

Татьяна Леонидовна Ушакова¹**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РЕТИНОБЛАСТОМЫ**¹ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение опухолей головы и шеи НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение опухолей головы и шеи, Ушакова Татьяна Леонидовна; e-mail: ushtat07@mail.ru

Энуклеация, дистанционная и контактная лучевая терапия, различные виды лазерного лечения и криотерапия — самые распространенные виды лечения интраокулярной ретинобластомы. В последние 15 лет системная неоадьювантная химиотерапия применяется для расширения возможностей органосохраняющего лечения с ограничением использования дистанционного облучения. Несмотря на широкий выбор лечебных методик, почти в 50% случаев приходится удалять глаз. Первоначальная (инициальная) энуклеация глаза остается актуальной при массивной интраокулярной опухоли в отсутствие возможности для возврата зрения, когда наличие специфических патогистологических критериев является показанием к адьювантному лечению. С применением интенсивной мультимодальной терапии, включающей стандартную химиотерапию, высокодозную химиотерапию с трансплантацией стволовых клеток и дистанционную лучевую терапию, связывают повышение выживаемости пациентов с экстраокулярным распространением ретинобластомы по сравнению с опытом лечения в период использования только стандартной химиотерапии и дистанционной лучевой терапии.

Ключевые слова: ретинобластома, энуклеация, гистопатологические факторы риска, методы лечения.

Ретинобластома (РБ) — самая распространенная злокачественная опухоль сетчатки нейроэпителиального происхождения у детей. Заболевание встречается у одного на 18 000 (15 000—20 000) новорожденных без различий числа случаев по полу и расовой принадлежности [1]. Существуют наследственная и ненаследственная формы РБ. У больных с наследственной формой РБ имеется высокий риск развития вторых злокачественных опухолей (ВЗО). Благодаря ранней диагностике и совершенствованию методов лечения стало возможным улучшить прогноз заболевания. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с РБ при использовании современных методов лечения достигла более 90% [2—7].

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РБ**Энуклеация**

Энуклеация рекомендуется при слепоте и полном отсутствии надежд на эффективность консервативного лечения. В случае выполнения первичной энуклеации гистологические характеристики опухоли являются признаками, определяющими прогноз заболевания и показания к адьювантной терапии [8—17]. Создание программы лечения РБ с учетом гистологических факторов риска стало одной из задач исследования, выполненного в 2001—2008 гг. в НИИ детской онкологии и гематологии

РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, в котором 43 пациента с односторонней ретинобластомой (ОРБ) подверглись первоначальной (инициальной) энуклеации. При включении в исследование медиана возраста больных составила $28 \pm 17,6$ мес. Факторы риска были определены на основе гистологических протоколов. Из 43 пациентов 17 были отнесены в группу стандартного риска на основании отсутствия или минимальной опухолевой инвазии сосудистой оболочки или преламинарной инвазии зрительного нерва. У 18 из 43 больных имелись факторы среднего риска, такие, как опухолевая инвазия передней камеры глаза, радужки, цилиарного тела, массивная инвазия сосудистой оболочки, интра- и ретроламинарная инвазия зрительного нерва. У 8 из 43 пациентов определены факторы высокого риска: инвазия опухолью линии резекции зрительного нерва и экстрасклеральное распространение опухоли. Обзор гистопатологического материала 43 РБ после энуклеации глаза продемонстрировал, что в 26 (60,5%) случаях имелись гистопатологические факторы риска, определяющие необходимость в адьювантной терапии. Последние включали факторы среднего и высокого риска.

Адьювантная терапия для группы среднего риска состояла из 4 циклов химиотерапии — ХТ (циклофосфамид, этопозид и карбоплатин) с добавлением дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на глазницу при ретроламинарной инвазии зрительного нерва. Из 8 больных с факторами высокого риска 7 получили 4 цикла аналогичной ХТ и

ДЛТ на глазницу. Сбор периферических стволовых клеток крови (ПСКК) осуществляли после первого цикла ХТ. Режим высокодозной химиотерапии (ВХТ) включал бусульфан и мелфалан с последующей аутологичной трансплантацией ПСКК. Один ребенок из группы высокого риска исключен из исследования в связи с отказом родителей от ВХТ. Безрецидивная и общая выживаемость в группе стандартного риска ($n = 17$) составила 100% со средним сроком наблюдения 45 мес. Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных в группе среднего риска ($n = 18$) достигла 88,9%, а общая — 80,8%. Пятилетняя безрецидивная и общая выживаемость больных в группе высокого риска ($n = 7$) составила 71,4%.

Дистанционная лучевая терапия

Долгое время ДЛТ являлась стандартным методом лечения распространенной интраокулярной РБ. Основными показаниями к ДЛТ являются многоочаговые формы заболевания, большие опухоли, массивные отсевы в стекловидное тело, отслойка сетчатки, расположение опухоли менее чем в 3 мм от макулы или диска зрительного нерва (ДЗН), а также экстраокулярное распространение РБ.

Рекомендуемые суммарные очаговые дозы (СОД) при органосохраняющем лечении зависят от внутриглазного распространения и, по данным разных авторов, должны быть в пределах от 36 до 50 Гр [18—20]. Если подтвержден рост опухоли за пределы решетчатой пластинки или выявлен экстраокулярный рост опухоли, то СОД в послеоперационном периоде составляет 50 Гр. Среди осложнений следует отметить непосредственные, такие, как лучевые дерматит и конъюнктивит, и отдаленные, к которым относятся лагофтальм, корнеальная васкуляризация и кератинизация, «сухой» глаз, катаракта, ретино- и нейропатия, костная мальформация глазниц и возрастающий риск возникновения вторых опухолей. У детей с наследственной РБ после ДЛТ существует риск развития ВЗО: саркомы Юинга, низкодифференцированных нейроэктодермальных опухолей синоназального региона [21], остеосаркомы, фибро- и веретенчаточных сарком [22—24].

