



Оригинальная статья

Эффективность брахитерапии в комплексном лечении ретинобластомы

Саакян С.В.¹ • Вальский В.В.¹

Саакян Светлана Владимировна – д-р мед. наук, профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹

Вальский Владимир Владиславович – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отдела офтальмоонкологии и радиологии¹
✉ 105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 958 50 25.
E-mail: wwalskiy@mail.ru

Актуальность. Ретинобластома – злокачественная опухоль сетчатки глаза, развивающаяся преимущественно в детском возрасте. В отсутствие лечения болезнь приводит не только к потере зрения, но и к гибели ребенка. В настоящее время предпочтение отдается комбинированным органосохраняющим методам лечения. Они включают полихимиотерапию и локальное воздействие на опухоль, «золотым стандартом» которого признана брахитерапия. **Цель** – изучить эффективность брахитерапии на фоне проведения полихимиотерапии. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт 104 детей с ретинобластомой в возрасте от 5 месяцев до 5 лет (средний возраст – 21 месяц), которым в период с 2010 по 2015 г. в качестве компонента локального лечения проведена брахитерапия в ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России. Мультифокальное поражение отмечено в 43 случаях, двусторонняя опухоль – у 87 детей. Худший глаз был удален в 33 случаях. Преобладали эндофитные и смешанные формы роста опухоли. До проведения брахитерапии все дети получали полихимиотерапию (2–3 курса). Средняя толщина опухоли составила 2,74 мм (от 1 до 6,4 мм), средний максимальный поперечный размер – 6,27 мм. Применяли отечественные офтальмологические аппликаторы с изотопами ⁹⁰Sr+⁹⁰Y и ¹⁰⁶Ru+¹⁰⁶Rh. Средняя доза на «верхушке» опухоли при использовании стронциевых аппликаторов составила 142,1 (120–170) Гр, рутениевых – 107,4 (69–168) Гр, на склере – 751,3 и 504,4 Гр соответственно. Медиана наблюдения за пролеченными детьми – 51 месяц. Пациентов осматривали каждый 3–4-й месяц, проводили офтальмоскопию и ультразвуковое исследование. Использовали следующие критерии оценки эффективности лечения: полная резорбция – опухоль не определяется;

частичная резорбция – уменьшение исходных размеров опухоли на 50% и больше; отсутствие эффекта – уменьшение исходных размеров опухоли менее чем на 50% или увеличение размеров новообразования. **Результаты.** Полная резорбция опухоли произошла через 3 месяца у 60,6% (n=63) пациентов, через 6 месяцев – еще у 24% (n=25). В течение первого года после облучения полная резорбция ретинобластомы отмечена у 93,3% (n=97) детей. Все дети живы, случаев отдаленного метастазирования не было. Ранние осложнения после брахитерапии зарегистрированы у 3 детей: гемофтальм – 1, отслойка сетчатки – 1, гемофтальм в сочетании с отслойкой сетчатки – 1, когда доза излучения на склере превышала 1000 Гр. Продолженный рост или рецидив опухоли выявлен у 7 (6,7%) пациентов. Причиной двух энуклеаций стало прорастание опухоли в орбиту (1,9%). Зрительные функции сохранены у 85 (81,7%) детей, причем высокая острота зрения (0,9–1,0) – у 21 ребенка, острота зрения от 0,1 до 0,8 также у 21 ребенка. **Заключение.** Брахитерапия представляется высокоэффективным методом локального разрушения ретинобластомы, позволяющим в абсолютном большинстве случаев достичь полной резорбции облученной опухоли и почти у половины пациентов сохранить высокую остроту зрения.

Ключевые слова: ретинобластома, брахитерапия, зрение, осложнения, дети

Для цитирования: Саакян СВ, Вальский ВВ. Эффективность брахитерапии в комплексном лечении ретинобластомы. Альманах клинической медицины. 2018;46(2):132–6. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-132-136.

