБ весьма актуален. По мнению многих авторов, расширение возможностей органосохраняющего лечения детей, больных интраокулярной РБ, с неблагоприятными предпосылками к органосохраняющему лечению возможно за счет повышения биодоступности химиопрепарата при локальном использовании химиотерапии. В настоящее время существуют несколько способов

combined with intravitreal introductions of melphalan in the presence of vitreous seeding and/or big vitreous tumor masses.

Thanks to the combined treatment for 8 children (10 eyes) from intraocular RB, it was possible to rescue 8 of 10 eyes with indications to EBR therapy or an enucleation. System complications of SIAC weren't observed. Ophthalmic complications were minimal, including lid edema and forehead hyperemia.

Direct results of SIAC with melphalan has shown high effectiveness. Research is necessary for continuing to reliably estimate the long-term results of treatment.

Key words: retinoblastoma, local therapy, results of the treatment

введения лекарственных препаратов [3, 4]: селективная внутриартериальная инъекция или инфузия [5], интравитреальная [6], субконъюнктивальная [7] и субтеноновая инъекции, а также витреальная хирургия, когда используется интравитреальная ирригация химиопрепарата [8]. Субконъюнктивальная химиотерапия имеет ряд положительных сторон: вызывает регрессию ретинальной РБ и отсеков в стекловидное тело, не оказывая системной токсичности. Отрицательными сторонами данной методики являются проходящий периорбитальный отек и отсутствие регрессии РБ при субретинальном расположении опухоли. J.G. Villablanca и соавт. в 2001 г. продемонстрировали эффективность комбинированной СХТ по схеме винкристин, этопозид, карбоплатин (VEC) с субтеноновым введением карбоплатина, что позволило сохранить функционирующие глаза с местнораспространенной РБ в группе С 2/3; в группе D 11/19. Для группы E данная комбинация была неэффективной. Средний безрецидивный период в группе С составил 9 мес, в группе D – 8 мес (5–12 мес), в группе E – 9 мес [9]. В 2008 г. D.H. Abramson и соавт. доложили о результатах первичного использования суперселективной внутриартериальной химиотерапии (катетер без баллона) у 9 детей с распространенной РБ со стадией V по классификации R–E, когда в 7 случаях удалось избежать энуклеации [10]. В 2010 г. вышла статья D.H. Abramson и соавт. о 3-летнем опыте органосохраняющего лечения 28 глаз с РБ. В среднем проводились по 3 суперселективных внутриартери-

альных инфузии мелфалана на один глаз. Ни в одном случае не были назначены СХТ и дистанционная лучевая терапия (ДЛТ). Лишь одному пациенту все же потребовалась энуклеация глаза в связи с опухолевой прогрессией. Отмечены минимальные локальные побочные эффекты в виде потери ресниц на веках, транзиторного отека периорбитальных тканей и гиперемии лица. В нескольких случаях возникла нейтропения, не требующая госпитализации. Ни один ребенок не погиб [11]. С. Shields с соавт. в 2010 г. доложили о своем первом опыте суперселективной внутриартериальной химиотерапии при плохом ответе РБ на проведенную системную химиотерапию и отказе родителей от системной химиотерапии или энуклеации. В 11 случаях лечение осуществлялось путем троекратной инфузии мелфалана в дозе 5 мг. Непосредственные результаты демонстрировали опухолевую регрессию. Однако при дальнейшем наблюдении в 3 из 11 случаев отмечен возврат заболевания и персистирующие опухолевые отсевы в стекловидном теле и в одном случае гемофтальм. Среди минимальных побочных эффектов выявлены отек и птоз век, умеренная цитопения.

