



Преимущества и риск локальной химиотерапии у детей с интраокулярной ретинобластомой групп С и Д»

**¹О.В. Горовцова, ¹Т.Л. Ушакова, И.С. ²Трофимов, ³А.А. Яровой, ⁴С.В. Саакян,
³О.С. Кривовяз, ⁴О.А. Иванова, ²Б.И. Долгушин, ¹В.Г. Поляков.**

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

2 НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ России, Москва

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

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

Москва 1.10. 2015.

Актуальность проблемы

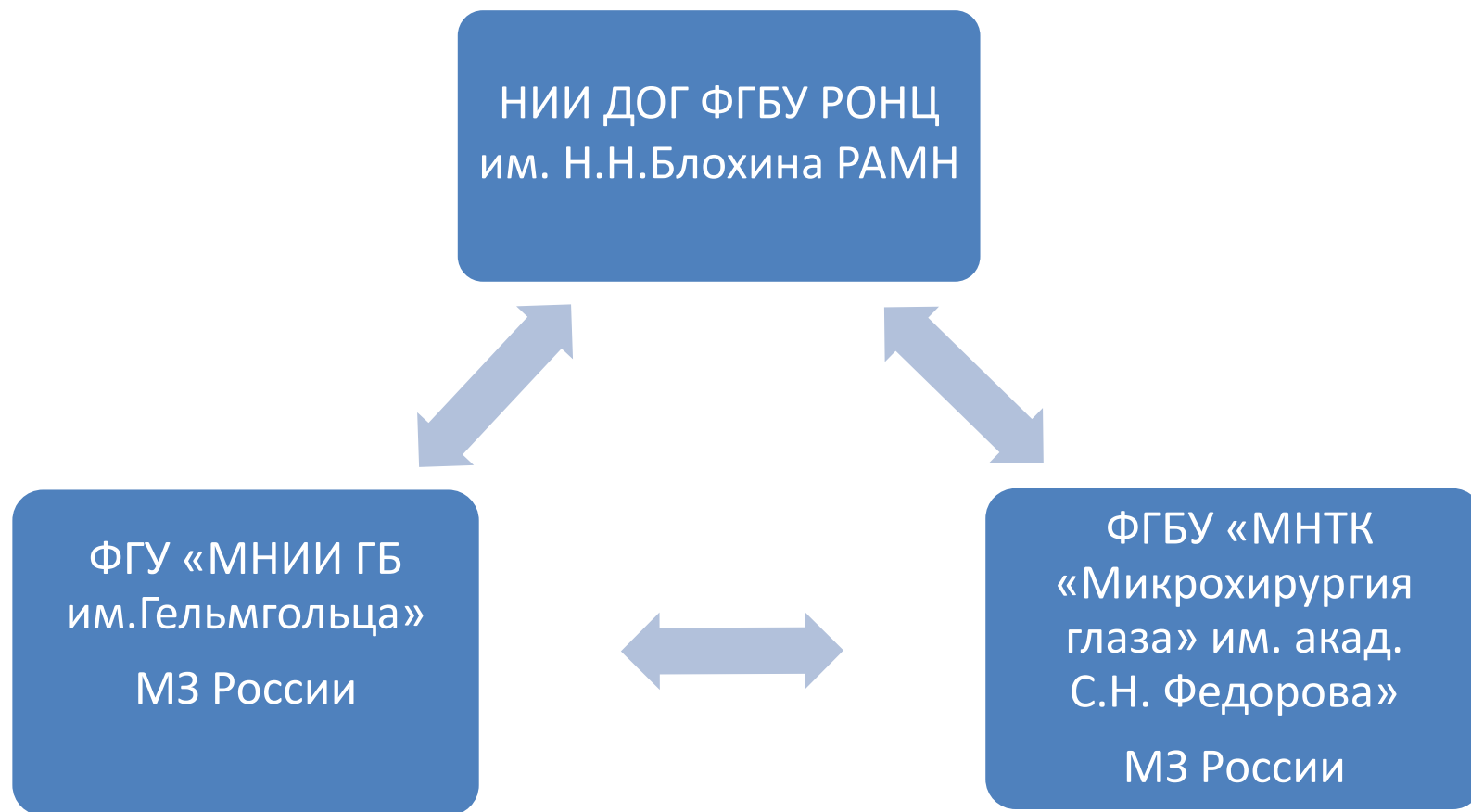
Ретинобластома (РБ) - самая распространенная внутриглазная опухоль преимущественно детского возраста, возникает в результате злокачественной трансформации эмбриональной ретины у 1: 10 000 – 30 000 новорожденных.

