



*Роль локальной химиотерапии при
недостаточном ответе опухоли на
органоосохраняющее лечение детей с
ретинобластомой*

Докладчик – д.м.н. Ушакова Т.Л.

Москва 24.03.2016

Благодарность соавторам

¹НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

***¹О.В. Горовцова, ¹И.А. Летягин, ¹Мартынов Л.А., ¹Матинян Н.В.,
¹ Поляков В.Г.***

²НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²Трофимов И.А., ²Долгушин Б.И.

³ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. С. Федорова МЗ России, Москва

³Яровой А.А., ³Кривовяз О.С.

⁴ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» МЗ России, Москва

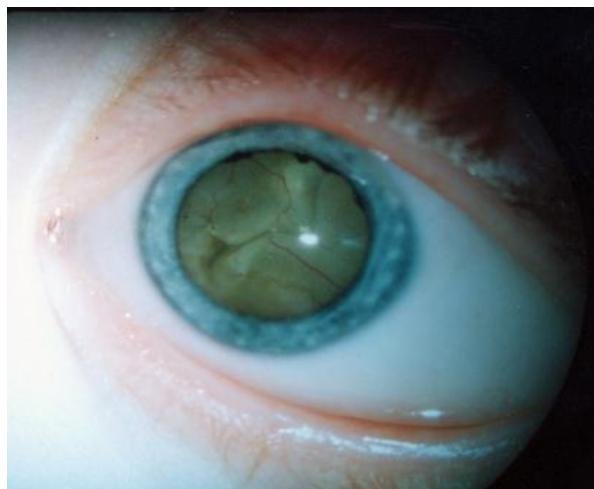
⁴Саакян С.В., ⁴Иванова О.А.,

⁵МЗРФ ГБОУДПО Российская медицинская академия последипломного образования. Кафедра детской онкологии, Москва ⁵Поляков В.Г

Оргметодотдел с медицинским архивом НИИ ДОГ

Основные причины запущенности РБ

- Отсутствие единой программы ранней диагностики РБ и онкологической настороженности среди детских офтальмологов являются основными причинами запущенности заболевания, что не позволяет большинству пациентов сохранить функционирующий орган зрения в связи с выраженной местной распространенностью РБ.



Современные тенденции в лечении

- **Удельный вес РБ** в структуре ЗО у детей составляет около **3 %**. В последнее десятилетие наблюдается рост частоты РБ в популяции, составляя **1:10 000 – 20 000** живых новорожденных.
- **До внедрения** в 1996 году в мировую практику протокола неоадьювантной химиотерапии, практически единственным методом лечения далеко зашедших форм РБ являлась **энуклеация**.
- Введение в клиническую практику комбинированных методов лечения (сочетание СХТ с брахитерапией, криодеструкцией, лазеркоагуляцией, транспупиллярной термотерапии) позволило увеличить выживаемость детей с **РБ до 95%**, в отдельных случаях не прибегая к дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) Белкина Б.М., 1993, Бровкина А.Ф., 2002-14; Поляков В.Г., 2004-12; Саакян С.В, 2005-14; Ушакова Т.Л., 2002, Яровой А.А., 2009, Avramson D., 2010; Shields C.L., 2001-12.

Лечение - комбинированное

Органосохраняющее:

1. Локальные офтальмологические методы лечения РБ:

- Брахитерапия (БТ) – Ru-106,
- Криодеструкция
- Лазеркоагуляция
- Лазерная транспупиллярная термотерапия (ТТТ)

2. Системная и локальная ХТ (интравитреальная, селективная интраартериальная)

3. Дистанционная лучевая терапия

Органоуносящие операции

1. энуклеация
2. экзентерация



Усовершенствование методов органосохраняющего лечения

- Принимая во внимание высокую эффективность СИАХТ (от **60 до 88%** Т. Yamane, 2008; **более 90%** D. Abramson ,2008, 2010; от 87 до 95% С. Shields , 2010, 2014) как в комплексном, так и в самостоятельном варианте органосохраняющего лечения РБ с экзофитным ростом опухоли и ограниченные возможности традиционных методов лечения больших ИОРБ, данный метод представляется перспективным.

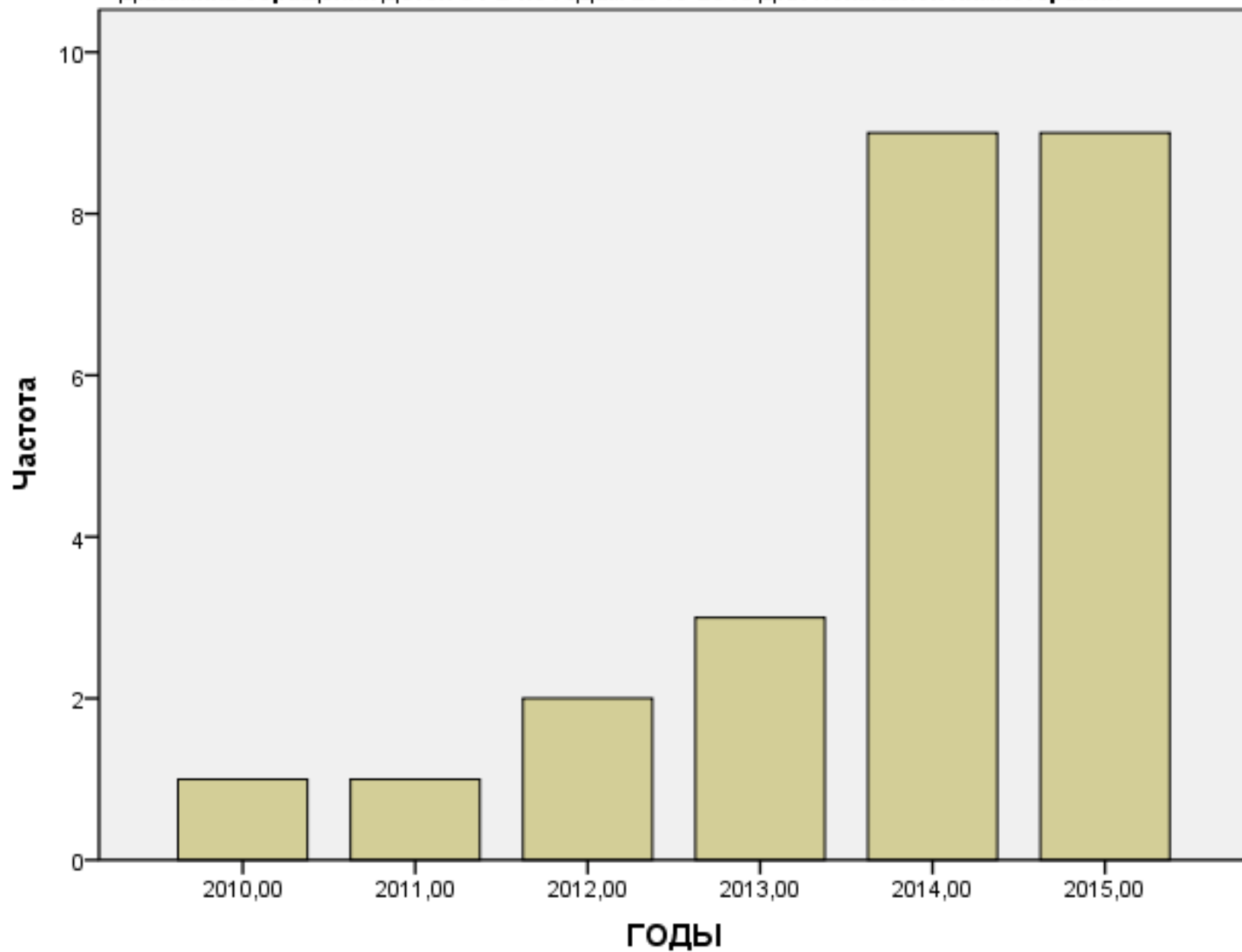
- В 2012 году Abramson D.H. с соавторами сообщили, что вероятность сохранения глаза с наличием опухолевых отсеков увеличилась до 64% при проведении первичной СИАХТ в течение 2 лет последующего наблюдения.

- Munier F.L., также в 2012 году, сообщил о результатах ИВХТ мелфаланом у 23 больных с резистентными и рецидивными опухолевыми отсеками РБ в стекловидное тело. Полный ответ был достигнут в 21 из 23 глаз (91%) после среднего количества инъекций, равного 4 со средним сроком наблюдения 22 мес. Все пациенты живы.