Несомненно, наибольшим опытом в проведении внутриартериальной химиотерапии путем селективной инъекции глазной артерии (selective ophthalmic artery injection – SOAI) обладают японские коллеги. Данная методика с использованием баллонного катетера была основана и развита доктором Mohri. В работе Т. Yamane и соавт. (2009) указано, что в 1989–2007 гг. проведено 1083 SOAI с использованием мелфалана. S. Suzuki, A. Kaneko [12] сообщают о том, что основными местными осложнениями у 343 боль-

ных, включенных в исследование в 1987–2007 гг. (для 408 глаз 1470 процедур SOAI с использованием мелфалана 5–20 мг/м²), были синдром вершины орбиты в 2-х случаях и диффузная атрофия хориоидеи в 2-х случаях. Транзиторный отек периорбитальных тканей и рвота встречались в некоторых случаях. 60% глаз группы В сохранены без СХТ и ДЛТ, в случае первичной SOAI. В 50% случаев (группа D) и в 35% (группа E) удалось избежать энуклеации.

Цель – оценить непосредственную эффективность органосохраняющего лечения интраокулярной РБ при использовании селективной внутриартериальной химиотерапии (СВАХТ) мелфаланом в качестве альтернативы ДЛТ и энуклеации. Снизить локальную и системную токсичность химиотерапии.

Материал и методы исследования

8 детей (10 глаз) с интраокулярной РБ получили СВАХТ с февраля 2011 г. по май 2012 г. в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ РОНЦ. СВАХТ выполняли в условиях кабинета рентгенохирургии с использованием баллонного катетера. Методика использования баллонного катетера для перераспределения кровотока в глазную артерию приведена на рис. 1а–в. В качестве химиотерапевтического агента применяли по 5 мг/м² мелфалана для каждого глаза при двусторонней ретинобластоме (ДРБ) и по 7,5 мг/м² – при односторонней ретинобластоме (ОРБ) один раз в 4 недели. СВАХТ проводили после системной химиотерапии у 4 (6 глаз) из 8 пациентов с большой остаточной опухолью при показаниях к ДЛТ с клиническими стадиями T2a, или группа C (n=3), T2b, или группа D

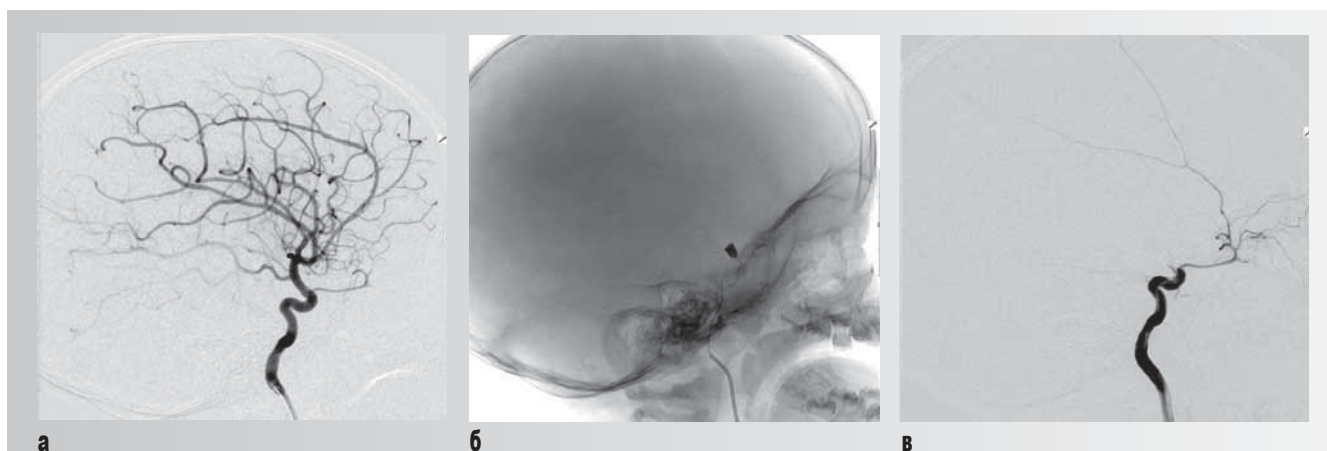
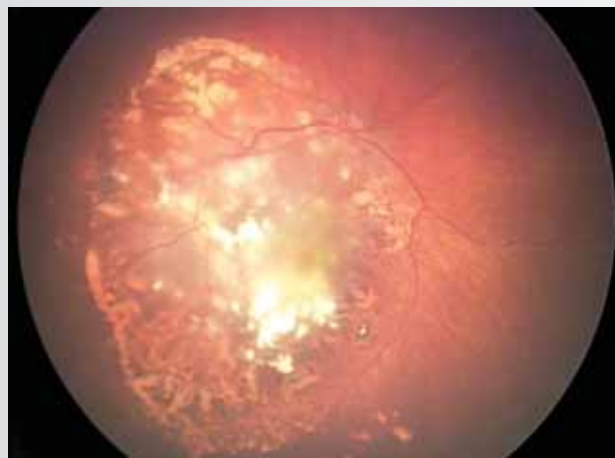