К современным методикам дистанционного облучения относятся интенсивная моделированная лучевая терапия (IMRT), стереотаксическое излучение и протонный пучок. IMRT — передовая в настоящее время технология лучевой терапии, используемая для лечения злокачественных опухолей с минимизацией лучевого воздействия на окружающие здоровые ткани [25]. Применение данной технологии позволило разбить излучение на несколько составляющих лучей, что дает возможность радиологам изменять интенсивность каждого луча (увеличивать для опухоли и ограничивать для окружающих здоровых тканей). IMRT — методика, уменьшающая дозу облучения на кости глазницы более чем на $1/3$ по сравнению с таковой переднебокового фотонного и электронного облучения и на 23% по сравнению с конформальным облучением [26].

Стереотаксическое излучение — вид ДЛТ, или «таргетное» облучение опухоли, имеющей четкие границы, с использованием ее точных детализированных изображений, полученных при компьютерной или магнитно-резонансной томографии.

Протонный пучок — корпускулярное облучение, которое воздействует на опухоль при нацеливании ускоренных протонов. Практически вся радиационная доза выделяется на ткани на последних миллиметрах пробега частиц, т. е. появляется возможность сфокусировать область разрушения клеток с минимизацией воздействия на окружающие ткани [27].

Брахитерапия

Это метод контактного облучения, использующий радиоактивные пластинки, которые подводятся к склере под проекцию основания РБ. Применяется при первичных и рецидивных интраокулярных РБ. Общая доза, подводимая аппликатором на верхушку опухоли, составляет 40—80 Гр [28—30; 31]. Показаниями к брахитерапии служат одиночные опухоли диаметром менее 18 мм и толщиной меньше 10 мм при использовании аппликатора ^{125}I или толщиной меньше 5 мм при использовании аппликатора рутений-106 (^{106}Ru) + родий-106 (^{106}Ro); отсутствие опухолевых отсевов или ограниченное количество отсевов над поверхностью опухоли, отсутствие опухоли над ДЗН. По мнению А. Ф. Бровкиной (2002), максимальный диаметр опухоли не должен превышать 14 мм. Локальные отсевы могут располагаться на расстоянии не более 2 мм над верхушкой опухоли. Задний край опухоли должен отстоять от ДЗН на 3 мм.

Основными необратимыми осложнениями являются ретино- и нейроретинопатия, которые возникают в 3 и 1% случаев соответственно. Возможно развитие катаракты. При данном виде лечения ВЗО не наблюдаются. Компьютерное планирование брахитерапии с учетом размеров опухоли и глаза, локализации образования в каждом конкретном случае, использование микрохирургической техники позволяют максимально снизить частоту и тяжесть возможных осложнений.

В немецкой клинике г. Эссен учеными А. О. Schueleuer и соавт. (2004) проанализированы результаты лечения 136 пациентов (142 глаза, пораженные опухолью, 178 опухолей), получивших брахитерапию с 1979 по 2001 г. Брахитерапия была первичной в 60 (34%) случаях. Характеристика опухоли перед лечением: высота 3,7 мм, диаметр 5,0 мм, среднее расстояние от границы опухоли до ДЗН равно 4,8 диаметра ДЗН. Средняя доза облучения на уровне верхушки опухоли составила 80 Гр. Пятилетняя безрецидивная выживаемость после брахитерапии $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Ro}$ составила 93%. Выявлены следующие осложнения брахитерапии: лучевая ретинопатия в 22 (15,5%) глазах, нейропатия — в 12 (8,5%).

Криотерапия

По данным S. Suzuki и A. Kaneko (2004) [31], основными показаниями к криотерапии интраокулярной РБ являются периферические локализованные опухоли диаметром менее 3,5 мм и толщиной не более 2 мм. Следует помнить о возможности развития распространенной отслойки сетчатки. Осложнения чаще возникают у пациентов, получающих криотерапию с ДЛТ или системной ХТ [32; 33]. К осложнениям криотерапии также следует отнести тромбоз центральной вены сетчатки, гемофтальм, субатрофию глаза. Результаты криотерапии, по данным J. A. Shields (1989) [34], демонстрируют полный

ответ опухоли на лечение при максимальном диаметре 2,5 мм и толщине 1 мм, при расположении РБ в оптической части сетчатки и в отсутствие отсевов в стекловидное тело.

Фотокоагуляция

Фотокоагуляция — метод лазерного лечения РБ, при котором температура в тканях достигает около 60 °С, вызывая коагуляцию белков и немедленную смерть опухолевых клеток. Аргонный лазер используют для формирования ограничительного барьера, начиная от видимых границ опухоли; ширина барьера должна быть не менее 1500 мкм. Аппликаты накладывают черепацеобразно и концентрично от периферии к центру по всей поверхности опухоли с обязательным выключением собственных сосудов опухоли и подходящих к ней сосудов сетчатки. Фотокоагуляция применяется и как самостоятельный, и как дополнительный метод после ХТ. Лечение эффективно при постэкваториальных РБ диаметром менее 3 мм и толщиной 2 мм, без опухолевых отсевов. При многофокусной опухоли возможно комбинированное применение лазера и брахитерапии.

Противопоказаниями к операции служат отсевы в стекловидное тело, отслойка сетчатки, кровоизлияния как на поверхности очага, так и вокруг него, что подчеркивается отечественными (А. Ф. Бровкина, 2002; С. В. Саакян, 2005) и зарубежными (С. Shields, 2004; S. Suzuki, 2004) авторами.