ИВХТ зарекомендовала себя как альтернатива ДЛТ и энуклеации глаза и может рассматриваться :

1. как дополнительный к базовому органосохраняющему лечению, так и как самостоятельный, вместо второй линии СХТ.
2. как профилактика ятрогенного обсеменения стекловидного тела при брахитерапии и лазеркоагуляции и усиления эффекта локальных методов разрушения опухоли

Динамика обращений детей с РБ по годам 2010-2015 для локальной химиотерапии



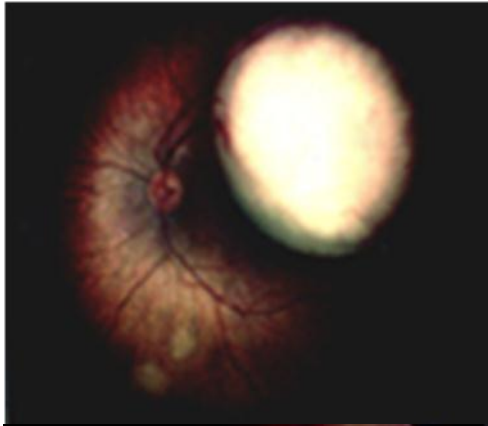
Регионы проживания n=25

Москва	3
Московская область	2
Кировская область	2
Ульяновская область	2
Сахалинская область	2
Вологодская область	1
Краснодарский край	1
Ярославская область	1
Белгородская область	1
Оренбургская область	1
Татарстан	1
Казахстан	1
Астраханская область	1
Кемеровская область	1
Волгоградская область	1
Амурская область	1
Воронежская область	1
Самарская область	1
Нижегородская область	1

В период 2010-2015 с рефрактерными и рецидивными РБ(n=25)

- Мальчики n=10 (40%)
- Девочки n=15 (60%)
- Возраст 1мес. – 3,5 года
- до 1 года n=13 (52%)
- Монокулярная РБ n=10 (40%)
- Бинокулярная РБ n=15 (60%)

Характеристика пациентов с ОРБ(п=10)



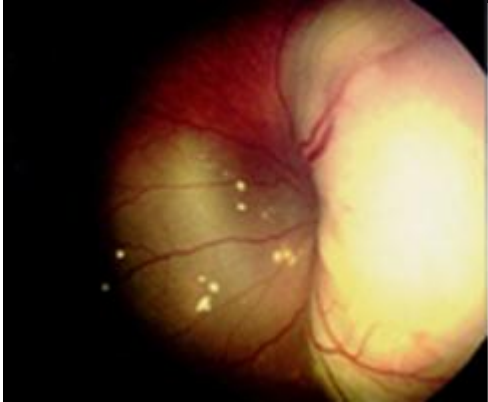
Группа В
п=1

Системная ХТ (СХТ)

VC п=4

VEC п=6

CVC п=3



Группа С
п=3

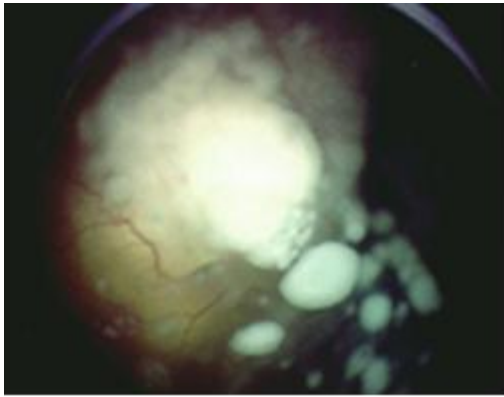
СХТ от 3 до 12 курсов
(в среднем - 5)

СХТ п=3

СХТ + БРАХИТЕРАПИЯ п=3

СХТ+СИАХТ п=1

СХТ+СИАХ + ИВХТ п=3

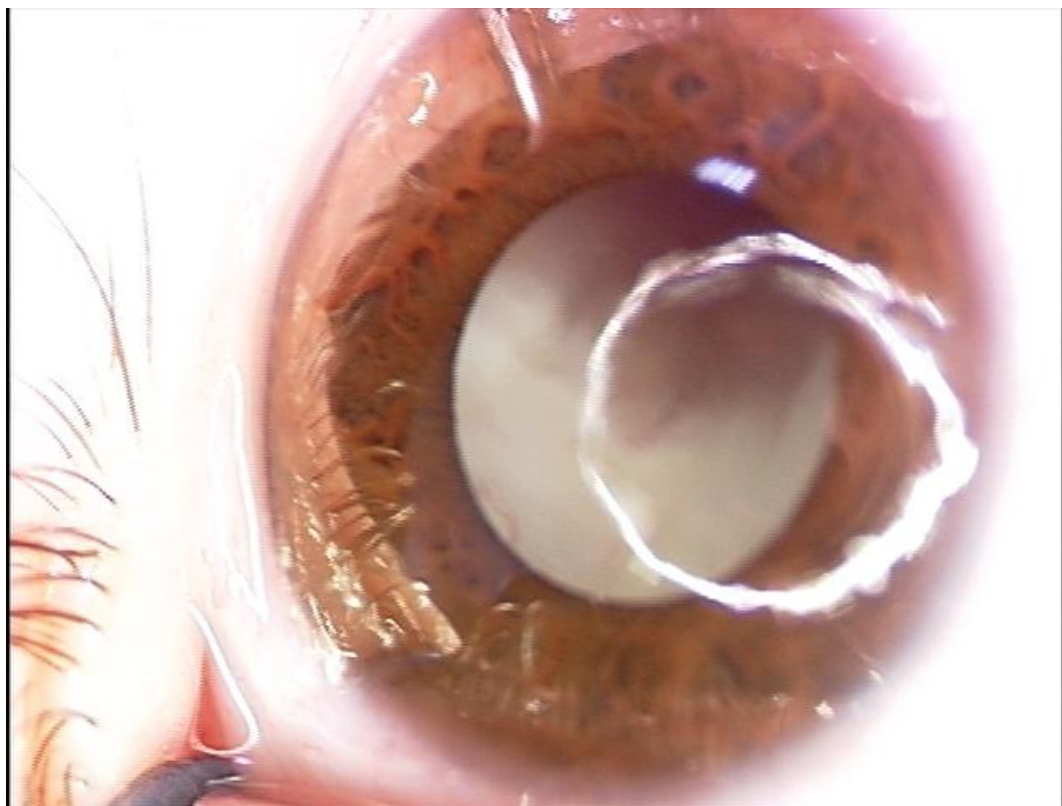


Группа D
п=6

Характеристика пациентов с ДРБ(n=15)

- Сочетание распространённости опухоли в обоих глазах (А,В,С,Д,Е)

- OD/OS



А С	n=1
А Е	n=1
В Д	n=3
В Е	n=1
С Е	n=2
Д Д	n=1
Д Е	n=4
Е Е	n=2

Характеристика пациентов с ДРБ с историей лечения (n=15), 30 глаз

• ТТГ	n=1	СХТ	
• СХТ	n=6	VC	n=4
• СХТ + ТТГ	n=2	VEC	n=6
• СХТ + ТТГ + КРИОТЕРАПИЯ	n=1	CVC	n=3
• СХТ + БРАХИТЕРАПИЯ+ИВХТ+ЭНУКЛЕАЦИЯ	n=1	VCC	n=1
• СХТ+ БРАХИТЕРАПИЯ	n=1	VCPH	n=1
• СХТ + ТТГ + ДЛТ	n=1		
• СХТ + ДЛТ	n=3		
• СХТ+СИАХТ	n=1		
• СХТ+СИАХТ + ТТГ	n=2		
• СХТ+СИАХ + ИВХТ + ТТГ	n=1		
• СХТ+СИАХТ+ДЛТ+ИВХТ	n=1		
• СХТ+ИВХТ+БРАХИТЕРАПИЯ	n=1		
• СХТ+ЭНУКЛЕАЦИЯ	n=2		
• ЭНУКЛЕАЦИЯ	n=6		

СХТ от 3 до 22 курсов
(в среднем - 7)

Показания для локальной ХТ

- ОРБ 10 детей/10 глаз
ДРБ 15 детей/17 глаз (-9 энуклеаций в анамнезе и abs показаний в 4 глазах)
- 1. Объём предшествующего лечения 100%!
- 2. Прогрессирование на лечении n=3
- 3. Новые очаги (на сетчатке \pm отсевы в стекловидном теле) n=9
- 4. Частичная регрессия опухоли n=15

Локальная химиотерапия ОРБ n=10

- ИВХТ (мелфалан 20мкг \pm топотекан 20мкг) n=4
- СИАХТ (мелфалан 3-7,5 мг \pm топотекан 1мг) + ИВХТ n=6

Локальная химиотерапия терапия ДРБ n=15

- ИВХТ (мелфалан 20мкг \pm топотекан 20мкг) n=10
- СИАХТ (мелфалан 2-7,5 мг \pm топотекан 1мг) + ИВХТ n=4
- СИАХТ (мелфалан) n=1

Результаты лечения ОРБ n=10

- Дополнительная терапия (остаточная опухоль) n=4 (Энуклеация, ГТТ, брахитерапия, брахитерапия+ криодеструкция (последовательно))
- 9 из 10 глаз сохранены:
 - pr. l. incerta n=1
 - pr. l. certa n=6
 - Vis 0,1 n=1
 - Vis 0,5 n=1
- Осложнения локальной ХТ (хориоретинальная атрофия < 25% n=2, >50% n=1, тотальная хориоретинальная атрофия+частичный гемофтальм+обесцвечивание радужки n=1, тотальный гемофтальм)
- Все живы. 9-57 мес. (23мес)

Результаты лечения ДРБ n=15(17 глаз)

- Дополнительная терапия (остаточная опухоль n=9, новые очаги n=4, нет данных n=3) (ТТТ - 4, брахитерапия + ТТТ + альтернирующая ИВХТ - 1, ДЛТ -1, ДЛТ+ СХТ-1, энуклеация -1)
- Глаза сохранены 16 из 17:
 - pr. 1. incerta n=4
 - pr. 1. certa n=4
 - Vis предметное зрение n=5
 - Нет данных n=3
- Осложнения локальной ХТ (хориоретинальная атрофия < 25% n=1, >50% n=1, < 50% , > 25% n=1, тотальная хориоретинальная атрофия n=5, тотальный гемофтальм n=1,)
- Все живы. 12-77мес. (39мес. – более 3 лет)

Заключение

- 1. Основные причины запущенности опухолевого процесса у детей с РБ:
- - отсутствие онконастороженности у детских офтальмологов
- - высокая и увеличивающаяся потребность в назначении локальной химиотерапии при дефиците информации о возможности её проведения в России

Заключение

- Применение локальных видов химиотерапии для лечения самых бесперспективных случаев интраокулярной РБ показало свою эффективность
- Продолжить более детальный анализ показаний и противопоказаний к локальной химиотерапии, а также режима и доз химиопрепаратов, применяющихся в лечении.

