

DOI: <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2021-1-46-56>
 УДК 617.7:616-006.487-089

Стереотаксическая радиохирurgia «Гамма-нож» при интраокулярной ретинобластоме: результаты пяти лет применения

А.А. Яровой¹, А.В. Голанов², Т.Л. Ушакова^{3, 4}, В.В. Костюченко², В.А. Яровая¹, Е.С. Котова¹, В.Г. Поляков^{3, 4}

¹ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва;

²ФГБУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (ОАО «Деловой центр нейрохирургии»), Москва;

³НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

РЕФЕРАТ

Долгое время дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) оставалась единственным вариантом органосохраняющего лечения у детей с рецидивной ретинобластомой (РБ), устойчивой к системным методам лечения. ДЛТ зачастую приводила к серьезным осложнениям, включающим возникновение вторичных злокачественных опухолей. В настоящее время мы полностью отказались от органосохраняющей ДЛТ детям с РБ. Опыт применения однофракционной радиохирurgical «Гамма-нож» (РХГН) в лечении интраокулярной РБ, по данным литературы, отсутствует.

Цель. Представить 5-летний опыт использования РХГН у детей с РБ.

Материал и методы. За период с 2015 по 2019 г. с использованием технологии РХГН как последней и единственной возможности сохранить глаз пролечены 16 детей (17 глаз) в возрасте от 12 до 114 мес. (в среднем – 34,7 мес.). Опухоли группы В имели место в 4 глазах, группы С – в одном, группы D – в 12. У 3 детей были единственные глаза. Всем детям перед выполнением РХГН в максимально возможном объеме проводились системная и локальная химиотерапия (ХТ), все виды локального офтальмологического лечения. Показанием для РХГН считали активную интраокулярную РБ с невозможностью про-

должения ХТ и/или локальных методов лечения. Использовали дозу 20–24 Гр (средняя – 22 Гр) при краевой 50% дозе в зависимости от локализации и типа опухоли. При планировании оценивались дозы на критические структуры глазного яблока и костные стенки орбиты.

Результаты. Полная регрессия всех опухолевых очагов достигнута в 11 глазах, частичная – в 2. Сохранены 13 глаз, энуклеации выполнены в 4 случаях: в связи с продолженным ростом опухоли (n=2) и в связи с развитием тотального гемофтальма с отслойкой сетчатки (n=2). Осложнения различной степени выраженности возникли в 13 случаях, в 6 отмечали появление витреальных кровоизлияний разной степени, которые были успешно пролечены как консервативно (n=3), так и с использованием витрэктомии с ирригацией мелфаланом (n=3). Ни в одном случае признаков иридоциклита, кератопатии, повреждения тканей орбиты и окружающих структур при сроке наблюдения от 7 до 60 мес. (средний – 30,6 мес.) выявлено не было.

Заключение. Первый, по нашим сведениям, в мире опыт РХГН как подход, альтернативный энуклеации при РБ, показал свою целесообразность и успешность.

Ключевые слова: ретинобластома, Гамма-нож, стереотаксическая радиохирurgia. ■

Офтальмохирургия. 2021;1: 46–56.

ABSTRACT

Gamma Knife stereotactic radiosurgery for intraocular retinoblastoma: a 5-year experience

A.A. Yarovoy¹, A.V. Golanov², T.L. Ushakova^{3, 4}, V.V. Kostyuchenko², V.A. Yarovaya¹, E.S. Kotova¹, V.G. Polyakov^{3, 4}

¹Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow;

²Burdenko Research Institute of Neurosurgery of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

³Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

External beam radiotherapy (EBR) remained for a long time the only method of treatment in children with recurrent and resistant retinoblastoma (RB). This method often leads to serious complications,

including the occurrence of secondary malignant tumors. Currently, EBR is used as second-line (salvage) therapy. There is no data in the literature of using Gamma Knife stereotactic radiosurgery (GKRS) in RB treatment.



Purpose. To present 5-year experience of using GKRS in patients with RB.

Material and methods. 16 children (17 eyes) were treated using GKRS in the period from 2015 to 2019. Mean patient age was 34.7 months (range, 12–114 months). The eyes were classified as group B (n=4), C (n=1), D (n=12). 3 children had the last eye. All patients received systemic and local chemotherapy, all types of local treatment modalities before using GKRS. Recurrent and resistant RB was the indication for GKRS. Marginal 50% mean dose was 22 Gy (range, 20–24 Gy), depending on tumour type and location. Radiation doses were evaluated accounting critical eye structures and the orbit bones.

Results. Complete regression was achieved in 11 patients, partial in 2. Four patients underwent enucleation after GKRS. Indications

for enucleation were retinoblastoma recurrence (n=2) and vitreous hemorrhage with total retinal detachment (n=2). 13 eyes were salvaged with no signs of keratopathy, uveitis or damage of orbital and surrounding tissues during mean follow-up 30.6 months (range, 7–60 months). Complications of different severity occurred in 13 patients, including vitreous hemorrhage in 6 patients, which was successfully treated both conservative (n=3) and using pars plana vitrectomy with simultaneous melphalan irrigation (n=3).

Conclusion. The first experience of GKRS as an alternative to enucleation in patients with RB was proved to be reasonable and successful.

Key words: retinoblastoma, gamma-knife, stereotactic radiosurgery. ■

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2021;1: 46–56.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время достигнуты значительные успехи в лечении больных ретинобластомой (РБ) – наиболее частой злокачественной опухолью органа зрения у детей младшего возраста. Показатели эффективности лечения характеризуются не только высоким уровнем выживаемости пациентов, но и возможностью сохранения глаза и сохранения зрения. Современной парадигмой лечения пациентов с РБ является проведение в качестве первой линии лечения химиотерапии (ХТ), как системной, так и локальной (так называемая хеморедукция опухоли), с последующим, при недостаточной эффективности ХТ, подключением локальных офтальмологических методов – лазерной транспуиллярной термотерапии, брахитерапии, криодеструкции – с целью полного разрушения опухоли. Вместе с тем имеются случаи особо резистентных форм РБ, а также развития осложнений традиционного лечения, препятствующих достижению полного контроля над опухолью.