Поступила 11.04.2018;
принята к публикации 17.05.2018

¹ ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России; 105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Российская Федерация



Ретинобластома – злокачественная опухоль сетчатки глаза, развивающаяся преимущественно в детском возрасте из тканей эмбрионального происхождения. Пик заболеваемости приходится на 2 года, почти все случаи заболевания выявляются до 5-летнего возраста. Чаще всего опухоль обусловлена генетически [1].

Лечение ретинобластомы преследует несколько целей. Первая – сохранение жизни ребенка, затем сохранение пораженного глаза и, наконец, сохранение зрительных функций. Как правило, лечение является комбинированным или комплексным с включением полихимиотерапии и методов локального воздействия на опухоль. Критерием выбора того или иного метода комплексной терапии выступает стадия развития заболевания [1, 2].

Брахитерапия – контактное облучение опухоли. Особенность поглощения бета-излучения в биологической ткани позволяет создавать высокую терапевтическую дозу излучения в опухоли при минимальном негативном воздействии на окружающие здоровые ткани. В Российской Федерации применяются офтальмоаппликаторы с изотопами $^{90}\text{Sr} + ^{90}\text{Y}$ и $^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Rh}$. Стронциевые офтальмоаппликаторы для облучения ретинобластомы впервые были использованы Г.Д. Зарубеем и соавт. в 1975 г., рутениевые офтальмоаппликаторы для облучения ретинобластомы начал применять Р. Lommatzsch в 1970 г. [3].

В настоящее время брахитерапия признана важнейшей составной частью протокола органосохранного лечения ретинобластомы [1, 2, 4, 5]. Как правило, она проводится после предшествующих 3–4 курсов полихимиотерапии на фоне уменьшения размеров опухоли. Нередко полихимиотерапия проводится и в послучевом периоде, что, несомненно, влияет на результат лечения.

Целью настоящего исследования стало изучение эффективности брахитерапии ретинобластомы в составе комбинированного и комплексного лечения.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт 104 детей с ретинобластомой в возрасте от 5 месяцев до 5 лет за период с 2010 по 2015 г., у которых компонентом локального лечения была брахитерапия. Контактное облучение опухоли всем детям осуществляли в отделе офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России. Средний возраст детей составил 21 месяц. Согласно классификации ретинобластомы ABC (Амстердам, 2001), опухоли группы А были у 7, В – у 54, С – у 31

и D – у 12 детей. Мультифокальное поражение отмечено в 43 случаях, двусторонняя опухоль была у 87 детей. К моменту проведения брахитерапии худший глаз был удален в 33 случаях. Преобладали эндофитные и смешанные формы роста опухоли, экзофитный рост ретинобластомы отмечен только у 29 пациентов.

До проведения брахитерапии все дети получали полихимиотерапию (2–3 курса). Помимо полихимиотерапии, 12 пациентам проведена интравитреальная химиотерапия мелфаланом, 14 – интраартериальная селективная химиотерапия, 35 – транспупиллярная термотерапия, разрушающая лазеркоагуляция выполнена 5, криодеструкция – 4 пациентам.

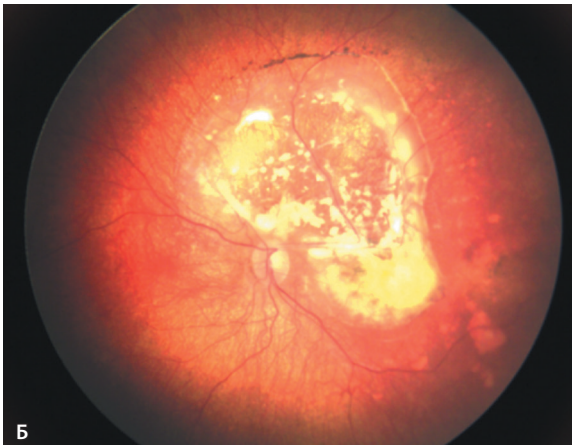
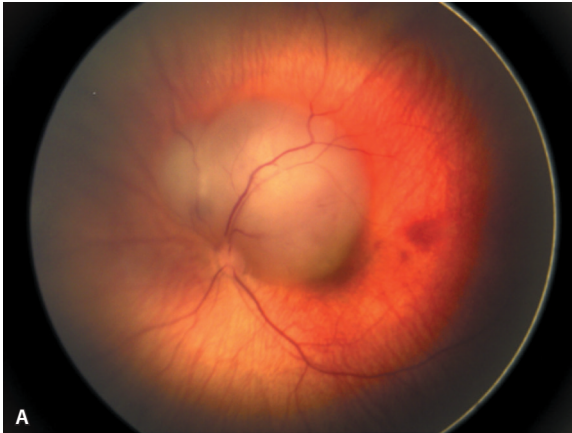
Средняя толщина опухоли составила $2,74 \pm 1,81$ мм (от 1 до 6,4 мм), средний максимальный поперечный размер – $6,27 \pm 3,7$ мм.