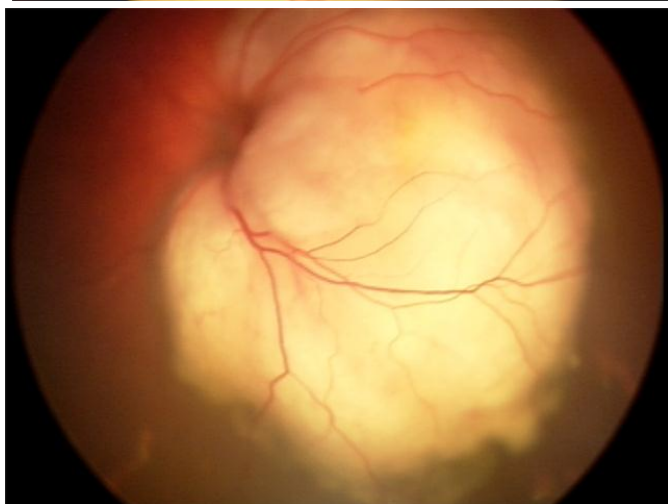
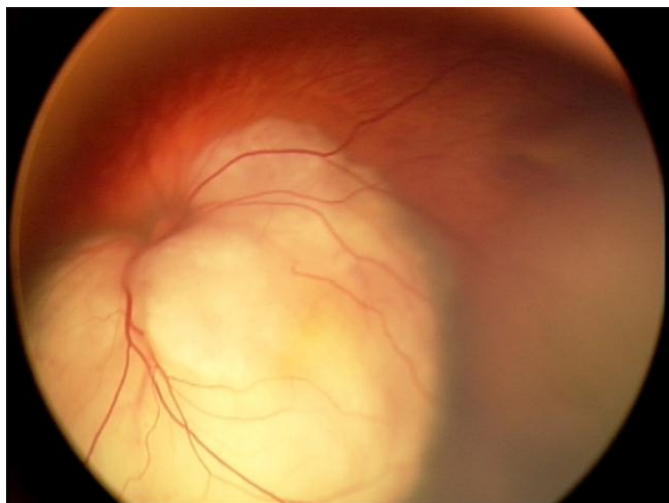
Заключение

- Укрепление сотрудничества между клиниками, занимающимися диагностикой и лечением ретинобластомы.

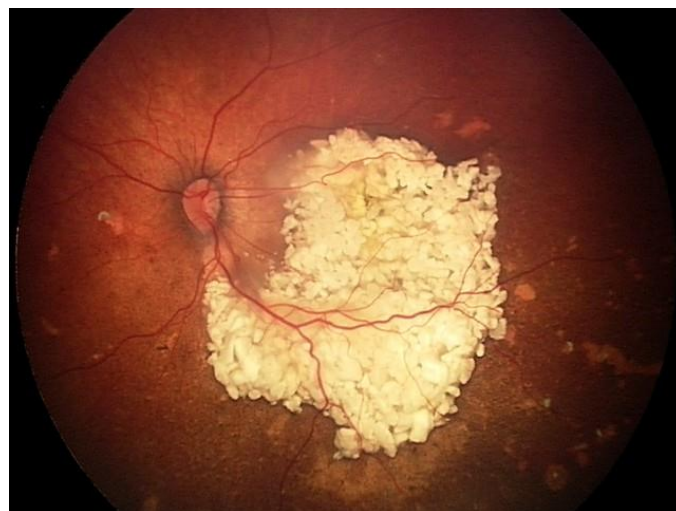
Пример эффективности СХТ + СИАХТ

Пациент Е

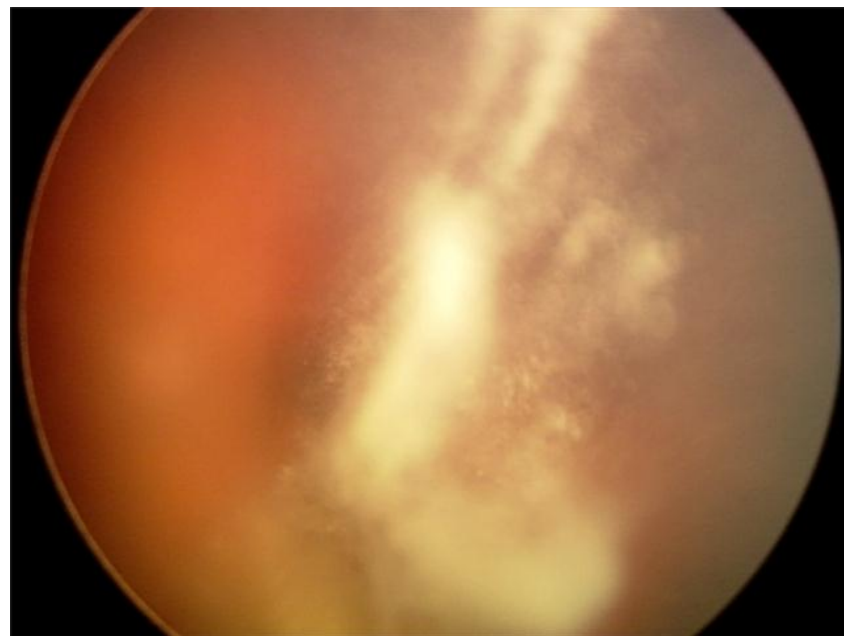
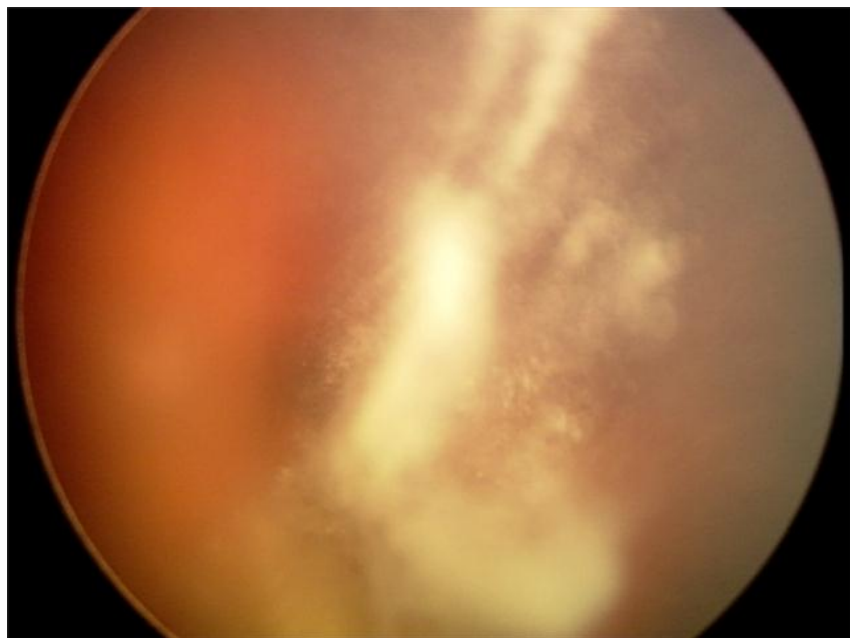
до лечения