Достижения в лечении РБ привели к увеличению выживаемости детей с внутриглазным распространением до 95%. Системная химиотерапия в сочетании с традиционными методами локального разрушения опухоли и даже с наружным облучением в 30-39% случаев не позволяет избежать энуклеации [C.L. Shields, S.G. Honavar, A.T. Meadows, et al. *Am J Ophthalmol*, 2002, Gündüz K, Günalp İ, Yalçındağ N, et al. *Ophthalmology*. 2004, Abramson DH, Beaverson KL, Chang ST, et al. *Arch Ophthalmol* 2004].

Актуальность проблемы

С целью повышения эффективности органосохраняющего лечения и предотвращения негативного воздействия наружного облучения и/или энуклеации в настоящее время широко используется локальная химиотерапия [Abramson D.H., Frank C.M., Dunkel I. J., *Ophthalmology* 1999, Kaneko A., Suzuki S. *Jpn J Clin Oncol.* 2003, Yamane T., Kaneko A., Moori M. *Int J Clin Oncol.* 2004, Shigenobu Suzuki, Akihiro Kaneko *Int. J. Clin. Oncol.* 2004, Abramson D.H., Dunkel I. J., Brodie S.E., Kim J.W., Gobin Y.P. *Ophthalmology.* 2008, Abramson D.H., Dunkel I. J., Broudie S.E., Marr B. *Ophthalmology* 2010, Shields C.L., Shields J.A. *Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma the beginning of a long journey. Clin Experiment Ophthalmol.* 2010].

**В 2012 году на базе 3 ведущих специализированных
медучреждений, занимающихся изучением и лечением
РБ, утвержден протокол РБ 2012 для лечения детей с
интраокулярной ретинобластомой групп С и Д**

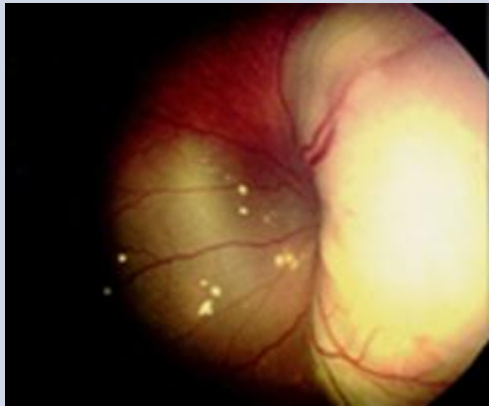


Цель и задачи исследования

- Повысить эффективность органосохраняющего лечения у детей с РБ с неблагоприятными факторами для сохранения глаза и зрения без использования наружного облучения, комбинируя системную и локальную химиотерапию с локальными методами разрушения опухоли (транспупиллярная термотерапия (ТТТ), криодеструкция (КД), брахитерапия (БТ)).**
- Оценить эффективность протокола РБ 2012 для групп С и Д**
- Проанализировать местные и системные осложнения**

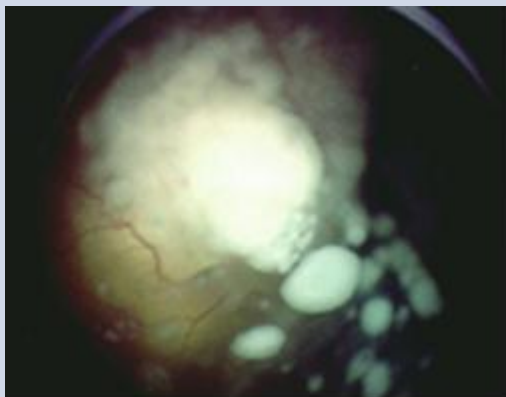
В НИИ ДОГ с мая 2012 года по июль 2015 года
наблюдалось **42 ребенка (46 глаз)** с первичной
интраокулярной ретинобластомой групп С и D
ДРБ - 18 пациентов ОРБ – 24 пациента.