Транспупиллярная термотерапия (ТТТ)

Методика основана на использовании диодного лазера, с помощью которого опухоль разогревается от 45 до 60 °С в течение 1 мин. Средняя мощность 540 мВт. Высота опухоли не должна превышать 3 мм [35—37]. Добиться эффективного контроля удастся в 83—86% случаев при диаметре основания опухоли менее 3 мм и толщине менее 2 мм. По мнению А. С. Scheffler и D. H. Abramson (2003), ТТТ как единственный метод лечения может быть успешно применена при РБ, диаметр основания которых менее 1,5 диаметра ДЗН. С. Shields и соавт. (1999) отмечают, что ТТТ, как неинвазивная, щадящая по отношению к здоровым тканям и, следовательно, функционально-сберегающая методика, может стать методом выбора при лечении опухолей малых размеров и альтернативой лазерной фотокоагуляции.

Химиотермотерапия

Данный метод был предложен в качестве лечения РБ [38; 39]. Химиотермотерапия состоит из комбинации ТТТ с последующей интравенозной инъекцией карбоплатина (560 мг/м²). L. Lumbroso и соавт. (2002), используя данный метод лечения, удалось достигнуть опухолевой регрессии в 96,1% случаев и сохранить 97% подвергшихся лечению глаз. Кроме того, было установлено, что фактором риска рецидива заболевания являлся первичный диаметр опухоли более 3,5 мм.

Системная химиотерапия

В начале 90-х годов XX века ХТ стала основным методом органосохраняющего лечения РБ в качестве альтернативы наружному облучению. Новизной этого под-

хода являлось применение системной ХТ для редукции опухоли, т. е. подготовка ее к локальным видам лечения, например лазеро- и криотерапии [40]. Одной из распространенных химиотерапевтических комбинаций, используемых различными исследовательскими группами для лечения РБ, является сочетание винкристина с карбоплатином [41—43]. Хорошо зарекомендовал себя режим винкристин + этопозид + карбоплатин (VEC), иногда с добавлением циклофосфида или циклоспорина как блокатора протеина мультирезистентности [44]. ХТ должна сочетаться с дополнительными методами лечения, так как в большинстве случаев РБ и ее отсевы не могут быть вылечены с применением только ХТ, что подтверждается результатами гистопатологических исследований энуклеированных глаз после 2—6 курсов ХТ [45].

В 68% случаев системная ХТ сокращает необходимость в энуклеации и ДЛТ у детей с ОРБ в течение 5 лет от начала лечения, однако, несмотря на хороший непосредственный результат консервативной терапии, спустя 5 лет от ее начала требуется энуклеация или ДЛТ у 11% детей в группах R-E II, III; у 60% детей в группе R-E IV и у 100% детей в группе R-E V [46]. Существует мнение, что у каждого пациента с ОРБ со стадией R-E V, получившего консервативное лечение, может возникнуть рецидив заболевания в течение 5 лет, что заканчивается энуклеацией или ДЛТ [47]. В этом исследовании применялась известная классификация Reese—Ellsworth (1969), в которой описаны пять групп (I—V), определяющие прогноз сохранения глаза. Развитие новых интраретинальных опухолей было выявлено у 24% пациентов через 5 лет после консервативной терапии. В большинстве случаев в данную группу вошли дети с развитием РБ в раннем младенчестве и с наследственной РБ [48]. Помимо циторедуктивного воздействия на опухоль использование системной ХТ дает непосредственные и отдаленные осложнения, в том числе развитие ВЗО [49; 50].

Мы решили усовершенствовать, а именно интенсифицировать, системную ХТ с последующим ограничением ДЛТ с альтернативной заменой на локальное лечение (брахитерапию), что, по нашему мнению, является актуальной задачей повышения эффективности и безопасности органосохраняющего лечения местнораспространенных интраокулярных РБ. Новизной этого подхода явилось применение интенсифицированной ХТ (ИХТ) препаратами циклофосфамид, этопозид и карбоплатин в интенсивном режиме для редукции объема опухоли с дальнейшей консолидацией с помощью дополнительных видов лечения. В нашем исследовании в качестве дополнительного лечения применялись ДЛТ (СОД = 46 Гр) и брахитерапия.

Для ДЛТ использовали мегавольтную технику — ⁶⁰Со-гамма-терапевтические установки (1,25 МэВ) или фотонное облучение на линейных ускорителях (6 МэВ) — в условиях НИИ детской онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. СОД составляла 46 Гр с использованием 23 фракций по 2 Гр 5 раз в неделю. Брахитерапию выполняли специалисты МНИИ ГБ им. Гельмгольца и МНТК Микрохирургия глаза им. акад. С. Н. Федорова. Применяли аппликаторы ¹⁰⁶Ro/¹⁰⁶Ru. Поглощенную дозу облучения опухоли рассчитывали с учетом облучения

1—2 мм приопухолевых слоев стекловидного тела (апикальная доза). Суммарная апикальная доза составляла в среднем 76 Гр (от 60 до 94 Гр), склеральная — от 150 до 472 Гр. Толщина опухоли перед брахитерапией в среднем была 3,3 мм (от 1 до 6 мм), диаметр в наибольшем измерении — 8 мм (от 3 до 11 мм).

В исследование по органосохраняющему лечению был включен 21 ребенок (6 с ОРБ и 15 с двусторонней РБ (ДРБ)), средний возраст $17,2 \pm 15,8$ мес, 9 девочек и 12 мальчиков. Все больные получили 4 курса неоадьювантной ИХТ. В данном исследовании использовали современную международную классификацию интраокулярной РБ, предложенную в Амстердаме в 2001 г., классификация ABC (включает пять групп А, В, С, D и E). Эта классификация позволяет определить возможности сохранения глаза с учетом современных методов лечения. В качестве дополнительного лечения среди 6 детей с ОРБ 4 проведена брахитерапия (группа В, $n = 2$; группа D, $n = 2$), а 2 (группа D, $n = 2$) — ДЛТ. Из 15 пациентов с ДРБ полное программное лечение получили 12 (24 глаза). Выбыли из протокола в связи с отказом от лечения 3 пациента (2 отказа от операции, один отказ от ДЛТ). У 12 детей (24 глаза) выявлены следующие интраокулярные стадии: группа В ($n = 4$), группа С ($n = 4$), группа D ($n = 10$), группа E ($n = 6$). Первоначальная энуклеация более пораженного глаза проведена 8 из 12 пациентов с ДРБ (группа D, $n = 2$; группа E, $n = 6$). Причиной энуклеации стали глаукома ($n = 5$), массивное поражение глазного яблока с отсутствием зрения ($n = 3$).