после лечения

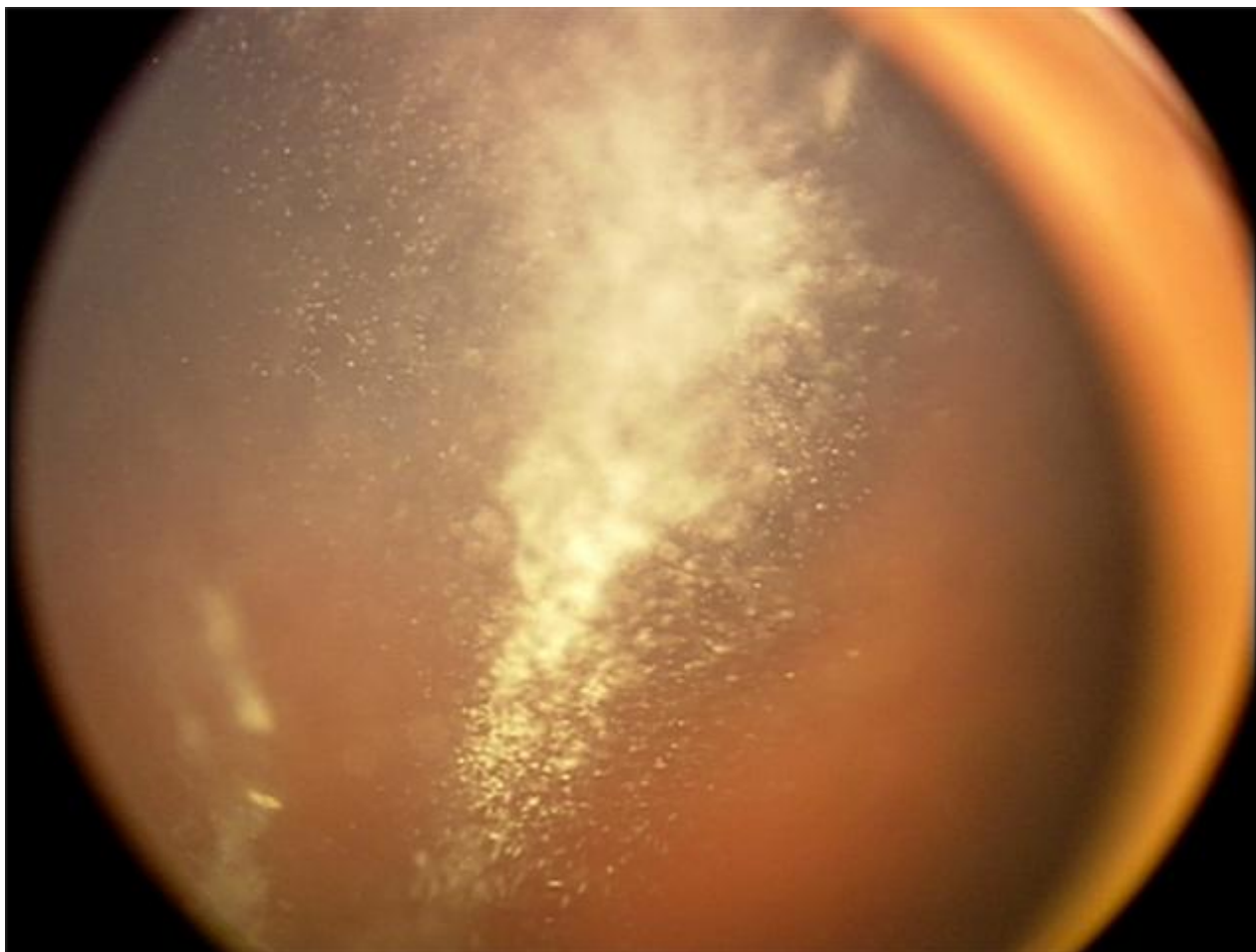


30.03.2015 Состояние после 2 VEC и 1 СИАХТ по поводу РБ OS гр. «D». Остаточная опухоль с опухолевыми отсевами в стекловидное тело с частичной кальцинацией у ребёнка 8 мес.



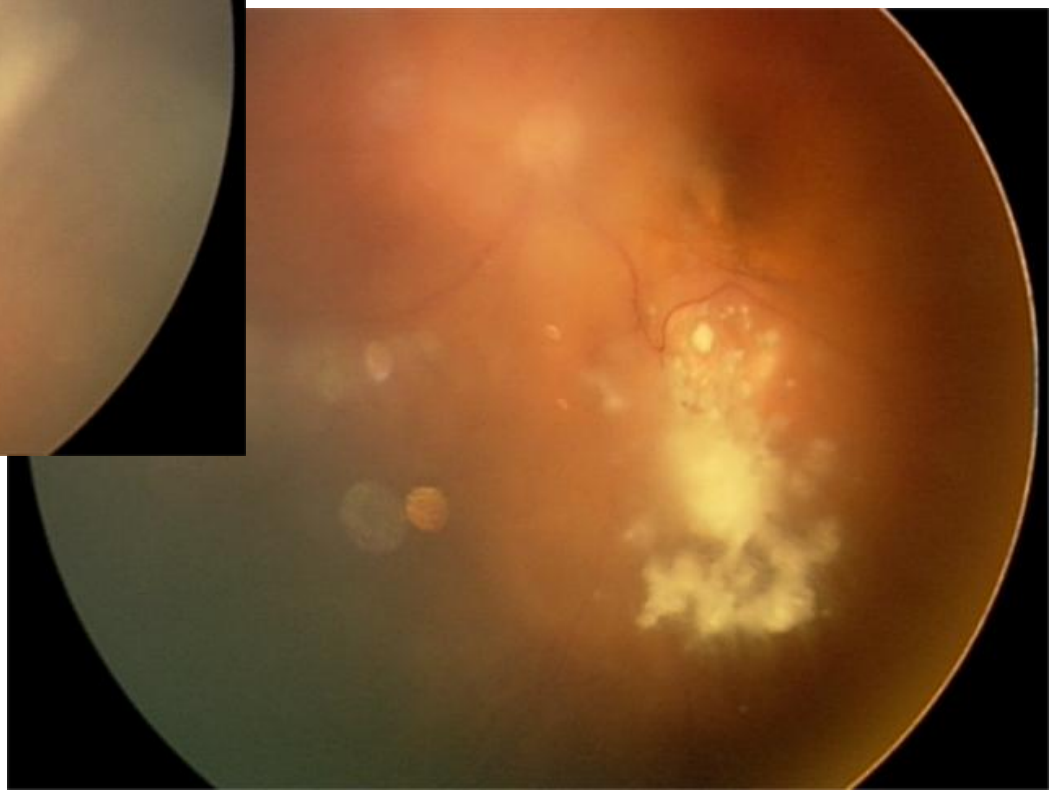
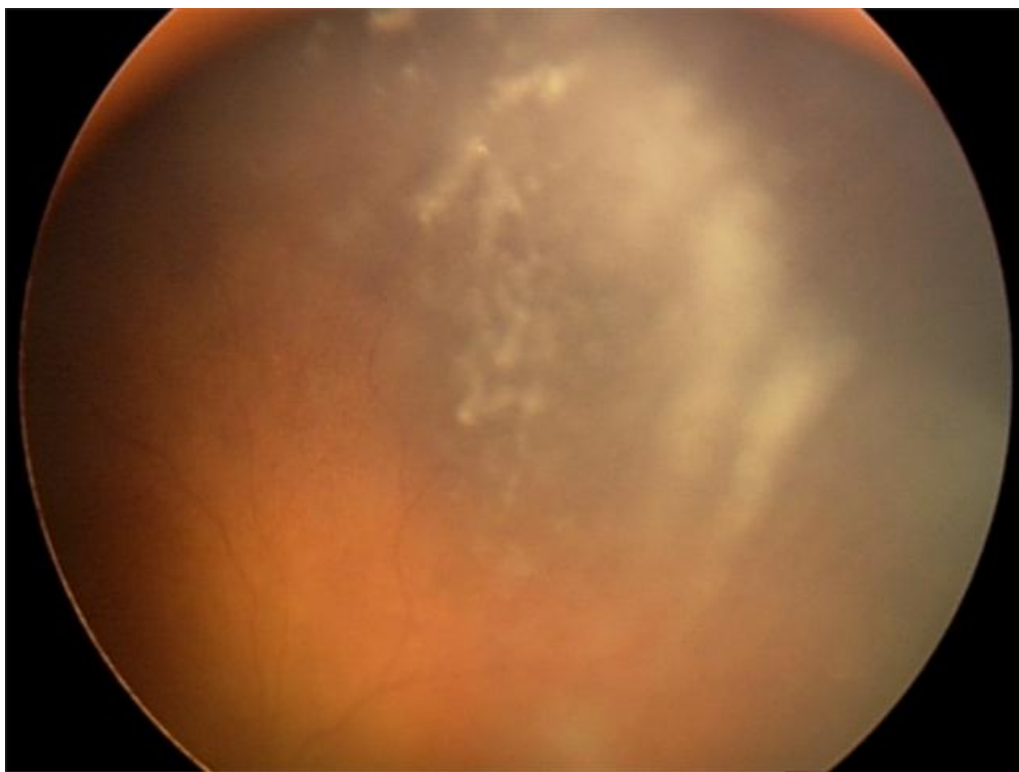
Клинический случай №1

Итог 14.05.2015 после 3 ВЕС и 1 СИАХТ + **3 ИВХТ** (1ИВХТ мелфаланом 16 мкг от 03.04.2015 и 2 и 3 ИВХТ- топотекан (20мкг 30.04.2015) и мелфалан (20мкг 07.05.2015)