Успешно использовавшаяся ранее в лечении РБ как самостоятельный метод, так и в комбинации с системной ХТ дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) [1–4] показала при отдаленных наблюдениях высокий риск поздних постлучевых осложнений:

развитие значительного количества (до 25–30%) вторичных радиоиндуцированных опухолей в зоне облучения (особенно при наследственных формах РБ – у детей в возрасте до одного года с мутацией гена Rb1), а также постлучевой деформации орбиты [5–9]. Связано это было с относительно высокими дозами облучения на значительный объем здоровых периокулярных тканей при конвенциональной ДЛТ, приходившимися на здоровые периокулярные и периорбитальные ткани. В связи с этим предпринимались попытки использования при РБ высокоточных методов дистанционного облучения с высокой концентрацией дозы в объеме опухоли и значительным снижением дозы на окружающие здоровые ткани: фракционированное протонное облучение, стереотаксическая радиотерапия с и без модуляции интенсивности [10–17]. Опыт применения однофракционной радиохirurgии на установке «Гамма-нож» (РХГН) в лечении интраокулярной РБ, по данным литературы, отсутствует. Мы представляем 5-летний опыт использования РХГН у детей с РБ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За период с 2015 по 2019 г. в отделении офтальмоонкологии МНТК «Микрохирургия глаза» пролечены 144 ребенка (189 глаз) с РБ. За этот

же период с использованием технологии РХГН совместно с Центром «Гамма-нож» на базе НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко пролечены 16 детей (17 глаз) – 11,1% (8,9%). Общая характеристика пролеченных детей и причины проведения РХГН суммированы в таблице 1. Возраст пациентов на момент РХГН составлял от 12 до 114 мес., в среднем – 34,7 мес. Семь детей являлись носителями мутантного гена Rb1. Согласно Международной ABC-классификации РБ [18], опухоли группы В имели место в 4 глазах, группы С – в одном, группы D – в 12. У 3 детей были единственные глаза. Всем детям перед выполнением РХГН в максимально возможном объеме проводились все виды лечения РБ: системная ХТ (13 детей, от 2 до 6 курсов), локальная ХТ (16 глаз) – от 1 до 7 сеансов суперселективной интраартериальной ХТ (СИАХТ) и от 1 до 12 сеансов интравитреальной ХТ (ИВХТ). Семи детям (8 глаз) проведено локальное офтальмологическое лечение: лазерная термотерапия на 7 глазах, брахитерапия на 2, криодеструкция на 2.

Показанием для РХГН считали активную интраокулярную РБ с невозможностью продолжения ХТ (в

Для корреспонденции:

Котова Елена Сергеевна, врач-аспирант
ORCID ID: 0000-0002-3396-5461
E-mail: elenakotenko@gmail.com

Основные данные по пациентам, пролеченным РХГН, и исходы лечения											
General data of patients treated GKRS and treatment outcomes											
Table 1											
Пациент/глаз Patient/eye	Возраст на момент РХГН, мес. Age at treatment, mo	Односторонняя – 1/двусторонняя – 2 РБ Unilateral – 1/bilateral – 2 RB	Единственный глаз The last eye	Стадирование по группам ICRB* Group	Предшествующее лечение Previous treatment	Показания для РХГН Indications for GKRS	Локализация РТВ Planning target volume location	Осложнения РХГН Complications after GKRS	Дополнительное лечение Additional treatment	Исход (сохранение глаза) Outcome (eye salvage)	Срок наблюдения после РХГН, мес. The follow-up period after GKRS, mo
1	41	2	Да Yes	D	СХТ, СИАХТ, ИБХТ, ТТТ Chemotherapy, IAC, IVitC*, Thermotherapy	Резистентность Resistance	Сетчатка, ст. тело Retina, vitreous humor	Част. гемофтальм VH*	Р/Б катетер. RSC*	Да Yes	20
2	32	1		C	СХТ, СИАХТ, ИБХТ Chemotherapy, IAC, IVitC*	Резистентность Resistance	Сетчатка Retina	Оптическая нейропатия, ретинопатия, з/к катаракта ON*, retinopathy, cataract	Р/Б катетер. RSC*	Да Yes	22
3	21	2		B	СХТ, ИБХТ, ТТТ, КД Chemotherapy, IVitC*, Thermotherapy, Cryotherapy	Синдром Хаземана Hageman's disease	Сетчатка Retina	Оптическая нейропатия, ретинопатия ON*, retinopathy	Р/Б катетер. RSC*	Да Yes	21
4	21	2		B	СХТ, ТТТ Chemotherapy, Thermotherapy	Синдром Хаземана Hageman's disease	Сетчатка Retina	Гемофтальм, отслойка сетчатки VH, RD*	Р/Б катетер, витреэктомия с ирригацией мелфаланом RSC, PPV with M1*	Да Yes	21
5	13	2		D	СИАХТ, ИБХТ, ТТТ IAC, IVitC*, Thermotherapy	ОНМК после СИАХТ Stroke after IAC	Сетчатка Retina	Гемофтальм, з/к катаракта VH*, cataract	Р/Б катетер., витреэктомия с ирригацией мелфаланом RSC, PPV with M1*	Да Yes	27