Рис. 1: а – ангиограмма внутренней сонной артерии; б – баллонный катетер раздут в глазничном отделе внутренней сонной артерии; в – ангиограмма внутренней сонной артерии при раздутом баллоне: кровоток перераспределен в глазную артерию



а

Рис. 2. Фотография глазного дна: а – до СВАОХТ; б – после СВАОХТ



б

($n=2$), и T2c, или группа Е ($n=1$), в пораженных глазах; 2 (2 глаза) из 8 пациентов СВАОХТ проведена в комплексе с системной химиотерапией для усиления противоопухолевого эффекта, в том числе одному ребенку с единственным глазом, стадия T2b, или группа D, и другому с опухолью центральной локализации, стадия T1b, или группа В. Оставшимся двум больным СВАОХТ проведена в связи с возникновением новых ретинальных и субретинальных опухолевых очагов после предшествовавшего лечения – системной химиотерапии с лазеркоагуляцией или в сочетании с ДЛТ. Следует отметить, что у 7 из 8 детей СВАОХТ сочеталась с интравитреальными введениями мелфалана при наличии опухолевых отсеков в стекловидном теле и/или эндофитном компоненте опухоли. Доза мелфалана для интравитреальных инъекций составляла 0,016 мг (0,05 мл) на глаз.

Результаты исследования

В общей сложности было предпринято 28 попыток СВАОХТ, из них 22 успешно (у 8 пациентов – 10 глаз), в среднем по 2 процедуры на глаз (от 1 до 3). У 4 пациентов (5 глаз) СВАОХТ была отменена из-за патологической извитости внутренней сонной артерии (ВСА) в 4 случаях (в 2 из них при повторной процедуре), и еще в 1 случае из-за развившегося при повторной процедуре выраженного спазма глазной артерии. Системных осложнений не наблюдалось. Офтальмологические осложнения СВАОХТ отмечались после 4-х процедур: транзиторная анизокория ($n=1$), временная инъекции конъюнктивы глаз-

ного яблока ($n=1$), транзиторный отек мягких тканей орбиты и отслойки сетчатки с последующим развитием атрофии зрительного нерва и хориоретинальной дистрофии ($n=1$). Осложнений после интравитреальных инъекций не наблюдалось. В ранние сроки после проведения СВАОХТ у всех 8 детей отмечалась частичная или полная регрессия опухоли (рис. 2). Однако при дальнейшем наблюдении в 4-х из 8 случаев отмечен возврат заболевания, что потребовало энуклеации глаза у 2-х из 4 больных или перехода на другую линию СХТ и ДЛТ у оставшихся 2-х пациентов. 4-м из 8 детей удалось избежать энуклеации и ДЛТ. Сроки наблюдения – от 1 до 16 мес. Благодаря комбинированному лечению у 8 детей (10 глаз) с интраокулярной РБ удалось спасти 8 из 10 глаз с показаниями к ДЛТ или энуклеации. Все больные живы.

Заключение

Непосредственные результаты СВАОХТ показали эффективность при комбинированном лечении интраокулярной РБ, однако требуется продолжение исследования для достоверной оценки результатов лечения интраокулярной РБ.

