
Характер регресу ретинобластоми після первинної поєднаної (інтравітреальної та системної) поліхіміотерапії

Боброва Н.Ф., Сорочинська Т.А., Шилик А.В.

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України» (Одеса, Україна)

Вступ. Мета органозберігаючої терапії ретинобластоми (РБ) – повний регрес всіх вогнищ пухлини в результаті лікування. В літературі описані 5 типів регресу РБ, які вперше почали реєструвати після проведення зовнішньої променевої терапії [Abramson et al. 1981., Singh et al. 1993], а пізніше – після хеморедуктації (ХР) без та з фокальною терапією [Shields et al., 2009]: нульовий (“0”) – пухлина повністю зникає, не залишаючи наслідків; I тип – пухлина повністю кальцинується і має вигляд, схожий на «козячий сир»; II тип – формування напівпрозорої сірого кольору тканини по типу «риб’ячого м’яса» (fish flesh); III тип – часткова кальцинація (поєднання I та II типів); IV тип – формування атрофічного хоріоретинального рубця.

В 2010 році Н.Ф. Бобровою та Т.А. Сорочинською був розроблений новий метод органозберігаючого лікування РБ – первинна поєднана поліхіміотерапія (ППХТ): одномоментна локальна інтравітреальна хіміотерапія (ІВХ) цитостатиком мелфалан з системною внутрішньовенною ПХТ – хеморедуктацією групою цитостатиків: карбоплатином, етапозидом та вінкрістином (CEV-протокол, за методикою Shields et al., 1996). Характер регресу РБ після нового органозберігаючого методу ще невивчений.

Мета роботи. Вивчити типи регресу різних стадій РБ після первинної поєднаної поліхіміотерапії (ППХТ).

Матеріал та методи. У відділі офтальмопатології дитячого віку було проліковано 89 дітей (119 очей) віком від 1,5 до 77 місяців (середній вік $14,2 \pm 9,24$ міс.) з РБ різної стадії: найбільш часто 67,2% (80 очей з 119) спостерігалася Т3 стадія РБ (за класифікацією ВООЗ 1969 р.), у 28 (23,6%) діагностувалася Т2 стадія, Т1 стадія спостерігалась рідко 11 очей (9,2%) і найчастіше була діагностована при обстеженні під наркозом на парному «здоровому» оці з розповсюдженою Т3 стадією контрлатерального ока. 37 дітей (37 очей) були з односторонньою РБ, 52 дитини (82 ока) – з

двосторонньою (17 очей були єдині після енуклеації парного ока з далекозайденою РБ, на 5 очах з Т1 стадією проводилась первинна лазерна терапія – лазерна коагуляція або транспупілярна термотерапія ТТТ). Враховуючи наявність мультифокального росту, кількість вогнищ РБ перевищувала кількість очей та складала 124.

Всім дітям було проведена ППХТ за розробленою методикою [Боброва Н.Ф., Сорочинська Т.А., 2010]. Результати лікування оцінювались після першого та останнього курсів ППХТ.

Результати. Через 3 тижні після I курсу ППХТ на 106 очах (89,1%) відзначені початкові регресивні зміни, які характеризувались зменшенням проміненції, розмірів та зміною структури пухлини з її розфрагментуванням, характер та ступінь яких залежали від первинних розмірів вогнищ РБ. На 13 очах (10,9%) з великими вогнищами пухлини та високим вторинним відшаруванням сітківки, з екзофітним, а також мультифокальним ростом регресивні зміни не спостерігались, але відзначалась стабілізація зростання пухлини, що спонукало до продовження їх лікування.

При невеликих пухлинах початкової Т1 стадії після I курсу ППХТ найчастіше – в 7 з 13 очей, мало місце формування II типу регресу. У 5 випадках спостерігався III тип регресу – поява кальцинатів в структурі пухлини сірого кольору. Тільки 1 вогнище з 13 досягло повної кальцинації, що свідчить про повний його регрес I типу. В жодному випадку не було відзначено 0 та IV типи регресу. Після закінчення курсів ППХТ на 12 очах, які продовжили лікування, визначені наступні типи регресу: «0» – 1 вогнище, I – 2, II – 3, III – 4, IV – 2. Таким чином, на 6 з 13 первинних РБ Т1 стадії (46,2%) був досягнутий повний регрес (0, I, IV типи) після закінчення ППХТ, а найбільш характерними був проміжний II та III типи регресу, як після першого так і після останнього курсів, з пріоритетом III типу, що потребувало проведення додаткової консолідуючої терапії.

При РБ Т2 стадії після I курсу ППХТ найчастіше – майже в половині вогнищ (в 15 з 34 – 44,1%) спостерігалось формування III типу регресу, на 10 (29,4%) вогнищах – II типу, у 6 випадках (17,6%) – I типу. Слід звернути увагу на 3 випадки (8,9%) 0 типу регресу, коли відзначалось повне безслідне розсмоктування «свіжих» ендоефітних вогнищ при мультифокальному рості РБ. Про-

ведення наступних курсів ППХТ призвело до повної кальцинації більшості вогнищ (10 із 29 – 34,5%) з розвитком I типу регресу, розсмоктування ("0" тип) та повного рубцювання (IV тип) по 3 (10,3%) вогнища. Проміжні типи регресу (II та III) зберігалися на 5 (14,7%) та 8 (27,6%) вогнищах відповідно, що потребувало проведення консолідувальної терапії. Таким чином, наприкінці ППХТ РБ II ст. з 34 первинних вогнищ 21 досягло повного регресу (61,5%), решта при II та III типах регресу потребували проведення консолідувальної терапії.