Все пациенты после первоначальной энуклеации получили 4 курса ИХТ. Ни один из 8 больных не подвергался ДЛТ на ложе удаленного глаза. Для дополнительного лечения оставшегося глаза в 6 случаях применялась ДЛТ (группа В, $n = 1$; группа С; $n = 1$, группа D, $n = 4$) и в 2 случаях (группа С, $n = 1$; группа В, $n = 1$) — брахитерапия. Первичная консервативная терапия проведена у 4 из 12 больных с ДРБ. Органосохраняющее лечение без операции (ДЛТ) удалось провести одному пациенту (правый глаз — группа D, левый глаз — группа В). В связи с неудовлетворительным ответом РБ после 2 курсов ИХТ 3 из 4 детей выполнена энуклеация худшего глаза (группа D, $n = 3$). У 2 из 3 детей после 4 курсов ИХТ проведено дополнительное лечение сохраненного глаза (ДЛТ — группа D, $n = 1$ и брахитерапия — группа В, $n = 1$), и одному удалось сохранить глаз (группа D, $n = 1$) без дополнительной терапии. Среди ранних осложнений ДЛТ у всех пациентов наблюдался преходящий дерматит век, а среди поздних — несущественная асимметрия лица в связи с замедлением роста костей, образующих глазницу. Лучевая катаракта, снижающая зрительные функции, возникла в 2 из 2 глаз с ОРБ и в 6 из 8 с ДРБ. Осложнениями брахитерапии были преходящие кровоизлияния на верхушке опухоли и локальная хориоретинальная дистрофия вокруг опухолевого очага. Среди осложнений ИХТ отмечены 4 случая токсического действия на желудочно-кишечный тракт и 2 случая — на печень, не превышающие 1-й степени; токсическое влияние на кровь отмечено у всех пациентов с преобладанием 4-й степени у 14 (66,7%) детей. Удалось добиться клинически полной регрессии интраокулярной ОРБ со средним периодом безрецидивного наблюдения 32 мес. Все пациенты живы.

По окончании лечения у всех 12 пациентов с ДРБ наблюдалась клинически полная регрессия опухоли в сохраненном глазу. На момент окончания лечения сохранены 13 глаз у 12 больных с ДРБ (у 11 детей — 11 глаз и у одного — 2 глаза). У 5 из 12 пациентов отмечены интраокулярные рецидивы в сроки от 9 до 34 мес от начала лечения. В 2 из 5 случаев рецидивы возникли после ДЛТ. Была рекомендована энуклеация в связи с массивным субретинальным рецидивом, гемофтальмом и вторичной глаукомой (группа D) в одном случае и массивным витреальным рецидивом (группа D) — во втором. В 2 из 3 рецидивных случаев после брахитерапии (группа В) единственный глаз удалось сохранить, применяя локальную терапию ($n = 1$ брахитерапия; $n = 1$ брахитерапия + криотерапия). Оставшемуся одному из 3 пациентов рекомендовалась энуклеация в связи с ретинальным рецидивом с краевым ростом опухоли и развитием вторичной глаукомы (группа С). В итоге у 3 больных с ДРБ возникли показания к удалению единственного глаза. Применяя ИХТ и дополнительные виды лечения с первоначальной энуклеацией 8 (33,3%) из 24 глаз у 12 пациентов, удалось сохранить 10 (62,5%) из 16 оставшихся глаз. Один из 12 пациентов умер от рецидива заболевания и отказа родителей от удаления единственного глаза. Безрецидивная выживаемость больных с ДРБ ($n = 12$) в сроки наблюдения 48 мес составила 58,3%, общая выживаемость в сроки наблюдения 72,9 мес — 90%.

Благодаря ИХТ при органосохраняющем лечении не только сократилась общая продолжительность терапии детей с РБ, но и стало возможным в 7 случаях отказаться от ДЛТ как адьювантного лечения и применять брахитерапию. В одном случае удалось достигнуть полной регрессии РБ с применением только ИХТ.

Интраокулярные рецидивы, выявленные у 5 больных в группе с ДРБ, демонстрируют необходимость поиска новых методов лечения. В то же время выявленные в ранние сроки интраокулярные локальные рецидивы могут быть вылечены и традиционными методами локальной терапии (крио- и брахитерапия).

Локальная химиотерапия (ЛХТ)

Еще не выработан единый подход к использованию ЛХТ. Небольшое количество публикаций по данной теме не позволяет сделать однозначных выводов для выработки точных показаний и противопоказаний к ЛХТ. Ее проводят с использованием различных инъекционных методик, таких, как субконъюнктивальные инъекции карбоплатина [51], субтеноновые инъекции карбоплатина [52], внутриглазные инъекции, селективная инъекция глазничной артерии с применением мелфалана [53]; а также витреальная хирургия, при которой используется ирригация химиопрепарата [54]. Субконъюнктивальная ХТ имеет ряд преимуществ: вызывает регрессию ретинальной РБ и отсеков в стекловидное тело, не оказывая системного токсического действия. Недостатками данной методики являются преходящий периорбитальный отек и отсутствие регрессии РБ при субретинальном расположении опухоли.

J. G. Villablanca и соавт. (2001) продемонстрировали эффективность комбинированной системной ХТ по схеме VEC с субтеноновым введением карбоплатина, что по-

зволило сохранить функционирующий глаз у пациентов с местнораспространенной РБ с признаками группы С в 2 из 3 и с признаками группы D в 11 из 19 случаев. При наличии признаков 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 — 8 мес.