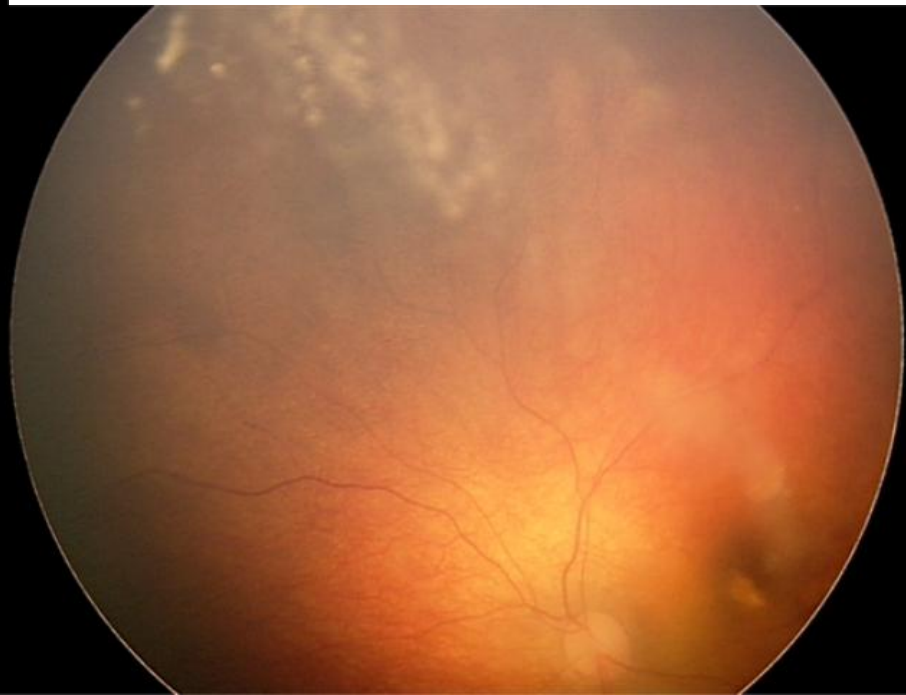
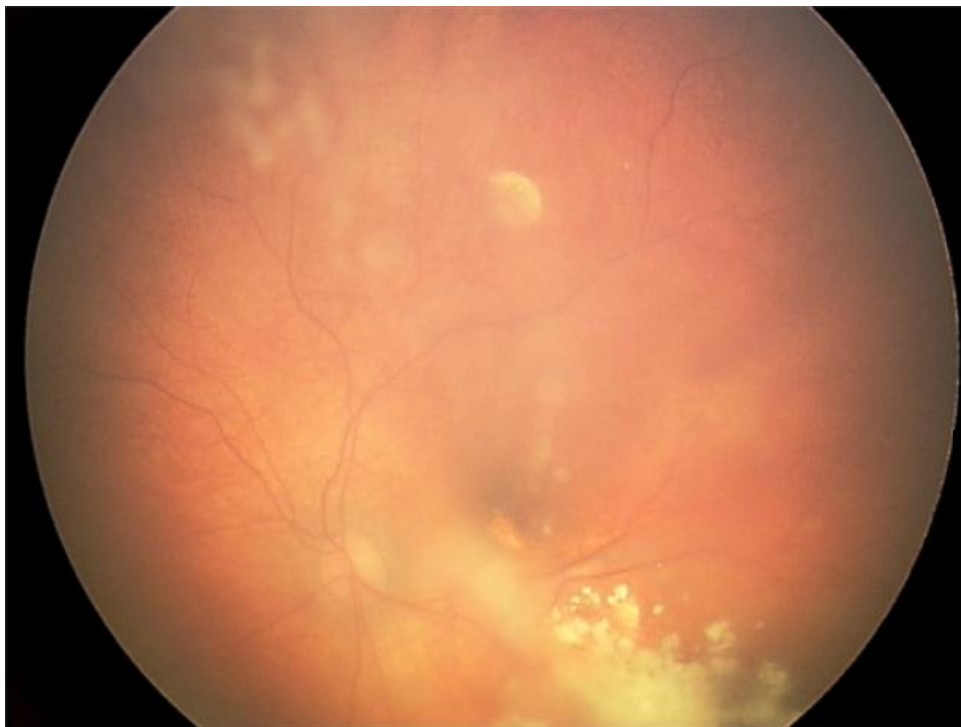
Клинический случай №1

20.07.2015 после после 3 ВЕС и 1 СИАХТ + **7 ИВХТ** (4 мелфалан и 3 топотекан в альтернирующем режиме)



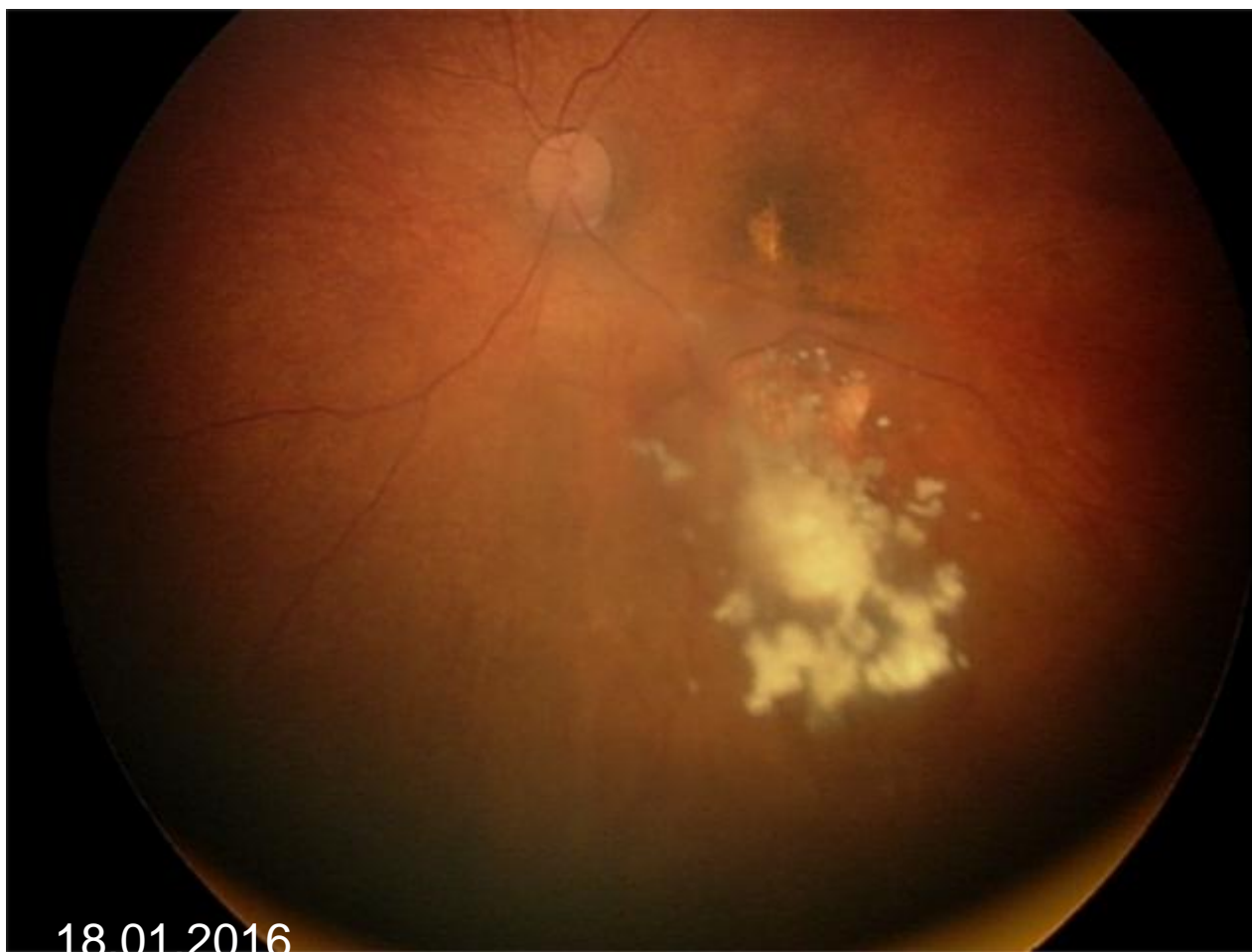
Клинический случай №1

14.09.2015 после после 3 ВЕС и 1 СИАХТ + 9 ИВХТ (9 мелфалан-топотекан в альтернирующем режиме). Последняя 13.08.2015