Международная ABC классификация ИОРБ (Амстердам, 2001) (разработана
для выбора адекватной химиотерапии)



Группа С Отдельные локализованные
опухоли с минимальным обсеменением
субретинального пространства или
стекловидного тела –
18 глаз (T2aN0M0)

•



Группа D Диффузно распространенная
опухоль со значительным обсеменением
субретинального пространства или
стекловидного тела – **28 глаз (T2bN0M0)**

Клиническая классификация TNM 2010

T – первичная опухоль

T1 – опухоль, ограниченная сетчаткой; поражение стекловидного тела отсутствует. Отслойка сетчатки и жидкость под сетчаткой не превышает 5мм:

T1a – наибольшая толщина опухоли до 3 мм, причем все очаги расположены не ближе 1,5 мм от диска зрительного нерва или центральной ямки

T1b – опухоль в пределах сетчатки, вне зависимости от ее расположения или размеров (более половины глаза)

T2 – опухоль, распространяющаяся на соседние ткани или пространства (стекловидное тело и субретинальное пространство):

T2a – опухоль минимально распространяется на стекловидное тело и/или пространство под сетчаткой. В указанных структурах отсутствуют крупные опухолевые очаги и аваскулярные зоны (опухолевые отсевы), но имеются кальцинаты. Частичная или полная отслойка сетчатки. Опухоль может выполнять до 2/3 объема глазного яблока

T2b – опухоль значительно распространяется на стекловидное тело и пространство под сетчаткой. В указанных структурах присутствуют крупные опухолевые очаги и аваскулярные зоны (опухолевые отсевы). Возможна полная отслойка сетчатки. Опухоль может выполнять до 2/3 объема глазного яблока

T2c – глаз потерян, опухоль заполняет более 2/3 глазного яблока или отсутствует возможность реабилитации глаза, или присутствует один или несколько моментов:

- глаукома, обусловленная опухолью - поражение переднего отдела глаза
- поражение цилиарного тела- гемофтальм- контакт опухоли с задней капсулой хрусталика
- орбитальный целлюлит (выраженный некроз опухоли)

T3 - опухоль поражает зрительный нерв и/или его оболочки

T4 - опухоль распространяется за пределы глазного яблока

Критерий N (регионарные лимфатические узлы)

Критерий M (отдаленные метастазы)

Патоморфологическая классификация TNM 2010

pT1 – опухоль, ограниченная в пределах сетчатки, стекловидного тела и субретинального пространства; поражение зрительного нерва и сосудистой оболочки отсутствует

- pT2 – отмечается минимальное поражение зрительного нерва и /или его оболочек:

- pT2a – опухоль распространяется по зрительному нерву до решетчатой пластинки, без проникновения сквозь нее

- pT2b - отмечается очаговое поражение сосудистой оболочки

- pT2c – опухоль распространяется по зрительному нерву вплоть до решетчатой пластинки без проникновения сквозь нее, сочетается с очаговым поражением сосудистой оболочки

- pT3 – отмечается значительное поражение зрительного нерва и /или оболочек глаза, или массивная инвазия сосудистой оболочки:

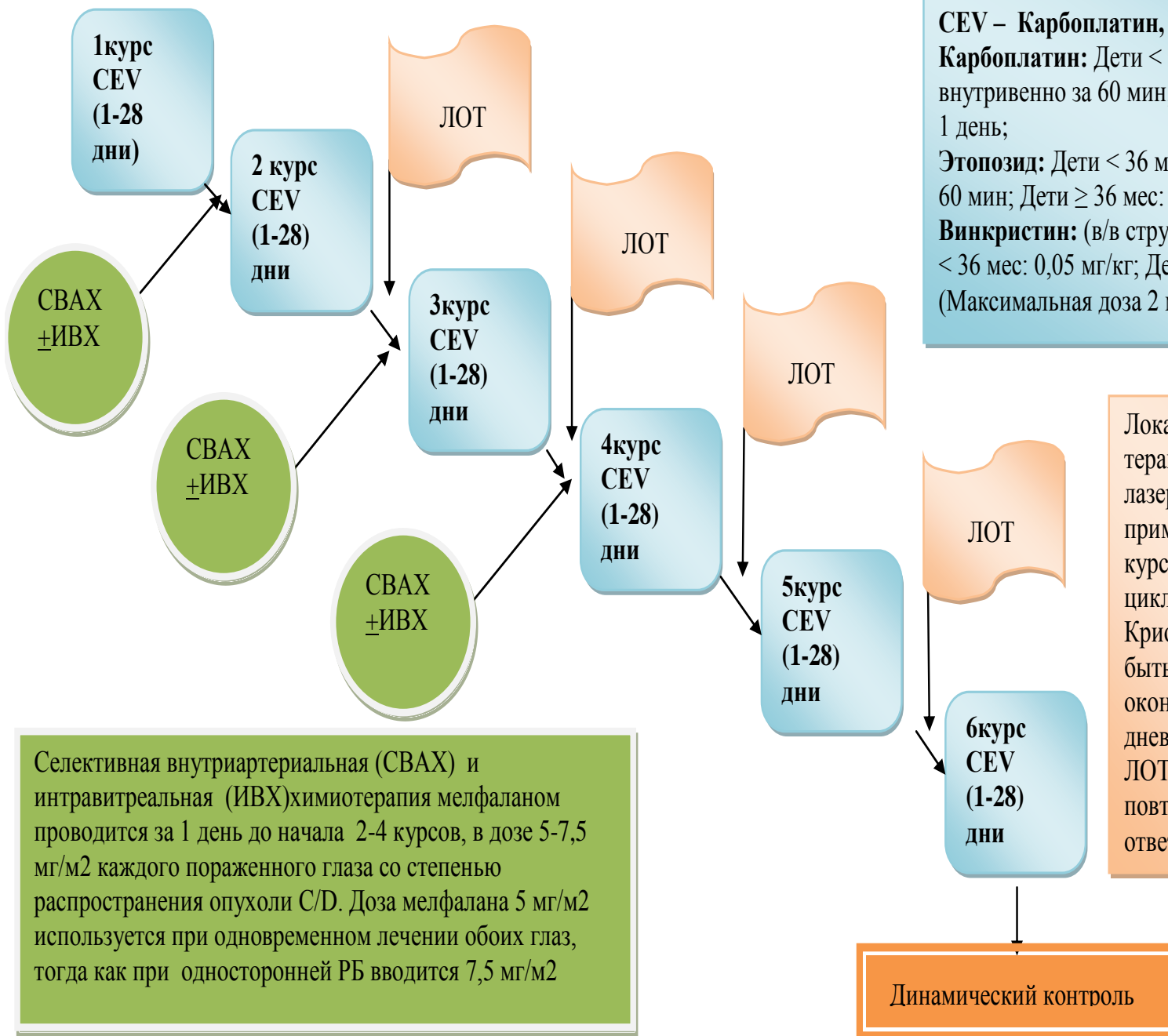
- pT3a – опухоль распространяется по зрительному нерву через решетчатую пластинку, но не затрагивает линию резекции

- pT3b - отмечается обширное поражение сосудистой оболочки

- pT3c – опухоль распространяется по зрительному нерву через решетчатую пластинку, но не затрагивает линию резекции, сочетается с обширным поражением сосудистой оболочки

- pT4 – опухоль распространяется за пределы глазного яблока: поражение зрительного нерва, включая линию резекции, поражение орбиты, в пределах орбиты с распространением опухоли кпереди и кзади, поражение головного мозга, поражение субарахноидального пространства, поражение верхушки орбиты, поражение зрительного нерва до хиазмы, поражение за пределами хиазмы

ДИЗАЙН ПРОТОКОЛА ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С РБ (группа С и D)



СЕV – Карбоплатин, Этопозид, Винкристин
Карбоплатин: Дети < 36 мес: 18,6 мг/кг внутривенно за 60 мин; Дети ≥ 36 мес: 560 мг/м² в 1 день;
Этопозид: Дети < 36 мес: 5 мг/кг внутривенно за 60 мин; Дети ≥ 36 мес: 150 мг/м² в 1 и 2 дни;
Винкристин: (в/в струйно в течение 1 мин): Дети < 36 мес: 0,05 мг/кг; Дети > 36 мес: 1,5 мг/м² (Максимальная доза 2 мг) в 1 день;

Локальная офтальмологическая терапия (ЛОТ), а именно лазерная терапия, может быть применена после окончания 2 курса СЕV (с 21 по 28 дни цикла). Крио- и брахитерапия могут быть выполнены не ранее окончания 4-го курса (28 дневного). ЛОТ при необходимости может повторяться при недостаточном ответе опухоли на лечение.

Селективная внутриартериальная (СВАХ) и интравитреальная (ИВХ) химиотерапия мелфаланом проводится за 1 день до начала 2-4 курсов, в дозе 5-7,5 мг/м² каждого пораженного глаза со степенью распространения опухоли С/Д. Доза мелфалана 5 мг/м² используется при одновременном лечении обоих глаз, тогда как при односторонней РБ вводится 7,5 мг/м²