Для проведения брахитерапии применяли отечественные офтальмологические аппликаторы (ОА) с изотопами $^{90}\text{Sr} + ^{90}\text{Y}$ и $^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Rh}$. Расчет поглощенной дозы излучения проводили на «верхушку» опухоли (самую отдаленную точку от поверхности ОА) с учетом толщины склеры и непосредственно на склере. Средняя доза на «верхушке» опухоли при использовании стронциевых ОА составила 142,1 (120–170) Гр, рутениевых – 107,4 (69–168) Гр, на склере – 751,3 (максимальная 1150) и 504,4 (максимальная 841) Гр соответственно. ОА с изотопом $^{90}\text{Sr} + ^{90}\text{Y}$ применяли в 44 случаях, с изотопом $^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Rh}$ – в 93, что зависело от исходной толщины опухоли перед облучением. У 13 детей брахитерапию на одном глазу проводили дважды в связи с продолженным ростом ($n=7$) опухоли или из-за появления нового узла со средним интервалом 11,4 месяца (от 1,5 месяцев до 2 лет). Трем пациентам для облучения 2–3 узлов ретинобластомы на одном глазу последовательно подшивали стронциевый и рутениевый ОА. Одной девочке брахитерапию проводили на обоих глазах с интервалом 2 месяца. Всего 104 детям было проведено 137 процедур подшивания ОА.

Методика операции по фиксации ОА не отличалась от ранее описанной [6]. Всем детям непосредственно после подшивания ОА проводили ультразвуковой контроль его положения. В случае отстояния рабочей поверхности ОА от склеры увеличивали экспозицию облучения для достижения предписанной поглощенной дозы на «верхушке» опухоли.

Медиана наблюдения за пролеченными детьми составила 51 месяц (от 22 до 84 месяцев).

После проведения брахитерапии все дети осматривались под наркозом каждые 3–4 месяца



Юкстапапиллярная ретинобластома у ребенка 13 месяцев.
А – до брахитерапии; **Б** – тот же ребенок через 3 месяца после брахитерапии: полная резорбция опухоли, формируется хориоретинальный рубец

с обязательным осмотром глазного дна и ультразвуковым исследованием. Оценивали формирование хориоретинального рубца в зоне облучения, размеры остаточного новообразования, наличие осложнений.

Результаты и обсуждение

Анализ динамики регрессии ретинобластомы после брахитерапии показал, что у подавляющего большинства пациентов полная резорбция опухоли произошла в первые 6 месяцев после облучения (рисунок): через 3 месяца у 60,6% ($n=63$), через 6 месяцев – еще у 24% ($n=25$). Необходимо отметить, что быстрая резорбция ретинобластомы после облучения в 2/3 случаев завершилась формированием кальцината на месте опухоли. Спустя 9–12 месяцев после брахитерапии полная резорбция ретинобластомы наблюдалась еще у 8,7% ($n=9$). Таким образом, в течение первого года после облучения полная резорбция

ретинобластомы произошла у 93,3% ($n=97$). Важно отметить: в постлучевом периоде все дети продолжали получать полихимиотерапию по одной из общепринятых схем и, очевидно, наблюдался синергизм действия облучения и химиопрепаратов на опухоль, что и повышало скорость ее резорбции.