Таблица 1 (продолжение) Table 1 (continued)											
Таблица 1 (продолжение) Table 1 (continued)	Срок наблюдения после РХГН, мес. The follow-up period after GKRS, mo	7	37	54	27	41	23				
	Исход (сохранение глаза) Outcome (eye salvage)	Нет No	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Нет No				
	Дополнительное лечение Additional treatment	Р/Б катетер. RSC*		Р/Б катетер., витректомия с ирригацией мелфаланом RSC, PPV with M1*							
	Осложнения РХГН Complications after GKRS	Гемофтальм, отслойка сетчатки VH, RD*		Гемофтальм VH*	Отслойка сетчатки RD*	Част. гемофтальм, з/к катаракта VH*, cataract	Продолженный рост Recurrence of RB				
	Локализация РТВ Planning target volume location	Сетчатка Retina	Сетчатка, ст. тело Retina, vitreous humor	Ст. тело Vitreous humor	Сетчатка, ст. тело Retina, vitreous humor	Ст. тело Vitreous humor	Сетчатка Retina				
	Показания для РХГН Indications for GKRS	Резистентность Resistance	Резистентность Resistance	Прогрессия Tumor progression	Резистент-ность Resistance	Резистент-ность Resistance	Прогрессия Tumor progression				
	Предшествующее лечение Previous treatment	СХТ, СИАХТ Chemotherapy, IAC*	СХТ, СИАХТ, ИВХТ Chemotherapy, IAC, IVitC*	СХТ, СИАХТ, ИВХТ Chemotherapy, IAC, IVitC*	СХТ, ИВХТ, ТПТ Chemotherapy, IVitC*, Thermotherapy	СХТ, СИАХТ, ИВХТ Chemotherapy, IAC, IVitC*	СХТ, СИАХТ, ИВХТ, ТПТ Chemotherapy, IAC, IVitC*, Thermotherapy				
	Стадирование по группам ICRB* Group	D	D	D	D	D	D				
	Единственный глаз The last eye	Да Yes									
	Односторонняя – 1/двусторонняя – 2 РБ Unilateral – 1/bilateral – 2 RB	2	1	1	1	1	1				
	Возраст на момент РХГН, мес. Age at treat-ment, mo	12	114	43	59	31	35				
	Пациент/глаз Patient/eye	6	7	8	9	10	11				

Таблица 1 (продолжение)
Table 1 (continued)

Пациент/глаз Patient/eye	Возраст на момент РХГН, мес. Age at treatment, mo	Односторонняя – 1/двусторонняя – 2 РБ Unilateral – 1/bilateral – 2 RB	Единственный глаз The last eye	Стадирование по группам ICRB* Group	Предшествующее лечение Previous treatment	Показания для РХГН Indications for GKRS	Локализация РТВ Planning target volume location	Осложнения РХГН Complications after GKRS	Дополнительное лечение Additional treatment	Исход (сохранение глаза) Outcome (eye salvage)	Срок наблюдения после РХГН, мес. The follow-up period after GKRS, mo
12	26	2		B	СХТ, СИАХТ, ИБХТ, ТТТ, КД, БТ Chemotherapy, IAC, IVitC*, Thermotherapy, Cryotherapy, EPB*	Спазм глазной артерии Ophthalmic artery spasm	Сетчатка Retina	Част. гемофтальм, оптическая нейропатия VH, ON*		Да Yes	40
13	34	2	Да Yes	B	СХТ, СИАХТ, ИБХТ, БТ Chemotherapy, IAC, IVitC, EPB*	Резистентность, рецидив опухоли Resistance, tumor recurrence	Ст. тело Vitreous humor			Да Yes	12
14	30	1		D	СИАХТ IAC*	Резистентность, рецидив опухоли Resistance, tumour recurrence	Ст. тело Vitreous humor	Продолженный рост Recurrence of RB		Нет No	16
15	14	2		D	СХТ, СИАХТ, ИБХТ Chemotherapy, IAC, IVitC*	Резистентность Resistance	Сетчатка Retina	Гемофтальм, отслойка сетчатки VH, RD*	Р/Б катетер. RSC*	Нет No	16
16	28	2		D	СИАХТ, ИБХТ IAC, IVitC*	Резистентность Resistance	Ст. тело Vitreous humor			Да Yes	8
17	36	2		D	СХТ, СИАХТ Chemotherapy, IAC*	Резистентность Resistance	Сетчатка Retina			Да Yes	12

Примечание/Note: *ICRB – International Classification of Retinoblastoma; IAC – intra-arterial chemotherapy; IVitC – intravitreal chemotherapy; EPB – episcleral plaque brachytherapy;
RD – retinal detachment; VH – vitreous hemorrhage; ON – optic neuropathy; RSC – retrobulbar space catheterization; PPV with MI – pars plana vitrectomy with melpalan irrigation.

силу химиорезистентности опухоли) и/или локальных методов лечения (в силу распространенности и/или локализации процесса, а также при анатомических особенностях сосудистого доступа или спазма глазной артерии при подготовке к СИАХТ, либо осложнениях после СИАХТ, не позволяющих продолжить эту процедуру). В 5 глазах имело место поражение стекловидного тела, не поддающееся ИВХТ, в 9 глазах имелись ретинальные опухолевые очаги, в 3 – сочетание ретинальных очагов с витреальной опухолевой тканью. Еще в 2 случаях ретинальных очагов СИАХТ не проводили ввиду анатомических особенностей и нарушений. В случае рецидивного юкстапапиллярного опухолевого очага (1 пациент) попытка проведения СИАХТ была неудачной ввиду спазма глазной артерии, у одного – в связи с нарушением мозгового кровообращения. У одного ребенка с синдромом Хагемана после неэффективной системной ХТ и невозможности проведения СИАХТ и брахитерапии РХГН выполнена на двух глазах. Во всех случаях была предложена энуклеация, от которой родители отказались. РХГН была предпринята как последняя и единственная возможность сохранить глаз.

Лечение проводилось под общей анестезией. Для иммобилизации глаза выполнялась шовная фиксация четырех прямых мышц глаза (рис. 1). После фиксации стереотаксической рамы (рис. 2) пациентам проводили МРТ в T1- и T2-режимах с контрастированием с шагом 1 мм и КТ с шагом 1,25 мм. Лечение выполняли на аппаратах Leksell Gamma-Knife Perfexion и Leksell Gamma-Knife Icon (рис. 3). Облучение планировали в программе Leksell Gamma Plan. Планирование проводилось совместно лучевым терапевтом, офтальмологом и медицинским физиком. В случаях опухолевого поражения стекловидного тела планируемый объем мишени (PTV) включал либо весь его объем, либо квадрант его исключительного поражения. Границы ретинальных очагов очерчивали с захватом 1–3 мм (в зависимости от локализа-



Рис. 1. Иммобилизация глаза

Fig. 1. Eye immobilization



Рис. 2. Пациент с фиксированной стереотаксической рамой

Fig. 2. Patient with stereotactic frame



Рис. 3. Пациент непосредственно перед облучением на аппарате «Гамма-нож»