Критерии ответа без отрицательной динамики

- **I тип ответа** (с образованием на месте всех бывших опухолей кальцинатов) **или IV тип ответа** (с образованием на месте всех бывшей опухоли плоских хориоретинальных рубцов или аваскулярных линейных белых участков глиоза) выставляется только после получения подобной картины минимум двукратно в ходе офтальмологических осмотров, проведенных с интервалами минимум в три недели. Отсутствие данных за активную опухоль в стекловидном теле. Отсутствие новых очагов. Датой констатации полного ответа на лечение является дата выявления полного исчезновения всех опухолевых очагов.
- Уменьшение в размерах **с регрессией опухоли типа II и III** некоторых очагов (т.е. не во всех очагах получена регрессия опухоли типа I и/или IV). Отсутствие данных за активную опухоль в стекловидном теле. Датой регистрации частичного ответа является дата первоначального обнаружения данного вида регрессии опухоли. Появления новых очагов или прогрессирования уже имевшихся может не быть.
- **Стабилизация болезни:** Отсутствие увеличения/распространения опухолей на сетчатке и/или активной опухоли в стекловидном теле. Отсутствие данных за появление новых очагов.

Виды прогрессии РБ

- **Локальная прогрессия:** Повторное разрастание опухоли на том же месте и/или появление на сетчатке новых очагов, рост которых **можно контролировать с помощью традиционных методов локальной терапии**
- **Прогрессия по сетчатке:** Повторное разрастание опухоли на том же месте и/или появление на сетчатке новых очагов, рост которых **НЕЛЬЗЯ контролировать с помощью локального лечения**
- **Субретинальная прогрессия:** Повторное разрастание опухоли с распространением на новые участки субретинального пространства.
- **Прогрессия по стекловидному телу:** Повторное разрастание опухоли с распространением на новые участки стекловидного тела.
- **Экстраокулярная прогрессия:** Повторное разрастание опухоли с вовлечением зрительного нерва и/или орбиты.
- **Прогрессия в виде системных метастазов:** Метастазирование ретинобластомы в кости, костный мозг, лимфатические узлы, головной мозг и/или другие органы вне глаза.

Определение Неудачи Лечения для конкретного глаза

- Любое повторное разрастание опухоли, которое требует проведения энуклеации и/или дистанционной лучевой терапии и/или химиотерапии, не входящей в данный протокол.
- При констатации Неудачи Лечения необходимо специфицировать тип прогрессии, исходя из вышеперечисленных критериев и принимая во внимание все имеющиеся локусы прогрессии.
- Повторное разрастание опухоли на том же месте и/или появление на сетчатке новых очагов, рост которых можно контролировать с помощью традиционных методов локальной терапии не будут расценены как неудача лечения.

Локальная химиотерапия (ЛХТ)

- **38 пациентам (42 глаза) в среднем перед 3 курсом ПХТ подключалась ЛХТ (интравитреальная химиотерапия (ИВХТ), селективная интраартериальная химиотерапия в глазную артерию (СИАХТ))**

Режимы введения ЛХТ

ИВХТ + СИАХТ – проведена на 35 глазах

ИВХТ – проведена на 1 глазу

СИАХТ – проведена на 6 глазах

ИВХТ

34 пациента (36 глаз)

Интравитреально

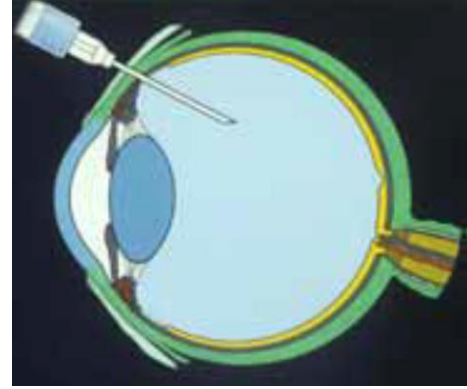
Вводилось 16 - 20 мкг (0,05мл) мелфалана.

Проведено 106 процедур ИВХТ, в среднем по 3 процедуры на глаз (от 1 до 9).