Продолженный рост или рецидив опухоли выявлен у 7 пациентов, что составило 6,7%. У 1 ребенка признаки продолженного роста появились через 3 месяца после облучения, а через 6 месяцев, несмотря на проведение дополнительного лечения (криодеструкция, полихимиотерапия), выявлено прорастание опухоли в орбиту и глаз удален. Второй случай прорастания ретинобластомы в орбиту отмечен через 12 месяцев после брахитерапии. Пораженный глаз также был удален. Соответственно, причиной двух энуклеаций стало прорастание опухоли в орбиту (1,9%), когда, по-видимому, имели место изначально радиорезистентные опухоли. Остальные глаза сохранены. Полная резорбция опухоли в течение первого года после брахитерапии, за исключением случаев продолженного роста, рецидива и прорастания ретинобластомы в орбиту, достигнута у 91,4% пациентов. В литературе используется неопределенный термин «локальный контроль» над опухолью, под которым может подразумеваться и полная резорбция, и стабилизация, и частичная резорбция новообразования [2, 7], что затрудняет сравнение результатов, полученных разными авторами. Мы считаем более целесообразным применять конкретное понятие – полная резорбция опухоли, когда новообразование не определяется ни клинически, ни с помощью инструментальных методов исследования. По данным литературы, эффективность брахитерапии ретинобластомы составляет от 34 до 100%. Столь значительный разброс показателя объясняется не только неопределенностью терминологии, но и различиями как в суммарных дозах излучения на «верхушку» опухоли, так и в исходных размерах облученных новообразований [3, 4, 7–9].

Все дети живы, случаев отдаленного метастазирования не было.

Ранние осложнения после брахитерапии (в первые 3 месяца) отмечены у 3 детей: гемофтальм – 1, отслойка сетчатки – 1, гемофтальм в сочетании с отслойкой сетчатки – 1. Во всех 3 случаях доза излучения на склере превышала 1000 Гр.

Среди опубликованных работ есть данные о возможности развития таких осложнений брахитерапии, как непролиферативная и пролиферативная ретинопатия, папиллопатия, гипертония,



катаракта, некроз склеры и др. [2]. Появление подобных осложнений может быть связано в первую очередь с применением высоких поверхностных доз облучения, а также с использованием офтальмоаппликаторов с изотопом ^{125}I , испускающим низкоэнергетическое гамма-излучение. Кроме того, развитие ретинопатии может быть обусловлено не только воздействием ионизирующего излучения, но и нежелательным действием предшествующей полихимиотерапии. Папиллопатия может появиться в разные сроки после облучения опухолей юкста- и парапапиллярной локализации, особенно при использовании офтальмоаппликатора с вырезом для зрительного нерва. Для профилактики лучевой нейроретинопатии и папиллопатии всем детям непосредственно после фиксации ОА и наложения шва на конъюнктиву ретробульбарно вводили раствор глюкокортикоида.

Зрительные функции в облученном глазу удалось сохранить у 85 детей, что составило 81,7%, причем высокая острота зрения (0,9–1,0) пораженного глаза отмечена в 21 (24%) случае. Острота

зрения в диапазоне 0,1–0,8 сохранилась еще у 21 (24%) ребенка.

Заключение

Используемый в литературе термин «локальный контроль опухоли» не дает точного представления о ее состоянии (полная резорбция, частичная резорбция) и затрудняет сравнение и оценку результатов лечения, полученных в различных учреждениях. Проведенные нами исследования показали, что брахитерапию можно отнести к высокоэффективным методам локального разрушения ретинобластомы, позволяющим в абсолютном большинстве случаев (93,3%) получить полную резорбцию облученной опухоли и почти у половины пациентов (48%) сохранить высокую остроту зрения. Основным фактором риска развития постлучевых осложнений выступает поглощенная доза облучения на склере, превышающая 1000 Гр, которая напрямую зависит от толщины новообразования. Учитывая это, целесообразно добиваться максимального уменьшения опухолевых узлов с помощью полихимиотерапии в долучевом периоде. ☺

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания на научно-исследовательские работы за счет бюджетных средств.