Fig. 3. Patient immediately before GKRS

ции) здоровых тканей по снимкам, полученным при выполнении МРТ и КТ, при сопоставлении с фотографиями глазного дна на ретинальной камере (RetCam III). У одного пациента в зону облучения были включены 3 мм ретробульбарной части зритель-

ного нерва ввиду отсутствия уверенности в его интактности. В случае лечения глаз как с ретинальными очагами, так и с опухолевой тканью в полости стекловидного тела рассчитывали два PTV – для каждой из зон. На край PTV в большинстве случаев

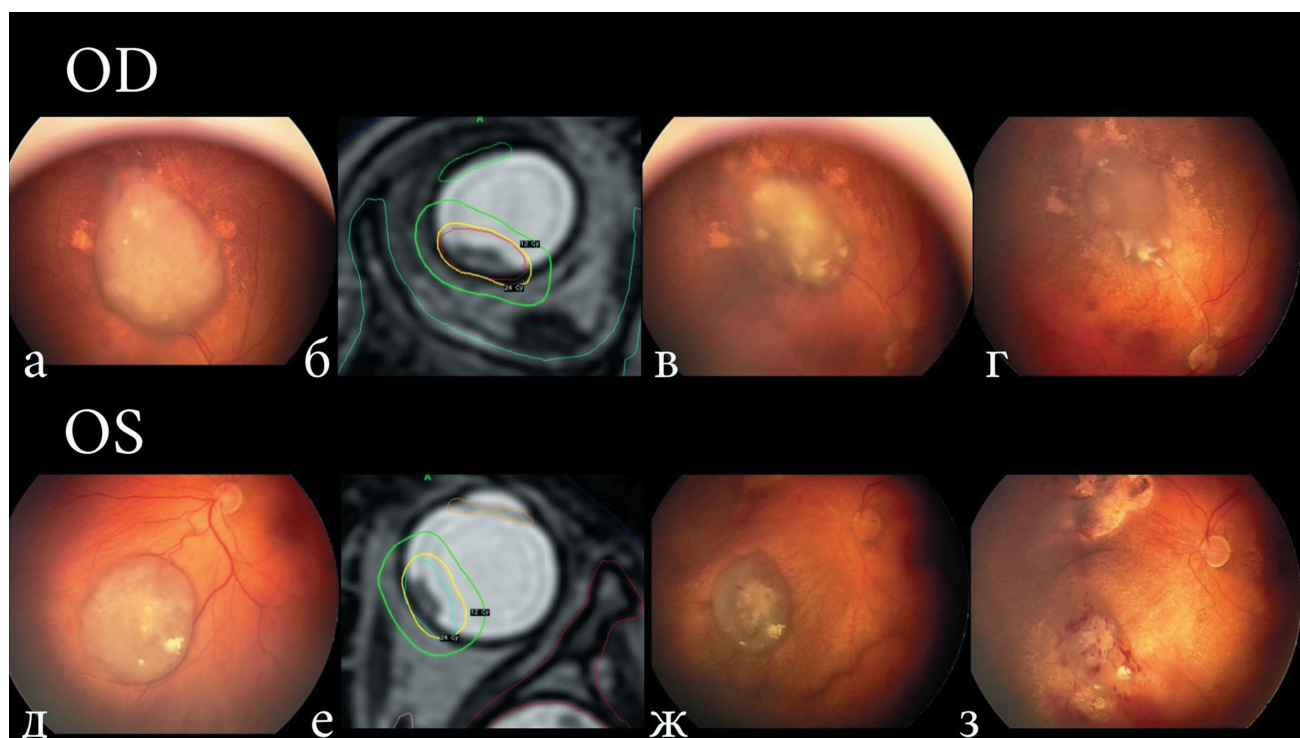


Рис. 4. Пациент/глаз 3.4: а, д – фото глазного дна до РХГН; б, е – планируемый объем мишени (PTV); в, ж – 3 мес. после РХГН; г, з – 10 мес. после РХГН

Fig. 4. Patient/eye 3.4: а, д – before GKRS; б, е – planning target volume (PTV); в, ж – 3 months after GKRS; г, з – 10 months after GKRS

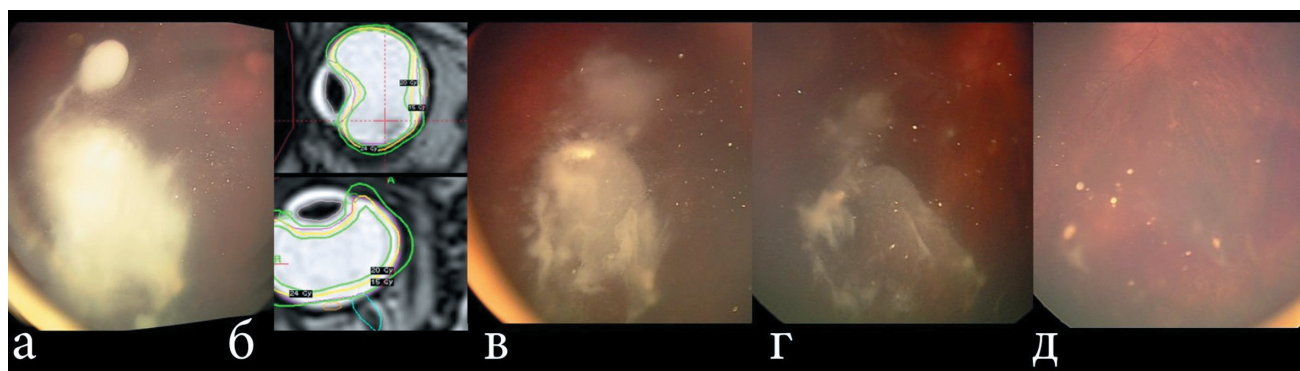


Рис. 5. Пациент/глаз 10: а – фото глазного дна до РХГН; б – планируемый объем мишени (PTV); в – 2 мес. после РХГН; г – 5 мес. после РХГН; д – 18 мес. после РХГН