Клинический случай №1

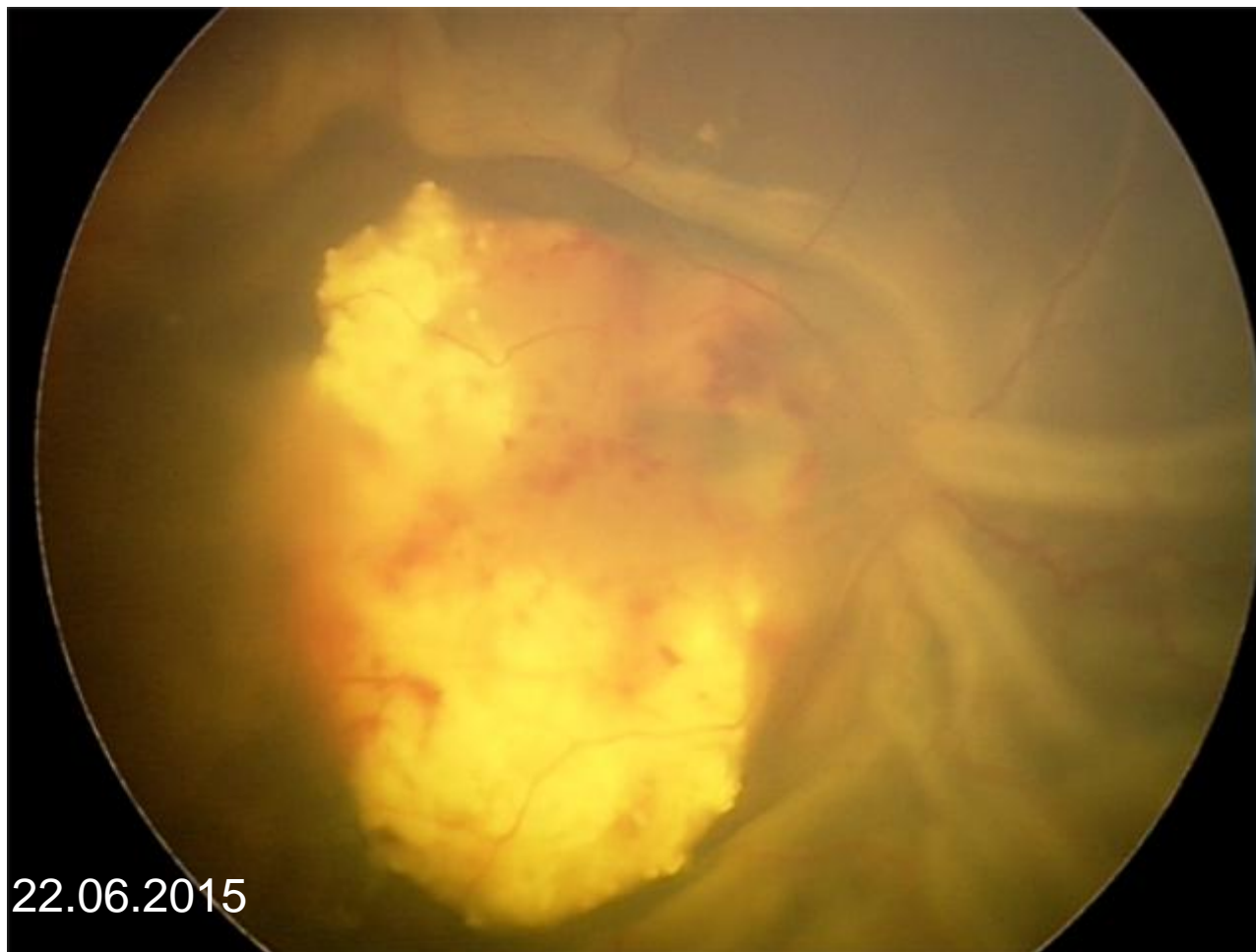
Последний визит 18.01.2016 Без отрицательной динамики.
VOS= pr. L. certa



Клинический случай №1

Больная А.У. больна с 04.2014 (9мес.). РБ OD гр. С.

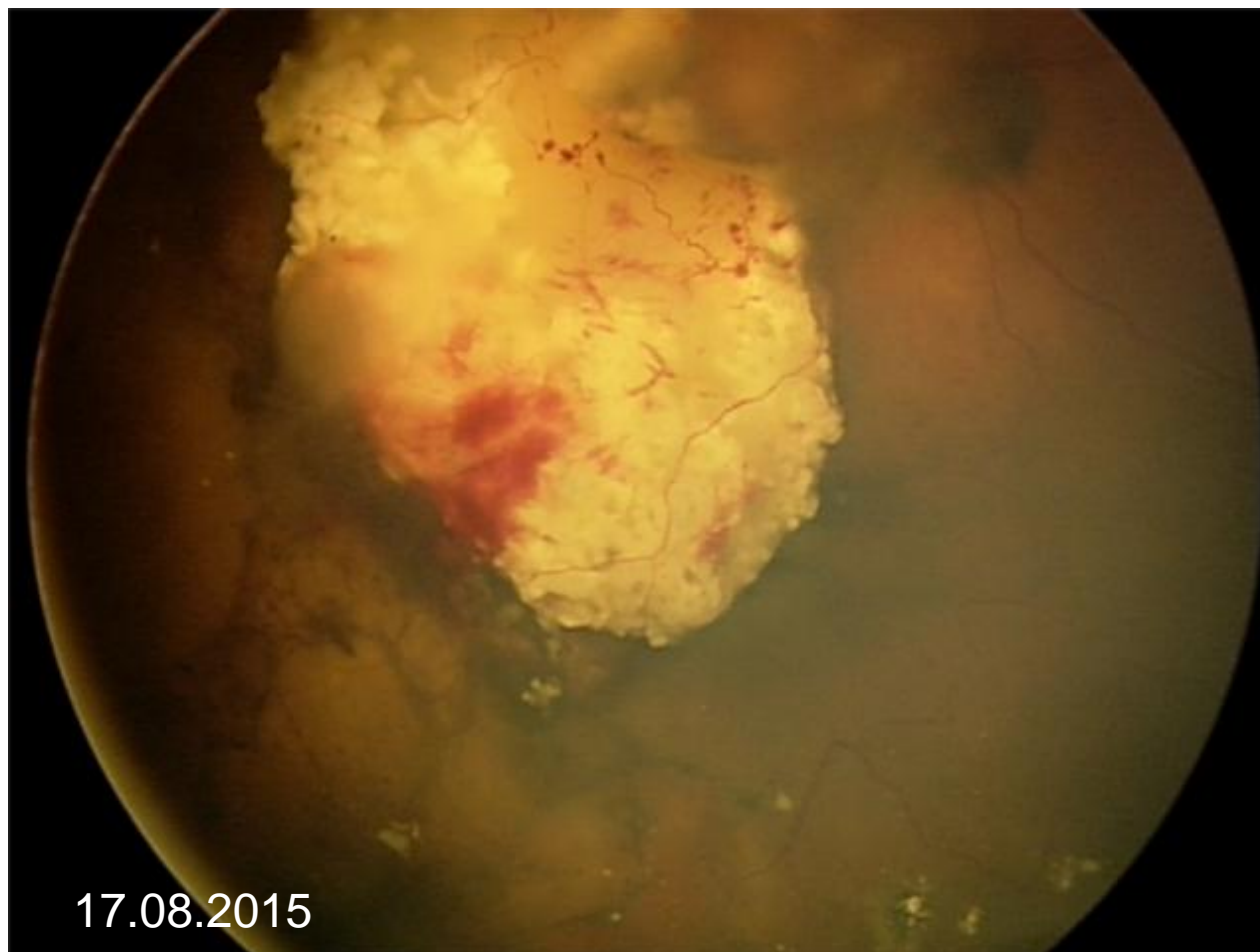
Консультирована в ин. Гельмгольца. Состояние после 6VEC, прогрессия 12.2014, состояние после 4 VEC+брахитерапия+2 VEC, прогрессия по сетчатке с отслойкой сетчатки 06.2015. Направлена в НИИ ДОГ.