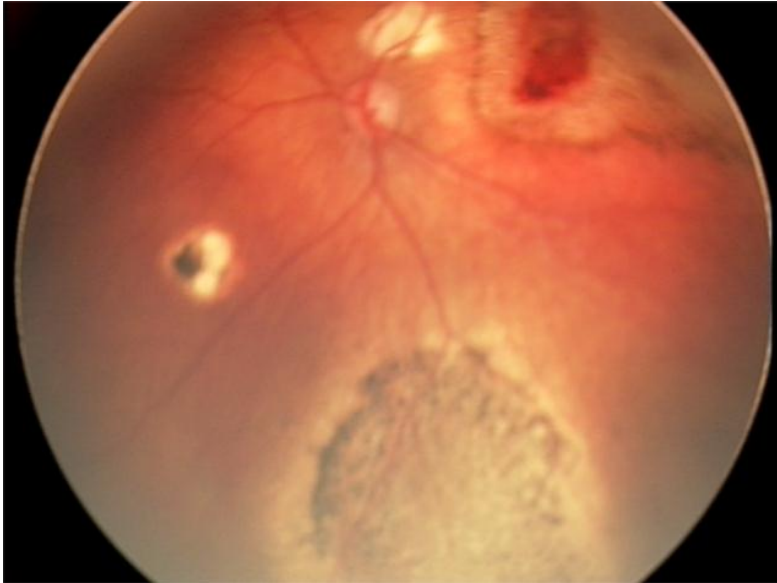
Осложнения ИВХТ:

в 17 случаях (16%) из 106 процедур формирование зон хориоретинальной дегенерации различных степеней выраженности со снижением зрения в 2 случаях и формированием помутнения задней капсулы хрусталика в 2 случаях

в 3 случаях субконъюнктивальные кровоизлияния



Хориоретинальная дегенерация различных степеней выраженности



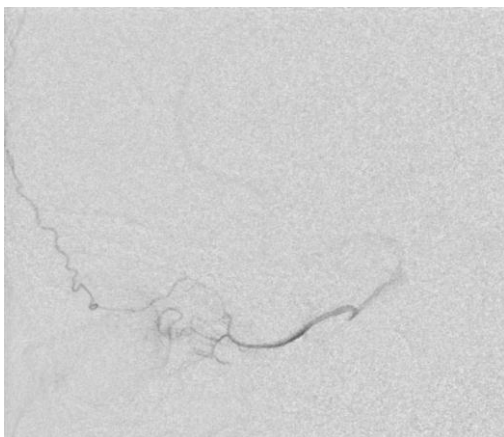
СИАХТ (микрокатетер без баллона)



1. Каротидная ангиография внутренней сонной артерии для определения сосудистой анатомии



2. Микрокатетер в глазной артерии



3. Суперселективная катетеризация глазной артерии с помощью микрокатетера

СИАХТ проведена

37 пациентам (41 глаз)

Предпринято 79 попыток СИАХТ, из них 74 процедуры проведены до конца, в среднем по 2 процедуры на глаз (от 1 до 3),

- Неудачных попыток СИАХТ – 5

Причины неудач	Количество попыток
Повышенная извитость ВСА	2
Сосудистый коллапс (в результате механического воздействия на ВСА)	3

Интраоперационные серьезные осложнения СИАХТ (длительный реабилитационный период) в 2 случаях из 74 процедур

Осложнения (причины)	Количество осложнений
ОНМК (в результате сосудистого коллапса + микрокатетер оставался в глазной артерии)	1
ОНМК (процедура проводилась на фоне спазма ВСА, глазной артерии)	1

Интраоперационные осложнения СИАХТ (купируемые в ходе процедуры) в 8 случаях из 74 процедур

Осложнения (причины)	Количество осложнений
Сосудистый коллапс (в результате механического воздействия на ВСА)	8

Локальные осложнения СИАХТ (79 процедур)

**При проведении 42 СИАХТ без ИВХТ
осложнений в виде формирования зон
хориоретинальной дегенерации не
наблюдалось**

Транзиторный отек век - 7

**Транзиторная гиперемия кожи половины
лба - 2**

Девияция глазного яблока - 1

Птоз - 1

Локальные методы разрушения опухоли

28 пациентам на **31** глазу в среднем перед **5** курсом ПХТ проводились методы локального разрушения опухоли (термотерапия, брахитерапия, криодеструкция)

Клиники проведения:

МНТК МГ им. Федорова: пролечено 20 глаз

МНИИ ГБ им. Гельмгольца: пролечено 10 глаз

Лозанна (Швейцария): пролечен 1 глаз

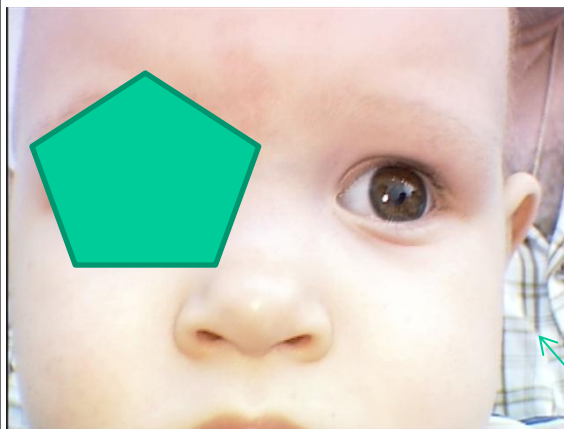
Системные осложнения ПХТ (СЕУ)