Fig. 5. Patient/eye 10: а – before GKRS; б – planning target volume (PTV); в – 2 months after GKRS; г – 5 months after GKRS; д – 18 months after GKRS

предписывалась доза на уровне 22–24 Гр (рис. 4–6), составлявшая 50% от максимальной дозы. Лишь на первом этапе исследования использовали дозу 24 Гр. Медиана предписанной дозы составила 22 Гр (от 18 до 35), медиана предписанной изодозы – 50% (от 36 до 90%). При планировании по возможности максимально снижали дозы на «критические»

структуры – хрусталик, область макулы, зрительный нерв. Во всех случаях все эти анатомические образования, а также 10–15 мм ретробульбарной части зрительного нерва, цилиарное тело, костные стенки орбиты (в случаях, когда были доступны данные КТ) очерчивали для контроля поглощенных ими доз облучения. Дозиметрические данные по планиро-

ванию облучения представлены в *таблице 2*. Продолжительность лечения составляла от 11 до 141 мин, в среднем – 81 мин. После РХГН пациентов наблюдали каждые 1,5–2 мес. первые полгода, в последующем – каждые 3 мес., после достижения полного контроля – не реже 1 раза в полгода. Срок наблюдения после РХГН составил от 7 до 60 мес., в среднем – 30,6 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всех случаях все этапы процедуры РХГН, в том числе фиксация стереотаксической рамы, переносились хорошо, каких-либо осложнений не отмечено ни во время процедуры, ни после нее. Обобщенные результаты РХГН представлены в таблице 1. Полной регрессии подверглись все опухолевые очаги, как ретинальные, так и расположенные в стекловидном теле, в 11 глазах. Частичная регрессия отмечена в 2 глазах. Регрессия происходила в сроки от 1 до 12 мес. (в среднем – 6 мес.). Примеры результата РХГН РБ представлены на рисунках 4–6.

После облучения в 2 глазах из 17 отмечен рост ретинальных очагов РБ: через 4 мес. после РХГН и через 2 мес. после повторного облучения (повторный рецидив опухоли) глаза были удалены. Гистологически в обоих случаях была выявлена активная опухоль стандартного риска, дополнительное лечение этим пациентам не проводилось. Еще 2 глаза удалены (через 7 и 14 мес.) по поводу развития неконтролируемых осложнений – тотального гемофтальма с отслойкой сетчатки и неоваскуляризации радужки и невозможности клинически оценить состояние опухолевого очага. При гистологическом исследовании в этих случаях живой опухоли обнаружено не было.

В целом после РХГН сохранены 13 глаз, рецидивов РБ в данных глазах в указанные сроки наблюдения не отмечено, энуклеации выполнены в 4 случаях. Признаков метастазирования не выявлено.

Каких-либо заметных острых лучевых реакций не наблюдали. Из осложнений РХГН в 8 случаях (от 1 до 19 мес. после радиохирургии) был диагностирован разной степени выраженности гемофтальм – от преретинальных кровоизлияний до полного. После проведения курсов медикаментозного лечения, в том числе с ретробульбарной катетеризацией, у 3 пациентов гемофтальм был купирован с полным восстановлени-

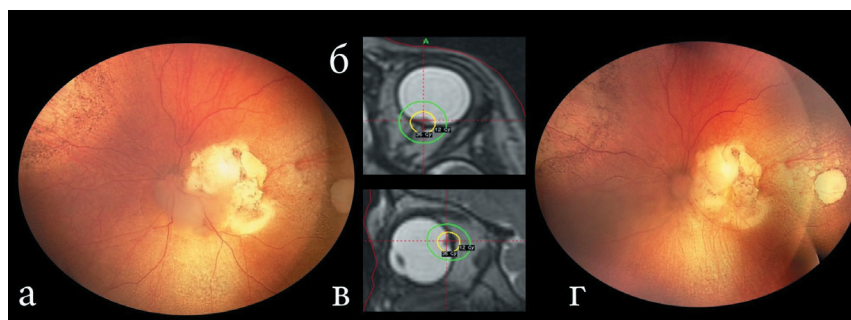


Рис. 6. Пациент/глаз 12: а – фото глазного дна до РХГН; б, в – планируемый объем мишени (PTV); г – 10 мес. после РХГН

Fig. 6. Patient/eye 12: а – before GKRS; б, в – planning target volume (PTV); г – 10 months after GKRS

ем прозрачности сред и возможностью дальнейшего контроля состояния глазного дна. В 5 случаях консервативное лечение результатов не дало. С учетом невозможности визуального контроля за опухолью была предложена энуклеация, которая была выполнена в 2 случаях, родители 3 пациентов от удаления глаза отказались. Как попытка органосохраняющего лечения через 13, 15 и 15 мес. после РХГН этим 3 пациентам была проведена витрэктомия с иригацией мелфаланом и удалением хрусталика с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) по технике, описанной ранее [19]. В информированном согласии родители детей были предупреждены о необходимости немедленной энуклеации с последующей ДЛТ на область орбиты в случае интраоперационного выявления «живой» опухоли. Однако после удаления крови из полости стекловидного тела признаков опухоли ни в одном случае выявлено не было. Полученный при витрэктомии материал был сдан на гистологическое исследование, по результатам которого клетки опухоли также не обнаружены. В течение 19,3 мес. (от 6 до 38 мес.) после проведенной операции признаков интра- или экстрабульбарного прогрессирования ни у одного из пациентов не отмечено.