Несомненно, наибольшим опытом в проведении внутриартериальной ХТ путем селективной инъекции глазной артерии (SOAI) обладают японские коллеги. Данная методика с использованием баллонного катетера была основана и развита доктором Mohri. В работе T. Yamane и соавт. (2009) отмечено, что в 1989—2007 гг. проведено 1083 SOAI с использованием мелфалана. Степень технического успеха составила 98,6%. По данной методике с успехом пролечены 287 пациентов (ОРБ/ДРБ = 118/169). Большинство SOAI комбинировались с лазеро- и криолечением, а также с инъекциями в стекловидное тело. Эффективность органосохраняющего лечения в зависимости от групп по классификации Reese—Ellsworth достигла следующих результатов: Ia = 81,3% (13 из 16); Ib = 88% (22/25); IIa = 83,3% (30 из 36); IIb = 80,8% (21 из 26); IIIa = 74,3% (26 из 35); IIIb = 72,3% (8 из 11); IVa = 75% (15 из 20); IVb = 80% (16 из 20); Va = 44,8% (30 из 67); Vb = 59,2% (61 из 103). S. Suzuki, A. Kaneko [55] сообщают, что основными местными осложнениями у 343 больных, включенных в исследование с 1987 по 2007 г. (408 глаз, 1470 процедур SOAI с использованием мелфалана 5—20 мг/м²), были синдром верхушки глазницы в 2 случаях и диффузная атрофия сосудистой оболочки в 2 случаях. Преходящий отек периорбитальных тканей и рвота встречались в некоторых случаях. В случае первоначальной SOAI без системной ХТ и ДЛТ сохранены 60% глаз (группа B). В 50% случаев (группа D) и в 35% (группа E) удалось избежать энуклеации. Расширение показаний к органосохраняющему лечению интраокулярных РБ путем повышения его эффективности за счет биодоступности химиопрепарата, с одной стороны, и снижения системного токсического действия ХТ, с другой, является основной задачей ЛХТ, например, при внутриглазных рецидивах РБ после попыток традиционного лечения, при опухолевом обсеменении стекловидного тела и при больших опухолях — как альтернатива наружному облучению глаза и энуклеации.

ЛЕЧЕНИЕ РБ С ЭКСТРАОКУЛЯРНЫМ РАСПРОСТРАНЕНИЕМ

У отдельных пациентов РБ распространяется на мягкие ткани, окружающие глазное яблоко или определяется в крае резекции зрительного нерва после энуклеации, а также выявляется прехиазмально, в головном мозге, лептоменингеально (по оболочкам головного мозга и ликвору), в регионарных лимфатических узлах и других органах и системах (легкие, кости, костный мозг). Смертность больных РБ обусловлена ВЗО, пинеалобластомой, но чаще метастазированием [56—58]. ВЗО и пинеалобластома характерны для наследственной РБ. Метастазирование встречается как при наследственной, так и при sporadicческой РБ, являясь основной причиной смерти. Метастатическая РБ встречается менее чем в 10% случаев [59]. Возможность снизить риск развития метастатической РБ появляется при использовании пост-

энуклеационной адьювантной противоопухолевой терапии в зависимости от группы риска [60—63].

Наличие отдаленных метастазов, особенно в ЦНС, служит фактором крайне неблагоприятного прогноза.

Опыт японских коллег в использовании ВХТ с аутологичной трансплантацией ПСКК при лечении детей с метастатической РБ демонстрирует его эффективность у 3 из 5 пациентов [64]. Эти пациенты живут без признаков заболевания уже 113, 107 и 38 мес. Из 5 больных умерли 2, у которых имелось первоначальное вовлечение в опухолевый процесс ЦНС.

I. J. Dunkel и соавт. (2010) показали, что для некоторых пациентов с вовлечением ЦНС эффективна ВХТ с аутологичной пересадкой ПСКК [65]. Из 5 детей 2 живут без признаков заболевания 40 и 101 мес.

Прогноз у больных РБ с экстраокулярным распространением при лечении стандартными режимами ХТ и ДЛТ крайне неблагоприятный. Результаты предшествующих попыток лечения оказались неудовлетворительными. Безрецидивная 2-летняя выживаемость в группе из 16 детей (НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 1996—2000 гг.) составляла 23%. Ввиду высокой чувствительности РБ к ХТ увеличение доз химиотерапевтических препаратов с поддержкой стволовыми клетками становится многообещающим.

С 2001 по 2008 г. в исследование были включены 16 больных РБ с экстраокулярным распространением. Среди данной группы детей с РБ у 8 экстраокулярное распространение определялось микроскопически после энуклеации. Программа лечения включала адьювантную ИХТ, ДЛТ и ВХТ с аутологичной трансплантацией ПСКК. У остальных 8 пациентов имелась РБ с экстраокулярным распространением, выявляемым методами визуализации с цитологическим подтверждением. В таких случаях рекомендовались 2 курса ИХТ, после чего выполнялась операция. Объем операции (энуклеация глаза или поднадкостничная экзентерация глазницы) зависел от эффекта лечения, т. е. от наличия или отсутствия экстраокулярного роста опухоли. После ИХТ (при наличии первичного поражения костного мозга не ранее чем через 1 курс ХТ в отсутствие метастатического поражения костного мозга) собирали ПСКК. Одновременно с ИХТ назначали ДЛТ в послеоперационном периоде сразу на область глазницы и метастазов при их наличии. Лечение завершали ВХТ с аутологичной трансплантацией ПСКК.

Предложенная программа лечения детей с экстраокулярной РБ с использованием ВХТ с аутологичной трансплантацией ПСКК полностью проведена 12 пациентам, что позволило увеличить безрецидивную выживаемость с 23 до 63,6% со средним сроком наблюдения 56,6 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные тенденции в лечении детей с РБ нашли отражение в созданных программах, на основе которых индивидуально определяют тактику лечения в зависимости от группы риска, к которой принадлежит пациент с учетом всех прогностических факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hurwitz R. L., Shields C. L., Shields J. A., Chevez-Barrios P., Hurwitz M. Y., Chintagumpala M. M. Retinoblastoma / P. A. Pizzo,

D. G. Poplack (eds.) Principles and practice of pediatric oncology. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. — P. 825—846.