Литература

1. Саакян С.В. Ретинобластома (клиника, диагностика, лечение). М.: Медицина; 2005. 200 с.
2. American Brachytherapy Society – Ophthalmic Oncology Task Force. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy*. 2014;13(1):1–14. doi: 10.1016/j.brachy.2013.11.008.
3. Lommatzsch P. Employment of beta-rays with ^{106}Ru – ^{106}Rh applicators in the therapy of retinoblastoma. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1970;156(5):662–9.
4. Shields CL, Shields JA, De Potter P, Minelli S, Hernandez C, Brady LW, Cater JR. Plaque radiotherapy in the management of retinoblastoma. Use as a primary and secondary treatment. *Ophthalmology*. 1993;100(2):216–24. doi: 10.1016/S0161-6420(93)31667-2.
5. Chawla B, Singh R. Recent advances and challenges in the management of retinoblastoma. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65(2):133–9. doi: 10.4103/ijoo.IJO_883_16.
6. Зарубей ГД, Вальский ВВ. Брахитерапия. В: Бровкина АФ, ред. Офтальмоонкология. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2002. с. 124–34.
7. Яровой АА, Булгакова ЕС, Кривовяз ОС, Ушакова ТЛ, Поляков ВГ. Эффективность брахитерапии при ретинобластоме. *Офтальмохирургия*. 2016;(1):52–8. doi: http://dx.doi.org/10.25276/0235-4160-2016-1-52-58.
8. Merchant TE, Gould CJ, Wilson MW, Hilton NE, Rodriguez-Galindo C, Haik BG. Episcleral plaque brachytherapy for retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;43(2):134–9. doi: 10.1002/pbc.20094.
9. Schueler AO, Flühs D, Anastassiou G, Jurklics C, Sauerwein W, Bornfeld N. Beta-ray brachytherapy of retinoblastoma: feasibility of a new small-sized ruthenium-106 plaque. *Ophthalmic Res*. 2006;38(1):8–12. doi: 10.1159/000088259.
1. Saakyan SV. Retinoblastoma (clinical features, diagnosis, treatment). Moscow: Meditsina; 2005. 200 p. Russian.
2. American Brachytherapy Society – Ophthalmic Oncology Task Force. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy*. 2014;13(1):1–14. doi: 10.1016/j.brachy.2013.11.008.
3. Lommatzsch P. Employment of beta-rays with ^{106}Ru – ^{106}Rh applicators in the therapy of retinoblastoma. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1970;156(5):662–9.
4. Shields CL, Shields JA, De Potter P, Minelli S, Hernandez C, Brady LW, Cater JR. Plaque radiotherapy in the management of retinoblastoma. Use as a primary and secondary treatment. *Ophthalmology*. 1993;100(2):216–24. doi: 10.1016/S0161-6420(93)31667-2.
5. Chawla B, Singh R. Recent advances and challenges in the management of retinoblastoma. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65(2):133–9. doi: 10.4103/ijoo.IJO_883_16.
6. Zarubey GD, Valskiy VV. Brachytherapy. In: Brovkina AF, editor. *Ophthalmooncology. A guide for doctors*. Moscow: Meditsina; 2002. p. 124–34. Russian.
7. Yarovoy AA, Bulgakova ES, Krivovoy OS, Ushakova TL, Polyakov VG. The efficiency of plaque radiotherapy in the management of retinoblastoma. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2016;(1):52–8. Russian. doi: 10.25276/0235-4160-2016-1-52-58.
8. Merchant TE, Gould CJ, Wilson MW, Hilton NE, Rodriguez-Galindo C, Haik BG. Episcleral plaque brachytherapy for retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;43(2):134–9. doi: 10.1002/pbc.20094.
9. Schueler AO, Flühs D, Anastassiou G, Jurklics C, Sauerwein W, Bornfeld N. Beta-ray brachytherapy of retinoblastoma: feasibility of a new small-sized ruthenium-106 plaque. *Ophthalmic Res*. 2006;38(1):8–12. doi: 10.1159/000088259.