Оптическая нейропатия была отмечена у 3 пациентов через 6–12 мес. после РХГН и была купирована при проведении курса ретробульбарной стероидной терапии. Уме-

ренно выраженная лучевая ретинопатия была успешно пролечена у 2 пациентов. В 4 случаях отмечена отслойка сетчатки, ставшая причиной энуклеации у 2 детей, о которой написано выше, у одного ребенка сетчатка прилегла самостоятельно, у одного – выполнена репозиция сетчатки при витрэктомии по поводу гемофтальма. Развитие заднекапсулярной катаракты имело место в 2 случаях в сроки от 12 до 23 мес. после облучения и в одном случае после дополнительной витреоретинальной хирургии. Данным пациентам планируется удаление катаракты с имплантацией ИОЛ. Повреждения роговицы, развития глаукомы в нашей группе пациентов не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

При всей высокой эффективности современного лечения РБ на основе различных видов ХТ и последующего локального офтальмологического лечения с сохранением до 93,3% глаз [20] не всегда удается достичь полного контроля над опухолью. Важнейшей проблемой является возможная химиорезистентность РБ: морфологическими исследованиями было показано, что в большинстве пролеченных ХТ глаз в толще очага сохранялись живые опухолевые клетки [21]. Локальная внутриглазная [22, 23], а также системная токсичность [24]

Таблица 2

**Дозиметрические данные по планированию облучения РХГН
(поглощенные дозы облучения критическими структурами)**

Table 2

Dosimetric data of radiation planning for STRS (absorbed radiation doses by critical structures)

Планируемый объем облучения (PTV), см ³ Planning target volume, cm ³	Предписанная доза (D), Гр Dose-rate, Gy	ДЗН, Dmax, Гр Optic disk Dose max, Gy	Хрусталик, Dmax, Гр Lens Dose max, Gy	Макула, Dmax, Гр Macula Dose max, Gy	Цилиарное тело, Dmax, Гр Ciliary body Dose max, Gy	Кости орбиты (объем тканей, получивший минимум 4 Гр), см ³ Orbit bones (the volume of tissues that received the minimum dose 4 Gy), cm ³
0,056–4,305	20–24	8,2–38,4	2,1–18,3	11,3–40,3	1,9–24,4	0,0–5,4

могут стать серьезным препятствием для продолжения лечения. Используемая в 70–90-е годы ДЛТ в настоящее время для лечения интраокулярной РБ в ведущих клиниках мира не применяется в силу отмеченных выше отдаленных осложнений, особенно вторых (вторичных) злокачественных опухолей, от которых впоследствии погибают пережившие РБ больные [8, 9].

Существуют единичные публикации об успешном использовании фракционированных протонотерапии и стереотаксической радиотерапии с и без модуляции интенсивности (IMRT) у пациентов с РБ в попытках преодолеть недостатки конвенциональной ДЛТ [10, 11, 13–16]. Однако широкого развития данные методы, связанные у детей с необходимостью многократных (до 30) сеансов в условиях наркоза, сложностью иммобилизации глаза при каждом сеансе, стоимостью лечения (в случае протонотерапии), не нашли. При этом информации по лечению РБ с использованием РХГН, позволяющей проводить однократную процедуру, по данным литературы, нет.

Следует особо подчеркнуть, что данный новый подход в лечении РБ – РХГН – применялся нами как крайняя мера в безвыходных ситуациях: как единственная возмож-

ность сохранить глаз. Свидетельством нашего осторожного отношения к применению нового метода у детей с РБ является использование его лишь у 11,1% детей, пролеченных в нашей клинике за соответствующий период.

Вместе с тем РХГН показала свою высокую эффективность: удалось сохранить 13 из 17 глаз (76%), из них предметное зрение отмечено в 9 глазах. При этом надо учитывать, что это были глаза, скомпрометированные проведением многократных сеансов ХТ и локального лечения без возможности их дальнейшего применения. Причинами этого были устойчивость опухоли к лекарственным препаратам (у 9 пациентов), в том числе резистентное к ИВХТ опухолевое обсеменение стекловидного тела (2 глаза); вовлечение или интимное прилегание опухоли к диску зрительного нерва (2 глаза); острое нарушение как мозгового кровообращения, так и в сосудах сетчатки при проведении СИАХТ (у 2 пациентов), что, по данным С. Shields и соавт., встречается в 2% случаев [25]; массивное разрастание опухолевой ткани на поверхности кальцината (2 глаза); дефицит XII фактора свертывания крови – синдром Хагемана (2 глаза). В таких ситуациях могла быть предложена лишь конвенциональная ДЛТ, которая не рассматри-

валась нами как приемлемый метод лечения в силу высокой вероятности вышеупомянутых осложнений. Таким образом, РХГН стала успешной альтернативой удалению глаза.

Учитывая отсутствие опыта применения РХГН при РБ, достаточно остро, особенно в начале нашей работы, стоял вопрос выбора оптимальных доз облучения, которые приходилось подбирать эмпирически, опираясь на опыт применения радиохирургии при других опухолях, в частности метастазах рака в головном мозге [26–28]. Стандартной терапевтической дозой ДЛТ для лечения РБ принято считать 45–50 Гр за 20–22 фракции, хотя использовались и меньшие дозы [3–5, 14, 17]. На сегодняшний день оптимальной предписанной дозой при проведении РХГН мы считаем 20–22 Гр по краевой 50% изодозе. Критическая доза облучения, влияющая на рост костей орбиты, в настоящее время точно не установлена, однако принятым ориентиром являются 20 Гр при фракционированном облучении по 1,8–2 Гр в день [13–15, 17]. В наших случаях максимальная доза в костях орбиты составила в среднем 12,3 Гр (от 4,7 до 23,2 Гр). К сожалению, прямое сравнение дозо-объемных характеристик между фракционированным лечением (по 2 Гр за фракцию) и однократным

облучением не представляется возможным. Исходя из принципиально высокой конформности и селективности планов РХГН, как правило, сравнимых или превосходящих характеристики планов IMRT планов, мы оценивали риск развития вторичных опухолей в зоне облучения как крайне низкий, учитывая также и другие факторы: во-первых, облучения не проводилось у детей младше одного года – возраста, наиболее опасного в плане риска развития радиоиндуцированных опухолей [8], и, во-вторых, мутация гена Rb1 имела лишь у 7 детей. Фактическая оценка рисков развития вторичных опухолей и деформации орбиты на данный момент недоступна за недостаточностью срока каатмнеза.

Учет доз облучения на отмеченные выше «критические» структуры и влияние на них рассматривались как второстепенная проблема после основной задачи радикального воздействия на опухолевый очаг с сохранением глаза как органа: разумеется, поглощенные дозы на данные структуры критическим образом зависели от локализации и размеров мишени.