2. Бровкина А. Ф. Руководство по офтальмоонкологии. — М.: Медицина, 2002. — С. 421.

3. Дурнов М. А., Голдобенко Г. В. Детская онкология: Учебник (2-е изд.). — М.: Медицина, 2002. — С. 607.

4. Поляков В. Г. Ретинобластома у детей // Энциклопедия клинической онкологии. — М.: Издательская группа РОНЦ, 2004. — С. 767—71.

5. Саакян С. В. Ретинобластома (Клиника, диагностика и лечение). — М.: Медицина, 2005. — С. 199.

6. Treatment of Retinoblastoma: Current Status and Future Perspectives / Rodriguez-Galindo C., Chantada G. L., Haik B. G., Wilson M. W. // Curr. Treat. Options Neurol. — 2007. — Vol. 9, N 4. — P. 294—307.

7. Shields C. L., Shields J. A. Recent developments in the management of retinoblastoma // J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. — 1999. — Vol. 36. — P. 8—18.

8. Поляков В. Г., Ушакова Т. Л. Ретинобластома // Онкология. Национальное Руководство / Под ред. М. Д. Алиева и В. Г. Полякова. — М. GEOTAR-Медиа, 2008. — С. 984—989.

9. Риск-адаптированная терапия ретинобластомы / Ушакова Т. Л., Максимова О. В., Долгополов И. С., Глеков И. В., Павловская А. И., Хозайкина О. В., Поляков В. Г., Менткевич Г. Л. // Детская онкол. — 2006. — № 4. — С. 81—85.

10. Анализ результатов лечения ретинобластомы высокого риска / Ушакова Т. Л., Долгополов И. С., Горюцова О. В., Матвеева И. И., Павловская А. И., Глеков И. В., Пименов Р. И., Бояршинов В. К., Менткевич Г. Л., Поляков В. Г. // Детская онкол. — 2009. — № 3—4. — С. 61—67.

11. Retinoblastoma patients with high risk ocular pathological features: who needs adjuvant therapy? / Chantada G. L., Dunkel I. J., de Davila M. T., Abramson D. H. // Br. J. Ophthalmol. — 2004. — Vol. 88, N 8. — P. 1069—1073.

12. Eagle R. C. High-risk features and tumor differentiation in retinoblastoma: a retrospective histopathologic study // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2009. — Vol. 133, N 8. — P. 1203—1209.

13. Redler L. D., Ellsworth R. M. Prognostic importance of choroidal invasion in retinoblastoma // Arch. Ophthalmol. — 1973. — Vol. 90. — P. 294—296.

14. Invasion of the optic nerve by retinoblastoma: a clinicopathological study / Rootman J., Hofbauer J., Ellsworth R. M., Kitchen D. // Can. J. Ophthalmol. — 1976. — Vol. 11. — P. 106—114.

15. Proceedings of the consensus meetings from the IRSWG on the pathology guidelines for the examination of enucleated eyes and evaluation of prognostic risk factors in retinoblastoma / Sastre X., Chantada G. L., Doz F., Wilson M. W., de Davila M., Rodriguez-Galindo C., Chintagumpala M., Chévez-Barrios P. // Arch. Path. Lab. Med. — 2009. — Vol. 133, N 8. — P. 1199—1202.

16. Choroidal invasion of retinoblastoma: metastatic potential and clinical risk factors / Shields C. L., Shields J. A., Baez K. A., Cater J., De Potter P. V. // Br. J. Ophthalmol. — 1993. — Vol. 77. — P. 544—548.

17. Retinoblastoma: correlation of invasion of the optic nerve and choroid with prognosis and metastases / Stannard C., Lipper S., Sealy R., Sevel D. // Br. J. Ophthalmol. — 1979. — Vol. 63. — P. 560—570.

18. Белкина Б. М. Клиника, диагностика и лечение ретинобластомы у детей: Дис... д-ра мед. наук. — М., 1993. — 212 с.

19. Галперин Э., Констаин А., Тарбелл Н. Лучевая терапия в детской онкологии: Пер. с англ. Щербенко О. И. — М.: Медицина, 1999. — 752 с.

20. Treatment outcome and dose-response relationship in infants younger than 1 year treated for retinoblastoma with primary irradiation / Fontenesi J., Pratt C. D., Kun L. E., Hustu H. O., Coffey D., Meyer D. // Med. Pediatr. Oncol. — 1996. — Vol. 26. — P. 297—304.

21. Cope J. U., Tsokos M., Miller R. W. Ewing sarcoma and sinonasal neuroectodermal tumors as second malignant tumors after retinoblastoma and other neoplasms / Med. Pediatr. Oncol. — 2001. — Vol. 36, N 2. — P. 290—294.

22. Second nonocular tumors in the retinoblastoma survivors: are they radiation-induced? / Abramson D. H., Ellsworth R. M., Kitchin F. D., Tung G. // Ophthalmology. — 1984. — Vol. 91. — P. 1351—1355.

23. Roarty J. D., McLean I. V., Zimmerman L. E. Incidence of second neoplasms in patients with bilateral retinoblastoma // Ophthalmology. — 1988. — Vol. 95. — P. 1583—1587.

24. Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma / Eng C., Li F. P., Abramson D. H., Ellsworth R. M., Wong F. L., Goldman M. B., Seddon J., Tarbell N., Boice J. D. // J. Natl. Cancer. Inst. — 1993. — Vol. 85. — P. 1121—1128.

25. Intensity-modulated radiation therapy for children with intraocular retinoblastoma: potential sparing of the bony orbit / Krasin M. J., Crauford B. T., Zhu Y., Evans E. S., Sontag M. R., Kun L. E., Merchant T. E. // Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol). — 2004. — Vol. 16, N 3. — P. 215—222.