Клинический случай №2

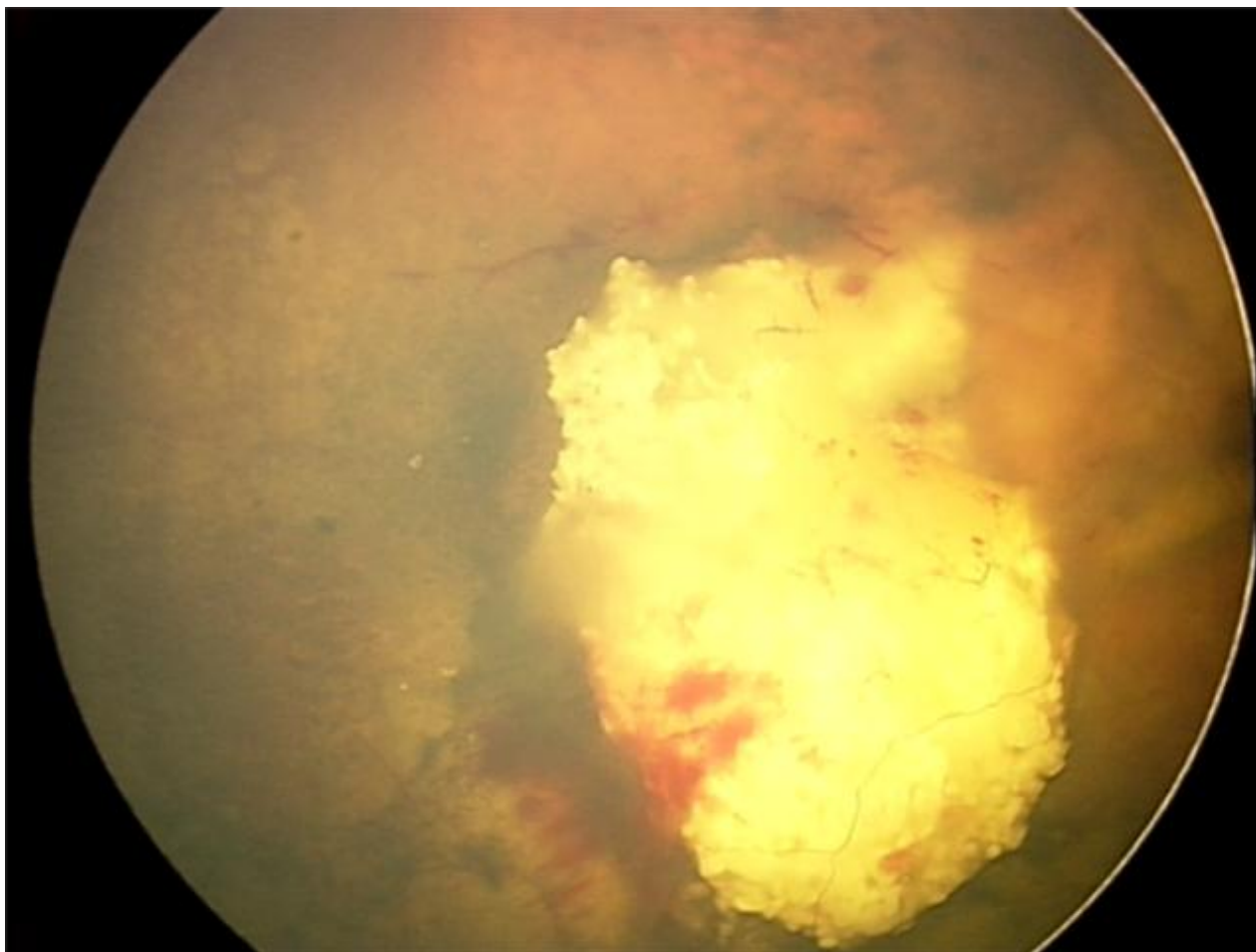
Больная А.У. больна с 04.2014 (9мес.). РБ OD гр. С.

Консультирована в ин. Гельмгольца. Состояние после 12ВЕС, брахитерапии и 2 прогрессий 12.2014 и 06.2015. В НИИ ДОГ Состояние после 2 СИАХТ (7,5 мг, 5 мг мелфалана) 1 ИВХТ 20 мкг мелфалана



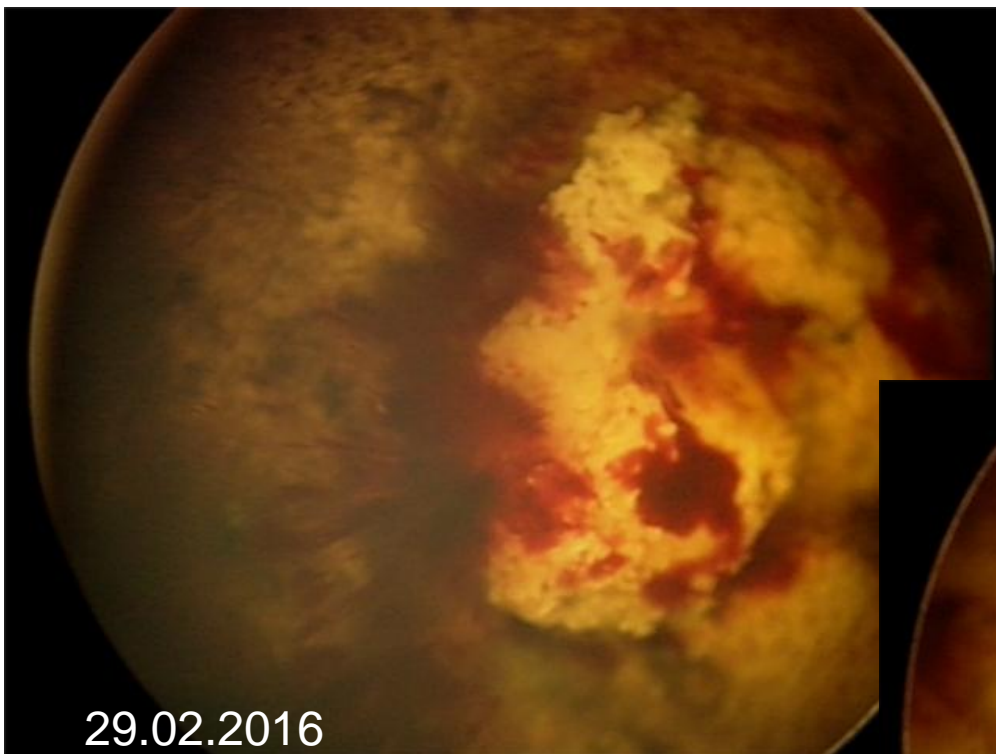
Клинический случай №2

Больная А.У. больна с 04.2014 (9мес.). РБ OD гр. С.
Консультирована в ин. Гельмгольца. Состояние после 12VEC, брахитерапии и 2 прогрессий
12.2014 и 06.2015. В НИИ ДОГ Состояние после 2 СИАХТ и 4 ИВХТ 20 мкг мелфалана

