

Современные тенденции в лечении ретинобластомы (по материалам образовательных лекций на Конгрессе SIOP–2015, Кейптаун, ЮАР, 8–11 октября 2015 г.)

Г.И. Серик, Д.В. Давыдов, Н.С. Грачёв, Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская, С.Р. Варфоломеева
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Галина Ивановна Серик serikgi@yandex.ru

В материале представлено резюме 2 сообщений, состоявшихся в рамках научно-образовательного симпозиума по лечению ретинобластомы на Конгрессе Международного общества детской онкологии в Кейптауне, ЮАР. Сообщения по новым методам диагностики и лечения ретинобластомы были сделаны лидерами направления – проф. F. Doz (Франция) и A. Moll (Нидерланды). В докладах были представлены новые подходы к терапии: использование методов локального контроля с помощью термотерапии, лучевого воздействия или интраартериальной и интравитреальной химиотерапии. Были показаны возможности использования подходов к лечению для разных вариантов заболевания (унилатеральное и билатеральное).

Ключевые слова: ретинобластома, дети, диагностика, лечение, новые методы, Международное общество детской онкологии, конгресс

Current trends in the treatment of neuroblastoma (Based on educational lectures at the Congress of SIOP–2015, Cape Town, South Africa, 8–11 October 2015)

G.I. Serik, D.V. Davydov, N.S. Grachev, D. Yu. Kachanov, T.V. Shamanskaya, S.R. Varfolomeeva

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia

Article presents the resume of 2 lectures performed in scientific-educational symposium on retinoblastoma treatment during International society of pediatric oncology congress (SIOP Congress) in Cape-town (South Africa). Lectures on new methods of diagnosing and treatment of retinoblastoma were given by one of the World leaders – prof. F. Doz (France) and A. Moll (Netherlands). New approaches to the therapy were presented: local control with thermotherapy, radiotherapy or intraarterial and intravitreal chemotherapy. Approaches to treatment of two variants of disease (unilateral and bilateral) were presented.

Key words: retinoblastoma, children, diagnosis, treatment, new methods, International Society of Pediatric Oncology, congress

Научно-образовательный симпозиум по лечению ретинобластомы (РБ) состоялся в рамках Конгресса Международного общества детской онкологии (International Society of Pediatric Oncology, SIOP) в Кейптауне (ЮАР) 9 октября 2015 г. Одним из лидеров симпозиума стал руководитель научного комитета SIOP проф. F. Doz (Франция). Докладчиками и сопредседателями симпозиума выступили лидеры данного направления из разных частей света – Европы, Америки, Африки. Председателями симпозиума были лидеры детской онкологии ЮАР – С. Stannard и J. Wetter. Акцент мероприятия был смещен в сторону новых методов диагностики и лечения.

Ключевым докладом симпозиума стало представление опыта центра детской онкологии из Нидерландов (г. Амстердам), сделанное А. Moll. Прежде всего, докладчик рассказала об особенностях организации

службы помощи детям с РБ в Нидерландах. В стране существует единый центр лечения РБ у детей, это связано с тем, что за год фиксируется до 12 случаев заболевания. С другой стороны, это требует участия национальной группы в европейских и международных исследованиях, поэтому представленный опыт основан на работе мультицентральной группы. В Нидерландах используется совместный протокол, в который входят клиники из Эссена, Нью-Йорка, Торонто и Филадельфии. Для стран с большим населением доктор А. Moll рекомендовала организовать лечение сразу в нескольких центрах в рамках единого научно-исследовательского протокола.

В Центре лечением РБ у детей занимается мультидисциплинарная команда, которая придерживается следующих основных принципов: широкое использование томографии в диагностике заболевания, обяза-

тельное исследование генетических маркеров, изучение эпидемиологии, длительный срок наблюдения за пациентами и подключение психологов.

Сегодня основными идеологическими постулатами в лечении РБ являются:

- выбор наиболее эффективного комбинированного метода лечения (только системная химиотерапия (ХТ) не может излечить РБ);
- профилактика возможных поздних эффектов (в том числе от проведенной лучевой терапии (ЛТ)).