26. Retinoblastoma — comparative analysis of external radiotherapy techniques, including an IMRT technique / Reisner M. L., Viégas C. M., Grazziotin R. Z., Santos Batista D. V., Carneiro T. M., Mendonça de Araújo C. M., Marchiori E. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2007. — Vol. 67, N 3. — P. 933—941.

27. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: how do protons compare with other conformal techniques? / Lee C. T., Bilton S. D., Famiglietti R. M., Riley B. A., Mahajan A., Chang E. L., Maor M. H., Woo S. Y., Cox J. D., Smith A. R. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2005. — Vol. 63, N 2. — P. 362—372.

28. Episcleral plaque brachytherapy for retinoblastoma / Merchant T. E., Gould C. J., Wilson M. W., Hilton N. E., Rodriguez-Galindo C., Haik B. G. // Pediatr. Blood Cancer. — 2004. — Vol. 43, N 2. — P. 134—139.

29. 106-Ruthenium/106-Rhodium Brachytherapy of Retinoblastoma / Schuele A. O., Fluehs D., Sauerwein W., Schilling H., Anastasiou G., Bornfeld N. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2004. — Vol. 45. — E-abs. 5191.

30. Shields C. L., Shields J. A. Diagnosis and management of retinoblastoma // Cancer Control. — 2004. — Vol. 11. — P. 317—327.

31. Suzuki S., Kaneko A. Management of intraocular retinoblastoma and ocular prognosis // Int. J. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 9. — P. 1—6.

32. Rhegmatogenous retinal detachment in retinoblastoma patients undergoing chemoreduction and cryotherapy / Anagnoste S. R., Scott I. U., Murray T. G., Kramer D., Toledo S. // Am. J. Ophthalmol. — 2000. — Vol. 129. — P. 817—819.

33. Lim T. H., Robertson D. M. Presumed rhegmatogenous retinal detachment in patients with retinoblastoma // Retina. — 2000. — Vol. 20. — P. 22—27.

34. The role of cryotherapy in the management of retinoblastoma / Shields J. A., Parsons H., Shields C. L., Gihlin M. E. // Am. J. Ophthalmol. — 1989. — Vol. 108. — P. 260—264.

35. Scheffer A. C., Abramson D. H. Transpupillary Thermotherapy as Initial Treatment for Small Intraocular Retinoblastoma // Technique and Predictors of Success Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2003. — Vol. 44. — E-abs. 1575.

36. Thermotherapy for retinoblastoma / Shields C. L., Santos M. C., Diniz W., Gunduz K., Mercado G., Cater J. R., Shields J. A. // Arch. Ophthalmol. — 1999. — Vol. 117, N 7. — P. 885—893.

37. Continuing challenges in the management of retinoblastoma with chemotherapy / Shields C. L., Meadows A. T., Leahey A. M., Shields J. A. // Retina. — 2004. — Vol. 24, N 6. — P. 849—862.

38. Chemotherapy in the management of retinoblastoma / Lumbroso L., Doz F., Urbietta M., Levy C., Bours D., Asselain B., Vedrenne J., Zucker J. M., Desjardins L. // Ophthalmology. — 2002. — Vol. 109. — P. 1130—1136.

39. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma / Murphee A. L., Villablanca J. G., Deegan W. F. 3rd., Sato J. K., Malpoglowski M., Fisher A., Parker R., Reed E., Gomer C. J. // Arch. Ophthalmol. — 1996. — Vol. 114. — P. 1348—1356.

40. Chemotherapy for retinoblastoma: an Expanding area of clinical research / Schouten-van Meeteren A. Y. N., Moll A. C., Imhof S. M., Veerman A. J. P. // Med. Pediatr. Oncol. — 2002. — Vol. 38. — P. 428—438.

41. Lipson M., Kun L. E., Pratt C. B. Treatment of intraocular retinoblastoma with vincristine and carboplatin // J. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 21. — P. 2019—2025.

42. Treatment of intraocular retinoblastoma with vincristine and carboplatin / Rodriguez-Galindo C., Wilson M. W., Haik B. G., Merchant T. E., Billups C. A., Shah N., Cain A., Langston J., Lipson M., Kun L. E., Pratt C. B. // J. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 21, N 10. — P. 2019—2025.

43. Multiagent chemotherapy as neoadjuvant treatment for multifocal intraocular retinoblastoma / Wilson M. W., Rodriguez-Galindo C.,

Haik B. G., Moshfeghi D. M., Merchant T. E., Pratt C. B. // *Ophthalmology*. — 2001. — Vol. 108, N 11. — P. 2106—2114.

44. Retinoblastoma: a proposal for a multimodal treatment concept for intraocular retinoblastoma in Austria / Sovinz P., Urban C., Lackner H., Benesch M., Langmann G. // *Klin. Wochenschr.* — 2006. — Vol. 118, N 1—2. — P. 22—30.

45. Clinicopathologic features of retinoblastoma after primary chemoreduction / Bechrakis N. E., Bornfeld N., Schueler A., Coupland S. E., Henze G., Foerster M. H. // *Arch. Ophthalmol.* — 1998. — Vol. 116. — P. 887—893.

46. Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation / Shields C. L., Honavar S. G., Meadows A. T., Shields J. A., Demirci H., Singh A., Friedman D. L., Naduvilath T. J. // *Am. J. Ophthalmol.* — 2002. — Vol. 33, N 5. — P. 657—664.

47. Chemoreduction for unilateral retinoblastoma / Shields C. L., Honavar S. G., Meadows A. T., Shields J. A., Demirci H., Naduvilath T. J. // *Arch. Ophthalmol.* — 2002. — Vol. 120. — P. 1652—1658.

48. Development of new retinoblastomas after 6 cycles of chemoreduction for retinoblastoma in 162 eyes of 106 consecutive patients / Shields C. L., Shelil A., Cater J., Meadows A. T., Shields J. A. // *Arch. Ophthalmol.* — 2003. — Vol. 121. — P. 1571—1576.