Результаты представленной относительно небольшой группы пациентов показал, что данный вид лучевой терапии позволяет эффективно подавить интраокулярный опухолевый процесс, как пристеночный – ретинальные очаги РБ, так и интравитреальные. Лишь в 2 случаях энуклеации выполнены по поводу продолженного роста опухоли, еще в 2 – по поводу осложнений. Хотя разного рода лучевые осложнения в целом имели место в немалом проценте наблюдений (около 76%), следует принимать во внимание их различную выраженность, а главное, неоднократное проведение различного вида предшествующего лечения, имеющего свою собственную токсичность в отношении сосудов глаза. Связь развития осложнений с дозовыми нагрузками на критические структуры, объемом и локализацией мишеней, сроками предыдущего лечения, другими факторами

подлежит дальнейшему анализу, результаты которого позволят усовершенствовать технику планирования и снизить вероятность и выраженность осложнений. В большинстве своем выявленные осложнения лечения являются курабельными, особенно с применением своевременного интенсивного локального медикаментозного лечения либо стандартных хирургических процедур.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первый, по нашим сведениям, в мире опыт РХГН как подход, альтернативный энуклеации при РБ, показал свою целесообразность и успешность в отдельных случаях при невозможности применения традиционного органосохраняющего лечения. Дальнейшее накопление и анализ опыта позволят более обоснованно проводить отбор пациентов для данного вида лечения, определить оптимальные дозы облучения в различных ситуациях, сократить количество осложнений, оценить результаты в более отдаленные сроки наблюдения.

Вклад авторов в работу:

А.А. Яровый: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, написание текста, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации, другой вклад.
А.В. Голанов: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, написание текста, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации, другой вклад.
Т.Л. Ушакова: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, написание текста, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации, другой вклад.
В.В. Костюченко: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, написание текста, редактирование.
В.А. Яровая: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование.
Е.С. Котова: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.
В.Г. Поляков: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации, другой вклад.

Author's contribution:

A.A. Yarovoy: significant contribution to the concept and design of the work, writing the text, editing, final approval of the version to be published, other contribution.
A.V. Golanov: significant contribution to the concept and design of the work, writing the text, editing, final approval of the version to be published, other contribution.
T.L. Ushakova: significant contribution to the concept and design of the work, writing the text, editing, final approval of the version to be published, other contribution.

V.V. Kostyuchenko: significant contribution to the concept and design of the work, writing the text, editing.
V.A. Yarova: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and material processing, statistical data processing, text writing, editing.
E.S. Kotova: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of the material, statistical data processing, text writing.
V.G. Polyakov: significant contribution to the concept and design of the work, final approval of the version to be published, other contribution.

Финансирование: Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Авторство: Все авторы подтверждают, что они соответствуют действующим критериям авторства ICMJE.
Согласие пациента на публикацию: Письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.

Конфликт интересов: Отсутствует.

ORCID ID: Котова Е.С. 0000-0002-3396-5461

Funding: The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Authorship: All authors confirm that they meet the current ICMJE authorship criteria.

Patient consent for publication: No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

ORCID ID: Kotova E.S. 0000-0002-3396-5461

ЛИТЕРАТУРА

- Choi SY, Kim M-S, Yoo S, Cho C, Ji Y, Kim K, Seo YS, et al. Long term follow-up results of external beam radiotherapy as primary treatment for retinoblastoma. J Korean Med Sci. 2010;25(4): 546. doi: 10.3346/jkms.2010.25.4.546
- Fontanesi J, Pratt CB, Hustu HO, Coffey D, Kun LE, Meyer D. Use of irradiation for therapy of retinoblastoma in children more than 1 year old: The St. Jude Children's Research Hospital experience and review of literature. Med Pediatr Oncol. 1995;24(5): 321–326. doi: 10.1002/mpo.2950240510
- 1 beam radiation therapy and retinoblastoma: Long-term results in the comparison of two techniques. Int J Radiat Oncol. 1996;35(1): 45–51. doi: 10.1016/S0360-3016(96)85010-3
- Merchant TE, Gould CJ, Hilton NE, Kun LE, Rodriguez-Galindo C, Pratt CB, Wilson MW, Haik B. Ocular preservation after 36 Gy external beam radiation therapy for retinoblastoma. J Pediatr Hematol Oncol. 2002;24(4): 246–249. doi: 10.1097/00043426-200205000-00005
- Kim J-Y, Park Y. Treatment of retinoblastoma: The role of external beam radiotherapy. Yonsei Med J. 2015;56(6): 1478. doi:10.3349/ymj.2015.56.6.1478
- Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D, White A, Zhao J, Munier FL, et al. Retinoblastoma. Nat Rev Dis Prim. 2015;1(1): 15021. doi: 10.1038/nrdp.2015.21
- Yu C-L, Tucker MA, Abramson DH, Furukawa K, Seddon JM, Stovall M, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of retinoblastoma. JNCI J Natl Cancer Inst. 2009;101(8): 581–91. doi: 10.1093/jnci/djp046
- Abramson DH, Frank CM. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma. Ophthalmology. 1998;105(4): 573–580. doi: 10.1016/S0161-6420(98)94006-4
- Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, Abramson DH, Seddon JM, Stovall M, et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. J Clin Oncol. 2005;23(10): 2272–2279. doi: 10.1200/JCO.2005.05.054
- Atalar B, Ozyar E, Gunduz K, Gungor G. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) in bilateral retinoblastoma. Radiol Oncol. 2010;44(3): 194–198. doi: 10.2478/v10019-010-0013-0
- Pica A, Moeckli R, Balmer A, Beck-Popovic M, Chollet-Rivier M, Do H-P, et al. Preliminary experience in treatment of papillary and macular retinoblastoma: evaluation of local control and local complications after

treatment with linear accelerator-based stereotactic radiotherapy with micromultileaf collimator as second-line or salva. *Int J Radiat Oncol.* 2011;81(5): 1380–1386. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.033