Таким образом, новыми элементами терапии могут служить интраартериальная и интравитреальная ХТ.

Краткий список мероприятий для пациента с РБ в современном понимании должен выглядеть следующим образом.

1. Диагностика не позднее, чем в течение 1 нед.
2. Начало лечения не позднее, чем в течение 2 нед.
3. Один раз в год после окончания лечения РБ осмотр силами мультидисциплинарной команды: офтальмолог, детский онколог, психолог, протезист.
4. Проведение «Ретиноанкетирования»: опросник для определения качества жизни пациента с РБ.

Современными подходами к диагностике РБ являются:

- осмотр глазного дна с широким зрачком под общей анестезией; изображения, полученные с помощью RETCAM;
- ультрасонография;
- магнитно-резонансная томография (МРТ) орбит и головного мозга под общей анестезией;
- патогистологическое исследование;
- ДНК-анализ: поиск мутаций, ассоциированных с РБ, в ткани опухоли и крови.

Одним из этапов диагностики является и выбор протокола, что является самым важным аспектом.

При выборе лечения приоритетами в порядке убывания значимости служат: жизнь пациента, зрение, сохранность глазного яблока. Таким образом, ключевой ценностью является жизнь пациента, однако выбор метода терапии должен учитывать и обеспечение последующего наилучшего качества жизни. Это зависит от следующих факторов: одно-/двустороннего поражения, семейного анамнеза, местоположения опухоли(-ей), ее(их) объема и возраста пациента. Дополнительными критериями при выборе терапии являются: поздние эффекты терапии, обсуждение варианта терапии с родителями пациента. Особенно доктор Moll выделила необходимость длительных и доходчивых бесед с родителями больного. Также необходимо не забывать о спорадической наследственности РБ, когда по данным МРТ можно выявить факторы риска.

Основными подходами к терапии РБ на сегодняшний день являются:

- энуклеация;
- диодный лазер и криотерапия;

- системная ХТ:
 - сокращение объема опухоли с помощью химиопрепарата;
- локальная ХТ:
 - интравитреальная ХТ;
 - селективная интраартериальная ХТ;
- облучение (ЛТ):
 - местная: установка В-аппликатора;
 - внешнее лучевое облучение.

Далее был разобран каждый из предложенных методов. Согласно представленному протоколу показаниями к энуклеации являются:

- диффузно распространенная опухоль, обсеменение стекловидного тела;
- высокий риск метастазирования;
- экстрасклеральный выход опухоли;
- непрозрачность стекловидного тела;
- неоваскулярная глаукома;
- некроз опухоли.

При этом требуется решение вопроса о глазном или орбитальном протезировании.

Другим подходом является использование лазеротерапии с длиной волны 810 нм. Данный вид вмешательства является так называемым непрямым вмешательством и возможен при размере опухоли не более 2 мм, с локализацией не на крайней периферии сетчатки. При размерах опухоли менее 2 мм применяется и криотерапия. Однако в данном случае необходимо учитывать прямое воздействие зонда на склеру.

Системная ХТ применяется в случае необходимости сокращения объема опухоли. В основном используются 2 основных режима: винкристин, этопозид, карбоплатин (VEC) или карбоплатин в монорежиме (опухоль небольших размеров, маленький возраст пациента).

Одним из вариантов подобной терапии является термоХТ, когда указанные выше схемы применяются совместно с лазеротерапией. Хороших результатов в применении этого метода удалось достичь при односторонних семейных формах РБ.

Эффектом системной ХТ является прогрессирование заболевания. Также в ряде центров используется локальное введение мелфалана, что дает эффект при опухолях более 9 мм. Данный протокол используется в амстердамском центре с 2010 г., а пионерами его применения были коллеги из США, по данным которых введение мелфалана позволяет отказаться от облучения и энуклеации.

Интравитреальная ХТ проводится командой доктора Moll с 2014 г. и показывает меньшее число побочных эффектов при большей эффективности. Показаниями к ней являются: метастазы в стекловидное тело, рецидив. Используются мелфалан и топотекан общим объемом 0,1–0,2 мл. Терапия проводится каждые 7–10 дней 3 раза, однако может быть до 5 дополнительных введений в зависимости от объема поражения.