Необходимо создание единой программы органосохраняющего лечения РБ в зависимости от стадии заболевания и методов лечения, в том числе СВАОХТ, что должно осуществляться при совместном участии детских онкологов, офтальмологов, лучевых диагностов, интервенционных радиологов, анестезиологов и, при необходимости, врачей других смежных специальностей.

Список литературы

1. *Lumbroso J.M., Le Rouic L., Davigoni A. et al.* Analysis of ototoxicity in young children receiving carboplatin in the context of conservative management of unilateral or bilateral retinoblastoma // *Pediatric Blood Cancer*. 2009. Vol. 52. P. 637–643.
2. *Bayer E., Robinson M.G., Kurczynski T.W.* Unilateral retinoblastoma with acquired monosomy 7 and secondary acute myelomonosytic leukemia // *Cancer Genet. Cytogenet.* 1998. Vol. 105. P. 79–82.
3. *Yamane T., Kaneko A., Moori M.* The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma // *Int.J. Clin. Oncol.* 2004. N 9. P. 69–73.
4. *Yamane T., Suzuki S., Kaneko A. et al.* Ophthalmic arterial injection therapy for retinoblastoma patients by using melphalan: technique and eye preservation rates // *ISOO Meeting 2009, Cambridge, UK, Abstracts book, September 8–12, – 2009, – P. 283.*
5. *Kaneko A., Suzuki S.* Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding // *Jpn.J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 33, N 12. P. 601–607.
6. *Abramson D.H., Frank C.M., Dunkel I.J.* A phase I/II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma // *Ophthalmology*. 1999. Vol. 106. P. 1947–1950.
7. *Villablanca J.G., Jubran R., Murphree A.L.* Phase I study of subtenon carboplatin I with systemic high dose carboplatin/etoposide/vincristine (CEV) for eyes with disseminated intraocular retinoblastoma (RB) [Abstract] // *Proceedings of the XIII Biannual Meeting of ISGED and the X International Symposium on Retinoblastoma* May 4, 2001. Fort Lauderdale, Fla. USA
8. *Kaneko A., Kaneko T., Moori M. et al.* Our recent modifications of local chemotherapies for preservation of eyes with retinoblastoma. – *ISOO Meeting. Cambridge, UK, Abstracts book. 8–12. September 2009. P. 280.*
9. *Abramson D.H., Dunkel I.J., Brodie S.E. et al.* A phase I/II study of direct intra-arterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results // *Ophthalmology*. 2008. Vol. 115. P. 1398–404.
10. *Abramson D.H., Dunkel I.J., Broudie S.E. et al.* Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery) // *Ophthalmology*. 2010. Vol. 117. P. 1623–1629.
11. *Shields C.L., Shields J.A.* Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma the beginning of a long journey // *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2010. Vol. 38. P. 638–643.
12. *Suzuki S., Kaneko A.* Ocular and systemic prognosis of selective ophthalmic arterial injection for intraocular retinoblastoma. *ISOO Meeting 2009. – Cambridge, UK, Abstracts book, September 8–12, – 2009, – P. 283.*

Авторы

Контактное лицо: Ушакова Т.Л.	Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24. Тел.: 8 (985) 916–5438 (моб.). E-mail: ushtat07@mail.ru.
ТРОФИМОВ И.А.	Врач-рентгенолог лаборатории интервенционной радиологии НИИ КО ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24. Тел.: 8 (903) 129-76-72 (моб.). E-mail: igor.trofimov@gmail.com.
ГОРОВЦОВА О.В.	Врач-офтальмолог отделения опухолей головы и шеи НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24. E-mail: o25091977@mail.ru.
ГАГНИДЗЕ А.Д.	Врач-ординатор отделения анестезиологии и реанимации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.
ДОЛГУШИН Б.И.	Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, заведующий отделом лучевой диагностики и интервенционной радиологии НИИ КО ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24. E-mail: dolgushinb@mail.ru.
ПОЛЯКОВ В.Г.	Доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, заведующий отделом общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24. E-mail: vgp-04@mail.ru.