Для великих пухлин T3 стадії після первинної ППХТ найбільш характерним був розвиток регресу III типу (54 вогнища з 77 – 70,1%), рідше спостерігався II тип (18 вогнищ – 23,4%), I та 0 типи зустрічалися вкрай рідко – 4 та 1 вогнище відповідно. IV тип регресу був відсутній. При закінченні ППХТ частіше всього також спостерігався III тип регресу - 29 вогнищ (35,3%), I остаточний тип – 23 вогнища (28,0%), II тип - 18 вогнищ (21,9%). З'явився IV тип регресу (10 вогнищ – 12,2 %) та 2 дрібних вогнища (2,4%) повністю розсмоктались (0 тип). Привертає увагу збільшення числа вогнищ РБ до 82 в ході лікування у порівнянні з початковим числом – 77, що обумовлено розпадом великих пухлин на менші, а також появою нових вогнищ в процесі лікування. Таким чином, для регресу великих вогнищ РБ T3 стадії найбільш характерна їх повна - I тип або часткова кальцинація – III тип. Повний регрес досягнутий на 40 з загальною 87 вогнищ – 46,0%, решта вогнищ потребувала консолідувальної терапії.

В результаті первинної ППХТ нами на 119 очах у 89 дітей (124 вогнища РБ) виявлено формування різних типів регресу. Після I курсу ППХТ для малих пухлин стадії T1 характерним було формування II типу регресу, тоді як для стадій T2 та T3 найбільш поширеним (60%) був III – проміжний тип регресу, що імовірно може свідчити про мозаїчний характер пухлини з наявністю менш диференційованих і відповідно більш злоякісних типів клітин, які скоріше реагували на ППХТ шляхом кальцифікації, оточених більш диференційованими та відповідно менш злоякісними, які реагували слабкіше. Після закінчення курсу ППХТ для всіх стадій РБ була характерною кальцинація вогнищ РБ: повна (29%), що свідчило про остаточний I тип регресу, а також часткова – III тип

(33%), достатньо часто (21 %) також залишався II неповний тип регресу, рідше за все спостерігались "0" та IV типи регресу (4,9% та 12,1% відповідно). При II та III типах регресу лікування продовжували додаванням консолідуючої терапії.

Заклучення. Встановлено, що відмінними рисами регресу після первинної ППХТ РБ були: розфрагментація великих пухлин (59,3%) з появою ретинальних та, рідше, вітреальних клонів і некротичних вогнищ, які розсмоктувались або кальцинувались в процесі лікування; наявність різних типів регресу в одному оці при мультифокальному рості; трансформація одних типів регресу в інші в процесі лікування – частіше за все II типу в III, а III – в I.

Regression retinoblastoma types after primary combined (intravitreal and systemic) polychemotherapy

Bobrova NF, Sorochynska TA, Shylyk AV

Sl «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Odesa, Ukraine)

The new combined method of retinoblastoma (Rb) salvage eye therapy - primary combined polychemotherapy (PCPC): melphalan intravitreal chemotherapy (IVitC) with systemic intravenous chemoreduction (CEV-protocol) was developed by Bobrova, Sorochynska (2010), but RB regression types after this treatment are still unknown.

Material and methods. 89 children (119 eyes) aged 1.5 – 77 (ave 14,2±9,24) mo/o with Rb different stages (mostly T3 – 67.2%, T2 – 23.6 %, T1 -9.2%) were treated by new method - primary combined polychemotherapy (PCPC) at the Filatov Institute Pediatric Ophthalmology Department. The number of Rb foci in all eyes consists 124. Regress types were evaluated after the first and last courses of PCPC.

Results. Initial Rb regressive changes were noted in 106 eyes (89%): decrease of tumors sizes with their defragmentation. After the first PCPC course the type II regression was typical for small T1 stage tumors, while for stages T2 and T3 the most common (60%) was III regression type, that probably indicates the mosaic tumor nature with the presence of less differentiated and, respectively, more malignant cell types, which responded to primary combined polychemotherapy by calcification, surrounded by more differentiated and, less malignant cells. At the end of the PCPC courses all Rb stages were characterized by the calcification: complete – type I (29%) final regression, or incomplete – type III (33%), type II was observed in 21% foci; «0» and types - less often ((4,9% & 12,1% respectively).

Conclusion. The features of Rb regression after primary combined polychemotherapy were: large tumors fragmentation -59.3% with the appearance of retinal and, less often, vitreal clones and necrotic foci, which were resorbed or calcified during treatment; the various regression types of different foci in the eye with multifocal growth; one regression type transformation into another after treatment - most often type II into III, and III into I.