Эффективность терапии оценивается следующими типами:

- тип 0: остаточная опухоль не верифицируется;
- тип I: сохраняются кальцификаты;
- тип II: аморфные следы;
- тип III: кальцификаты и аморфные следы.

Локальными побочными эффектами являются субконъюнктивальные кровоизлияния, ретинопатия, ретинальные кровоизлияния, пролиферативная витреоретинопатия. Системных побочных эффектов не отмечается.

Терапия с использованием радиоактивного аппликатора используется при опухолях размером не более 13 мм. Для терапии используется рутений-106, В-аппликатор устанавливается на несколько часов или дней для достижения дозы 70 Гр. Использование внешней ЛТ является редким показанием и в основном для билатеральной РБ и возможно у детей старше 1 года. Данный вид терапии проводится в течение 5 нед (25 фракций по 2 Гр). Частыми осложнениями являются замедление роста орбиты, вторичные опухоли, лучевая ретинопатия, синдром «сухого глаза» и развитие катаракты.

В заключение доклада было еще раз уделено внимание следующим важным моментам.

1. Сохранение жизни, зрения и глазного яблока (как органа) пациента.
2. Улучшение качества жизни.
3. Предупреждение и лечение поздних эффектов терапии.
4. Беседы с родителями пациентов.

В лекции А. Молл сознательно не было уделено времени вопросу двусторонней РБ, так как в следующем сообщении, сделанном проф. F. Doz, данный вопрос был раскрыт. В своей лекции профессор определил важность и относительную частоту встречаемости билатеральной РБ, что обусловило необходимость терапии данного вида опухоли. Опыт представлен на основании лечения 730 пациентов в Институте Кюри (Париж, Франция). Для понимания возможностей терапии были представлены 2 схемы – действия при обнаружении билатеральной РБ (рис. 1) и подходы к консервативной терапии при РБ (рис. 2).

Особо проф. F. Doz отметил, что вариантами 1-й линии консервативной терапии при билатеральной РБ являются:

- 2 курса «этопозид-карбоплатин»;
- 6 курсов «винкристин-этопозид-карбоплатин» и локальная терапия;
- интраартериальная ХТ и локальный контроль.

При этом важными преимуществами внутривенной ХТ являются системность терапии, что особенно

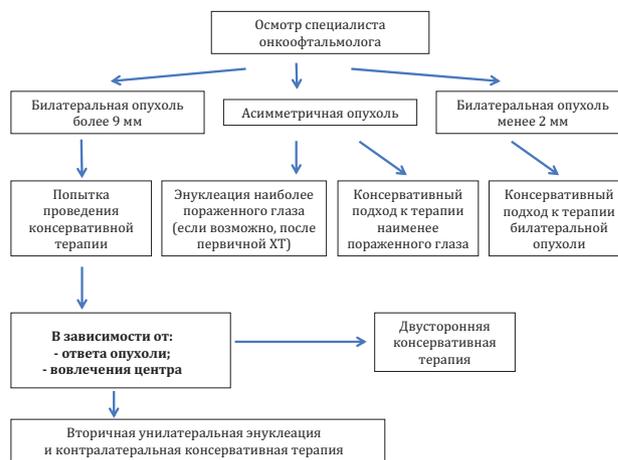


Рис. 1. Действия при обнаружении билатеральной РБ



Рис. 2. Подходы к консервативной терапии при РБ

важно при наличии гистологических факторов риска, меньший риск повреждения сосудов в случае интраартериального введения мелфалана. Однако для каждого из случаев проф. F. Doz призвал искать оптимальный подход.

В целом представленные лекции показали важность своевременного начала терапии, что позволяет сохранить ребенку глазное яблоко, а иногда и зрение. Сегодня стали доступны новые высокоэффективные методы системной и локальной терапии, которые дают возможность не только предотвратить прогрессирование заболевания, но и сохранить качество жизни пациентов.