49. Draper G. J., Sanders B. M., Kingston J. E. Second primary neoplasms in patients with retinoblastoma // *Br. J. Cancer*. — 1986. — Vol. 53. — P. 661—667.

50. Homozygosity of chromosome 13 in retinoblastoma / Druja T. P., Cavane W., White R., Rapaport J., Petersen R., Albert D., Bruns G. // *N. Engl. J. Med.* — 1984. — Vol. 310. — P. 550—553.

51. 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.

52. 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) // *Proceedings of the XIII Biannual Meeting of ISGED and the X International Symposium on Retinoblastoma, Fort Lauderdale, 4 May, 2001.*

53. Ophthalmic arterial injection therapy for retinoblastoma patients by using melphalan: technique and eye preservation rates / Yamane T., Suzuki S., Kaneko A., Mohri M. // *ISOO Meeting Cambridge. Abstracts book*. — UK, 2009. — P. 282.

54. Our recent modifications of local chemotherapies for preservation of eyes with retinoblastoma / Kaneko A., Kaneko T., Moori M., Takeuchi S. // *ISOO Meeting*. — UK, Cambridge: Abstracts book, 2009. — P. 280.

55. Suzuki S., Kaneko A. Ocular and systemic prognosis of selective ophthalmic arterial injection for intraocular retinoblastoma // *ISOO Meeting*. — UK, Cambridge: Abstracts book, 2009. — P. 283.

56. Kopelman J. E., McLean I. W., Rosenberg S. H. Multivariate analysis of risk factors for metastasis in retinoblastoma treated by enucleation // *Ophthalmology*. — 1987. — Vol. 94. — P. 371—377.

57. Singh A. D., Shields C. L., Shields J. A. Prognostic factors in retinoblastoma // *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*. — 2000. — Vol. 37. — P. 134—141.

58. Cancer incidence after retinoblastoma: radiation dose and sarcoma risk / Wong F. L., Boice J. D., Abramson D. H., Tarone R. E., Kleinerman R. A., Stovall M., Goldman M. B., Seddon J. M., Tarbell N., Fraumeni J. F., Li F. P. // *JAMA*. — 1997. — Vol. 278. — P. 1262—1267.

59. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975—1995 / Ries L. A. G., Smith M. A., Gurney J. G., Linet M., Taura J., Young J. L., Bunin G. R. — NIH Pub. N 99-4649, 1999. — P. 73—78.

60. Новые технологии лечения детей с местнораспространенной, локализованной, метастатической, рецидивной ретинобластомой / Поляков В. Г., Менткевич Г. Л., Ушакова Т. Л., Максимова О. В., Долгополов И. С., Глеков И. В., Павловская А. И., Кошечкина Н. А., Хозяйкина О. В. // *Сб. матер. VIII Рос. онкол. конгр.*, г. Москва, 23—25 ноября 2004 г. — С. 168—169.

61. Retinoblastoma with low risk for extraocular relapse / Chantada G. L., de Dóvila M. T., Fandico A., Manzitti J., Raslawski E., Casak S., Schwartzman E. // *Ophthalmic. Genet.* — Vol. 1999, N 20. — P. 133—140.

62. Results of a Prospective Study for the Treatment of Retinoblastoma / Chantada G., Fandiño A., de Davila M. T., Manzitti J., Raslawski E., Casak S., Schwartzman E. // *Cancer*. — 2004. — Vol. 100, N 4. — P. 834—842.

63. Evaluation of chemoprophylaxis in patients with unilateral retinoblastoma with high-risk features on histopathologic examination / Uusitalo M. S., Van Quill K. R., Scott I. U., Matthay K. K., Murray T. G., O'Brien J. M. // *Arch. Ophthalmol.* — 2001. — Vol. 119, N 1. — P. 41—48.

64. A multidisciplinary treatment strategy that includes high-dose chemotherapy for metastatic retinoblastoma without CNS involvement / Matsubara H., Makimoto A., Higa T., Kawamoto H., Sakiyama S., Hosoно A., Takayama J., Takaue Y. // *Bone Marrow Transplantation*. — 2005. — Vol. 35. — P. 763—766.

65. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell rescue for stage 4B retinoblastoma / Dunkel L. J., Chan S. H., Jubrun R., Chantada G. L., Goldman S., Chintagumpala M., Khakoo Y., Abramson D. H. // *Pediatr. Blood Cancer*. — 2010. — Vol. 55, N 1. — P. 149—152.

Поступила 19.03.2011

Tatiana Leonidovna Ushakova¹

CONTEMPORARY APPROACHES TO THE TREATMENT OF RETINOBLASTOMA

¹ MD, PhD, Senior Researcher, Head and Neck Tumor Department, Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N. N. Blokhin Cancer Research Center RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

Address for correspondence: Ushakova Tatiana Leonidovna, Head and Neck Tumor Department, Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N. N. Blokhin Cancer Research Center RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478; e-mail: ushtat07@mail.ru

Enucleation, external beam radiotherapy, plaque radiotherapy, laser photocoagulation and hyperthermia, and cryotherapy are generally employed treatment modalities in patients with retinoblastoma. Neoadjuvant chemotherapy has recently been introduced to avoid external beam radiotherapy. Although many modalities are employed, almost half of retinoblastoma eyes have to be enucleated. Initial enucleation is used in cases with massive intraocular retinoblastoma and poor vision prognosis when histopathologic risk factors are important indications for adjuvant therapy in patients with retinoblastoma. Intensive multi-modality therapy including conventional chemotherapy, high-dose chemotherapy with stem cell rescue and external beam radiation therapy is associated with a better survival rate for patients with extra-ocular disease as compared to historical series using conventional chemotherapy and external beam radiation therapy.

Key words: retinoblastoma, enucleation, histopathologic risk factors, treatment modalities.