12. Sethi R V., Shih HA, Yeap BY, Mouw KW, Petersen R, Kim DY, et al. Second nonocular tumors among survivors of retinoblastoma treated with contemporary photon and proton radiotherapy. *Cancer.* 2014;120(1): 126–33. doi: 10.1002/cncr.28387

13. Eldebawy E, Parker W, Abdel Rahman W, Freeman CR. Dosimetric study of current treatment options for radiotherapy in retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol.* 2012;82(3): e501–505. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.07.024

14. Krasin MJ, Crawford BT, Zhu Y, Evans ES, Sontag MR, Kun LE, Merchant TE. Intensity-modulated radiation therapy for children with intraocular retinoblastoma: potential sparing of the bony orbit. *Clin Oncol.* 2004;16(3): 215–222. doi: 10.1016/j.clon.2003.11.008

15. Krengli M, Hug EB, Adams JA, Smith AR, Tarbell NJ, Munzenrider JE. Proton radiation therapy for retinoblastoma: comparison of various intraocular tumor locations and beam arrangements. *Int J Radiat Oncol.* 2005;61(2): 583–593. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.06.003

16. Mouw KW, Sethi RV, Yeap BY, MacDonald SM, Chen Y-LE, Tarbell NJ, et al. Proton radiation therapy for the treatment of retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol.* 2014;90(4): 863–869. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.07.031

17. Reisner ML, Viégas CMP, Grazziotin RZ, Santos Batista DV, Carneiro TM, Mendonça de Araújo CM, Marchiori E. Retinoblastoma—comparative analysis of external radiotherapy techniques, including an IMRT technique. *Int J Radiat Oncol.* 2007;67(3): 933–941. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.09.057

18. Поляков ВГ, Нероев ВВ. Клинические рекомендации: Ретинобластома у детей. Российская офтальмология онлайн. 2016; 10–17. Доступно по: <https://eyepress.ru/section.aspx?4232> [Ссылка активна на 12.05.2020]. [Polyakov VG, NEROEV VV. Klinicheskie

rekomentatsii: Retinoblastoma u detei. Rossiiskaya oftal'mologiya online. 2016; 10–17. Available from: <https://eyepress.ru/section.aspx?4232> [Accessed 12th May 2020]. (In Russ.)]

19. Yarovoy AA, Ushakova TL, Gorshkov IM, Polyakov VG, Golubeva OV, Gorovtsova OV, Krivoviyaz OS. Intraocular surgery with melphalan irrigation for vitreous hemorrhage in an only eye with retinoblastoma. *Eur J Ophthalmol.* 2016;26(1): 17–19. doi: 10.5301/ejo.5000683

20. Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Горовцова О.В., Яровой А.А., Саакян С.В., Лetyagin И.А. и др. Новая эра органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой в России: мультицентровое когортное исследование. *Онкопедия-Триггер.* 2018;5(1): 51–69. [Ushakova TL, Trofimov IA, Gorovtsova OV, Yarovoy AA, Saakyan SV, Letyagin IA, et al. A new era of organ-preserving treatment in pediatric intraocular retinoblastoma in Russia: a multicenter cohort study. *Oncopediatrics.* 2018;5(1): 51–69. (In Russ.)] doi: 10.15690/onco.v5i1.1866

21. Demirci H. Histopathologic findings in eyes with retinoblastoma treated only with chemoreduction. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(8): 1125. doi: 10.1001/archophth.121.8.1125

22. Shields CL, Say EAT, Pefkianaki M, Regillo CD, Caywood EH, Jabbour PM, Shields JA. Rhegmatogenous retinal detachment after intraarterial chemotherapy for retinoblastoma. *Retina.* 2017;37(8): 1441–1450. doi: 10.1097/IAE.0000000000001382

23. Smith SJ, Smith BD, Mohny BG. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(3): 292–297. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303885

24. Friedman DL, Himmelstein B, Shields CL, Shields JA, Needle M, Miller D, et al. Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol.* 2000;18(1): 12. doi: 10.1200/JCO.2000.18.1.12

25. Shields CL, Manjandavida FP, Lally SE, Pieretti G, Arepalli SA, Caywood EH, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 70 eyes. *Ophthalmology.* 2014;121(7): 1453–1460. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.01.026

26. Голанов А.В., Бекашев А.Х., Древал О.Н., Банов С.М., Ильялов С.Р., Ветлова Е.Р. и др. Рак почки с метастазами в головной мозг. Факторы прогноза и результаты лечения. *Опухоли головы и шеи.* 2016;6(3): 53–60. [Golanov AV, Bekyashev AH, Dreval ON, Banov SM, Ilyalov SR, Vetlova ER, et al. Renal carcinoma with brain metastases. Prognostic factors and treatment outcomes. *Head neck tumors.* 2016;6(3): 53–60. (In Russ.)] doi: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-53-60

27. Голанов А.В., Корниенко В.Н., Ильялов С.Р., Костюченко В.В., Пронин И.Н., Маряшев С.А. и др. Пятилетний опыт применения установки GAMMAKNIFE® для радиохирургического лечения интракраниальных объемных образований. *Радиационная онкология и ядерная медицина.* 2011;1: 30–42. [Golanov AV, Kornienko VN, Ilyalov SR, Kostyuchenko VV, Pronin IN, Maryashev SA, et al. Five years experience with a Gamma-Knife unit used for radiosurgical treatment for intracranial space-occupying lesions. *Radiation oncology and nuclear medicine.* 2011;1: 30–42. (In Russ.)]

28. Голанов А.В. Нейрорадиохирургия на Гамма-ноже. Под ред. чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. А.В. Голанова и В.В. Костюченко. М.: Издательство ИП «Т.А. Алексеева»; 2018. [Golanov AV. Neiroradiokhirurgiya na Gamma-nozhe. Pod red. chl.-korr. RAN, d.m.n., prof. A.V. Golanova i V.V. Kostyuchenko. M.: Izdatel'stvo IP «T.A. Alekseeva»; 2018. (In Russ.)]

Поступила: 24.01.2021

Переработана: 19.02.2021

Принята к печати: 27.02.2021

Originally received: 24.01.2021

Final revision: 19.02.2021

Accepted: 27.02.2021