**Гематологическая токсичность 3-4 степени
— у 10 пациентов (из них в 3 случаях в
сочетании с нейтропенической
лихорадкой, в 4 случаях - с грибковой
пневмонией)**

**Гепатотоксичность 1-3 степени – у 5
пациентов**

Эффективность ПХТ+ЛХТ ретинобластомы группы С

До лечения

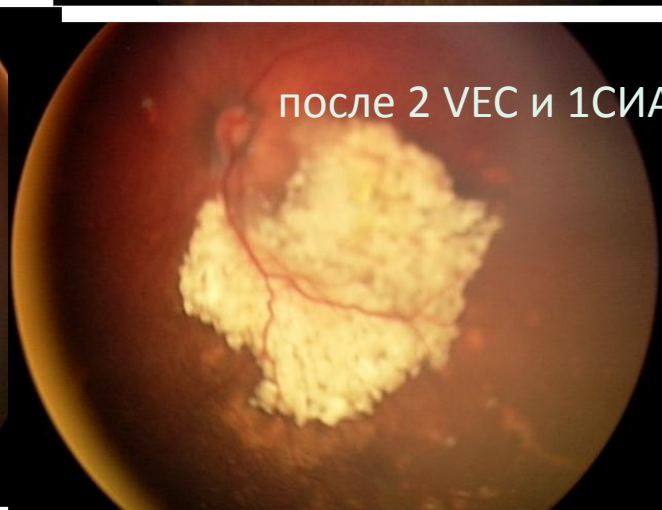
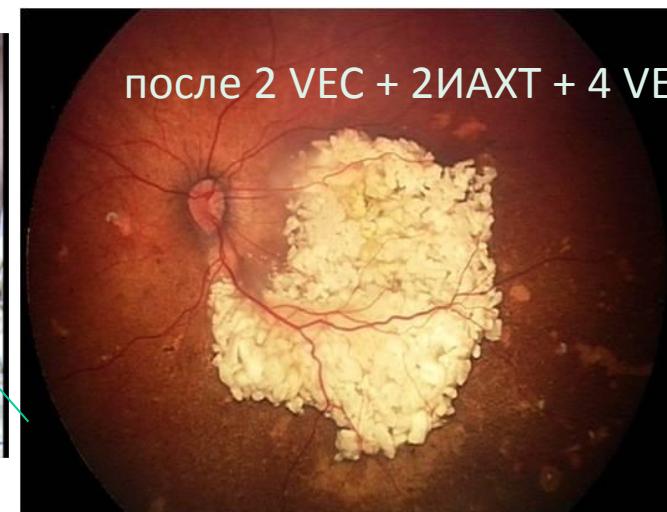
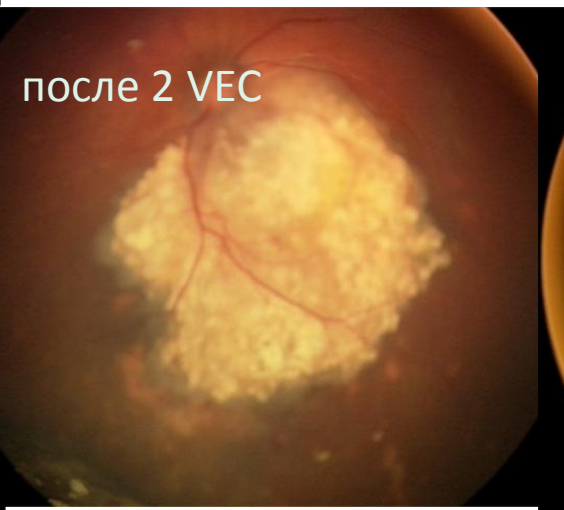