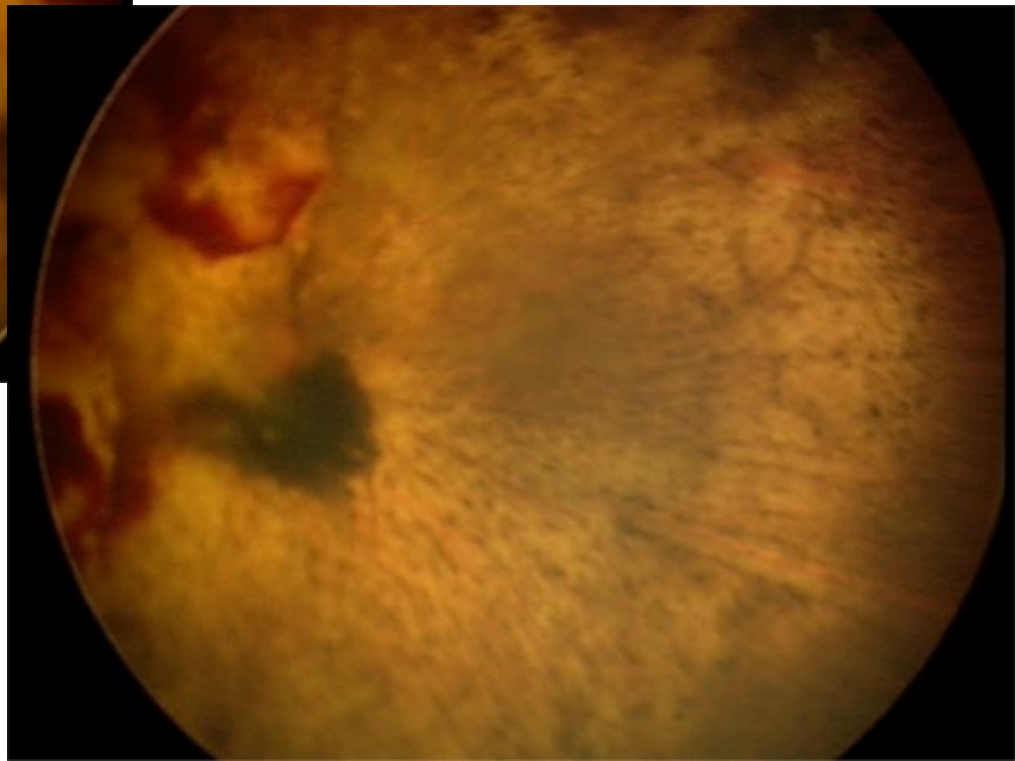


Клинический случай №2

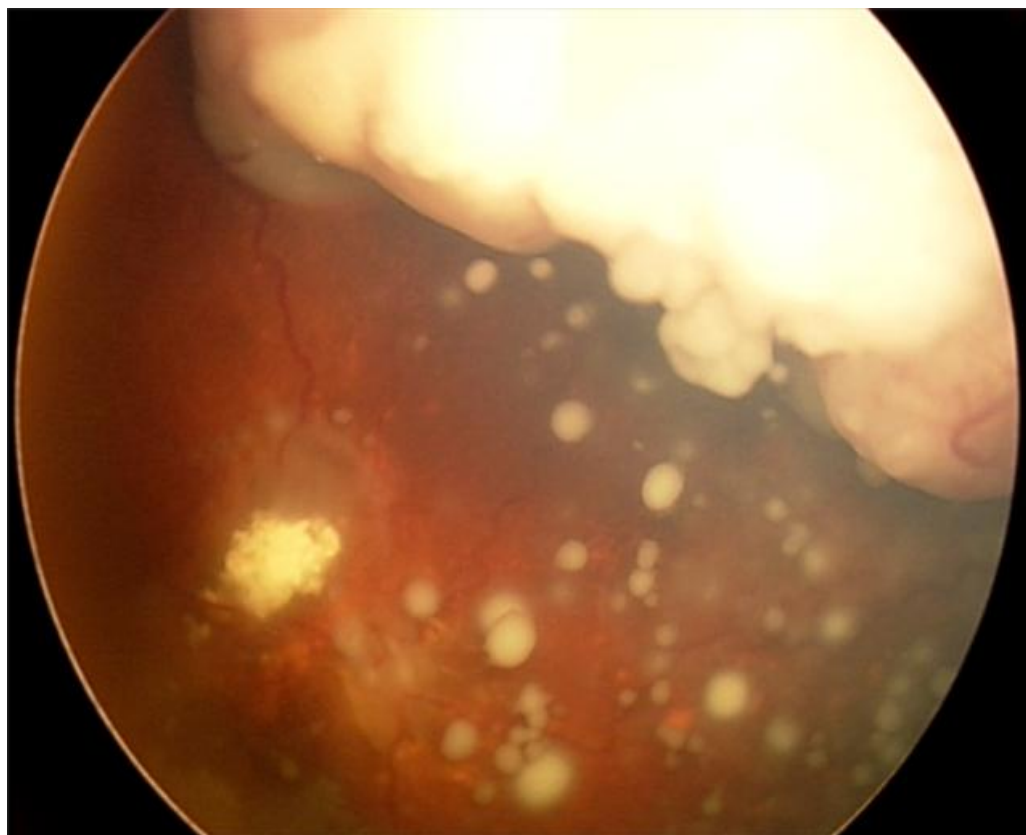
Больная А.У. больна с 04.2014 (9мес.). РБ ОД гр. С.
Консультирована в ин. Гельмгольца. Состояние после 12VEC, брахитерапии и 2 прогрессий
12.2014 и 06.2015. В НИИ ДОГ Состояние после 2 СИАХТ (7,5 мг мелфалана а. ophthalmica +5
мг мелфалана а. infraorbitalis и 5 ИВХТ 20 мкг мелфалана (последний раз 11.09.2015)
VOD= эксцентрично (предметное зрение частично сохранено)



Клинический случай №2

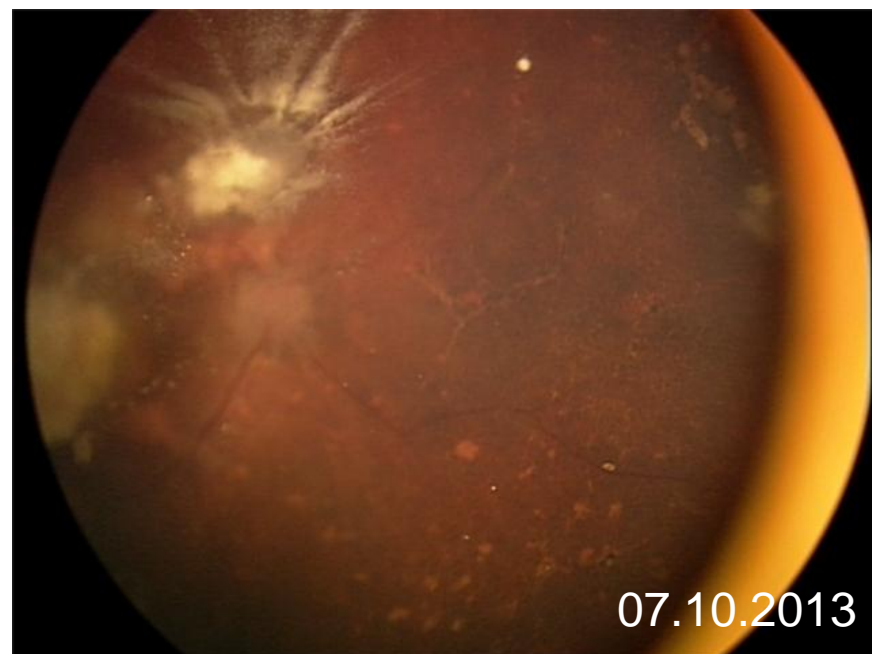


Больной М.Р. болен с 3 мес., когда родители заметили «свечение» зрачка левого глаза. Двусторонняя ретинобластома . OD гр. А, OS гр. Е? В 8 мес. выполнена энуклеация левого глаза (21.10.2009), гистологические препараты утеряны, с 17.11.2009 по 09.02.2010 проведены 4 курса СВС . 15.04.2010 в ин. Гельмгольца проведена ТТТ на опухоль OD. Далее не наблюдался. прогрессия по сетчатке с отслойкой сетчатки 06.2015. Назначены 2 VEC. Направлен в НИИ ДОГ в связи с прогрессией заболевания в единственном глазу (OD) в марте 2013.



Клинический случай №3

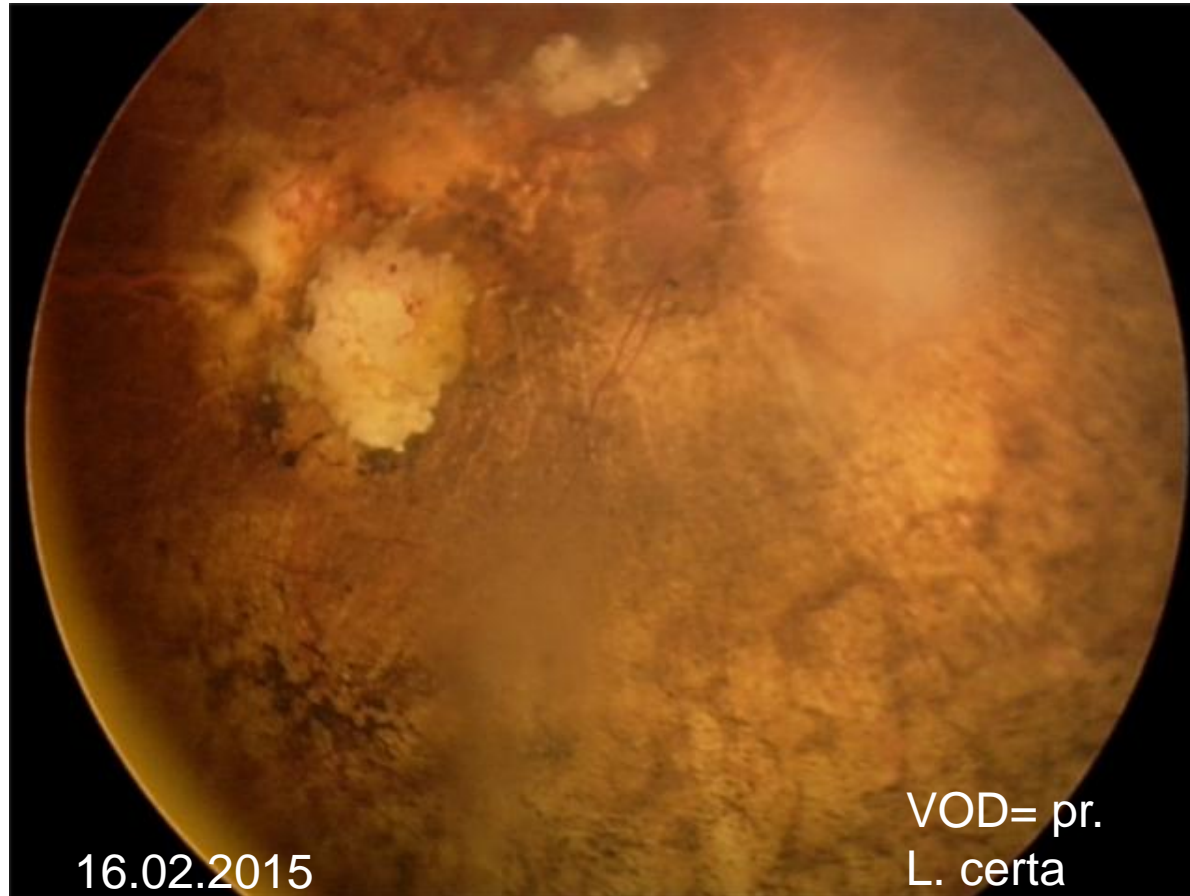
Больной М.Р. болен с 3 мес., когда родители заметили «свечение» зрачка левого глаза. Двусторонняя ретинобластома . OD гр. А, OS гр. Е? Направлены в НИИ ДООГ в связи с прогрессией заболевания в единственном глазу (OD) в марте 2013. Состояние после 6 курсов системной химиотерапии IDV (последний курс с 11.09 по 15.09.2013). ДЛТ 28.05-02.07.2013 50 Гр. Выраженная положительная динамика. Остаточные клоны в стекловидном теле и на сетчатке.



Клинический случай №3

Больной М.Р. болен с 3 мес., когда родители заметили «свечение» зрачка левого глаза. Двусторонняя ретинобластома . OD гр. А, OS гр. Е? Направлены в НИИ ДООГ в связи с прогрессией заболевания в единственном глазу (OD) в марте 2013. Состояние после 6 курсов системной химиотерапии IDV (последний курс с 11.09 по 15.09.2013) и ДЛТ. Выраженная положительная динамика. Остаточные клоны в стекловидном теле и на сетчатке. Состояние после 2 курсов ИВХТ мелфаланом 16 мкг. Последнее введение 01.11.2013. Наблюдение в ин. Гельмгольца.

VOD= pr. L. certa



Клинический случай №3



Благодарим за внимание