Effectiveness of brachytherapy in the combination treatment of retinoblastoma

S.V. Saakyan¹ • V.V. Valskiy¹

Background: Retinoblastoma is a malignant tumor of the eye retina that occurs mostly in children. In the absence of treatment, the disease leads not only to vision loss, but also to death of the child. At present, combined organ-preserving methods of treatment are preferred. These include polychemotherapy and a local intervention on the tumor, the "golden standard" of which being brachytherapy. **Aim:** To study the effectiveness of brachytherapy against the background polychemotherapy. **Materials and methods:** We analyzed retrospectively medical files of 104 children with retinoblastoma aged from 5 months to 5 years (mean age 21 months), who underwent brachytherapy as a local component of management from 2010 to 2015 in the Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases. Multifocal lesions were identified in 43 cases and bilateral tumors in 87 children. In 33 cases, the worst eye was removed. Endophytic and mixed forms of tumors growth were most prevalent. Before the brachytherapy, all children received polychemotherapy (2 to 3 courses). The average tumor thickness was 2.74 mm (from 1 to 6.4 mm); its mean maximal transverse dimension was 6.27 mm. Indigenous ophthalmic applicators with isotopes ⁹⁰Sr + ⁹⁰Y and ¹⁰⁶Ru + ¹⁰⁶Rh were used. The average dose on the tumor apex with the strontium applicator was 142.1 (120–170) Gy, with ruthenic one, 107.4 (69–168) Gy; the scleral doses were 751.3 и 504.4 Gy, respectively. The median follow-up was 51 months. The patients were assessed every 3 to 4 months with ophthalmoscopy and ultrasound examination. The following effectiveness criteria were used: complete resorption, the tumor cannot be identified; partial resorption, a decrease in the initial tumor size by at least 50%;

no effect, a decrease in the initial tumor size by less than 50% or an increase in the size of the tumor. **Results:** Complete resorption of the tumor occurred in 60.6% (n = 63) of the patients at 3 months and in additional 24% (n = 25) at 6 months. During the first year after the radiation, complete resorption of retinoblastoma was achieved 93.3% (n = 97) of the children. All children are alive, no distant metastases have been found. Early complications after brachytherapy were noted in 3 children: hemophthalmia, in 1, retinal detachment, in 1, hemophthalmia with retinal detachment, in 1, when the radiation dose on the sclera exceeded 1000 Gy. Continued tumor growth or relapses were detected in 7 (6.7%) patients. The reason to enucleate two eyes was the tumor invasion into the orbit (1.9%). Visual functions are preserved in 85 (81.7%) children, with a high visual acuity (0.9–1.0) in 21 children, and 0.1–0.8 in 21 children, as well. **Conclusion:** Brachytherapy is a highly effective method of local destruction of retinoblastoma, which, in the vast majority of cases, allows for complete resorption of the irradiated tumor and for maintenance of high visual acuity in almost half of patients.

Key words: retinoblastoma, brachytherapy, vision, complications, children

For citation: Saakyan SV, Valskiy VV. Effectiveness of brachytherapy in the combination treatment of retinoblastoma. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(2):132–6. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-132-136.

Received 11 April 2018; accepted 17 May 2018

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding

The study was performed as a part of the state task for research supported from the budget.

Svetlana V. Saakyan – MD, PhD, Professor, Head of Department of Ophthalmic Oncology and Radiology¹

Vladimir V. Valskiy – MD, PhD, Chief Research Fellow, Department of Ophthalmic Oncology and Radiology¹

✉ 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya ul., Moscow, 105062, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 958 50 25. E-mail: wwalskiy@mail.ru

¹ Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases; 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya ul., Moscow, 105062, Russian Federation