после 2 VEC + 2ИАХТ + 4 VE

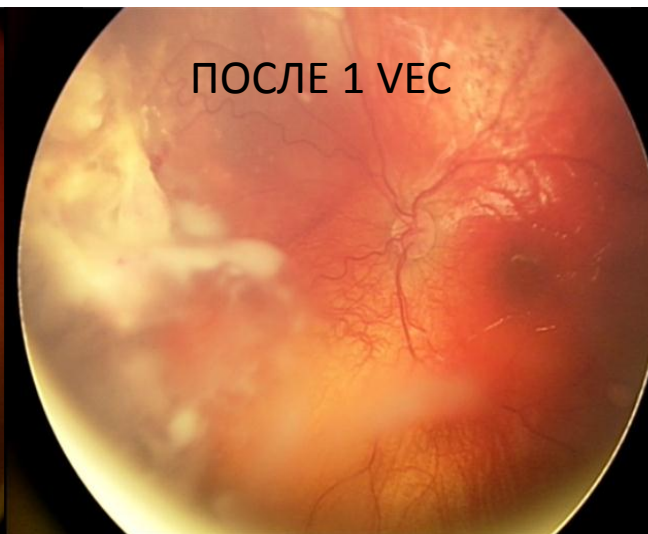
До лечения

после 2 VEC

после 2 VEC и 1СИАХТ



Эффективность ПХТ+ЛХТ ретинобластомы группы D



Предварительные результаты 42 ребенка (46 глаз)

Все дети живы, средний срок наблюдения 17 месяцев

У 11 детей в 11 глазах констатирована неудача лечения (7 энуклеаций, 2 ДЛТ, 2 смена ХТ)

Удалось сохранить

в группе С - 14 из 18 глаз (13 из них - без ДЛТ)

в группе Д – 25 из 28 глаз (24 из них - без ДЛТ)

•

Выводы

Исследование показало, что применение СИАХТ редко вызывает осложнения, ИВХТ в 16% сопровождается формированием зон хориоретинальной дегенерации без снижения зрения в подавляющем большинстве случаев.

Комбинированная химиотерапия (VЕС ± СИАХТ ± ИВХТ) в сочетании с локальными методами разрушения опухоли показали высокую эффективность и позволили сохранить глаза, которые в прошлом были бы облучены или удалены.

Благодарим за внимание

Клиническая картина сосудистого коллапса (шока) при 10 из 59 процедур

Во всех 6 случаях отмечалась однотипное осложнение, по типу сосудистого коллапса (шока), с развитием острой сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности. Клинически это проявлялось выраженной гиперемией кожных покровов, снижением АД до критических цифр (54-50/20-25 мм рт ст), увеличением пикового давления на вдохе до 40 см вод ст, десатурацией до 70-80%. В 5ти случаях отмечалась тахикардия до 130-150 уд в 1 мин, в одном случае – брадикардия до 70 уд в 1 мин.

Интенсивная терапия начиналась незамедлительно

(гипервентиляция 100% кислородом, адреномиметики: допамин в дозе 8-10 мкг/кг/мин в виде постоянной инфузии, адреналин – 0,1 мг или следы мезатона при стойкой гипотонии; гормоны – дексаметазон до 6 мг (дробно), Са глюконат 10% 1-2 мл (дробно), в 1 случае (при брадикардии) - атропин – 0,1 мг, инфузия коллоидных растворов - волювен 6% - 10 мл/кг)

Стабилизация состояния наступала в течении 5-15 мин. У 5ти пациентов гемодинамика поддерживалась инфузией допамина в дозе 5-6 мкг/кг/мин в течении раннего п\операционного периода, с постепенным снижением до 2-3 мкг/кг/мин и последующей отменой. У одного пациента инотропная поддержка допмином прекращена к моменту пробуждения.

Трое пациентов экстубированы сразу после окончания процедуры, у троих пациентов в связи с недостаточно-стабильной гемодинамикой проводилась продленная ВВЛ в раннем п/операционном периоде. Среднее время ВВЛ – 1-2 часа, после чего дети экстубированы.

Ни у одного ребенка после операции не наблюдалось повторных нарушений гемодинамики и дыхательных расстройств.

Предполагаемые причины сосудистого коллапса

- Причиной описанного осложнения, по нашему мнению, явилась выраженная, молниеносно развившаяся вазоплегия, приведшая к резкому снижению венозного возврата крови к сердцу (преднагрузки), с последующим снижением сердечного выброса и развитием гипертензии в легочной артерии.
- В качестве триггера, вызвавшего вазоплегию, можно рассматривать два фактора:
 - 1) механическое воздействие микрокатетера на рефлексогенные зоны каротидного синуса и глазной артерии;
 - 2) острая аллергическая реакция на йодсодержащий контраст.
- Не исключено так же одномоментное воздействие этих двух факторов.
- Обращает на себя внимание, что описанная реакция возникала у детей переносящих процедуру СИАХТ повторно. У всех 6 детей первая подобная процедура проходила без каких-либо особенностей.

Благодарим за внимание