

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
"НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
"МЕЖОТРАСЛЕВОЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС
"МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА" ИМЕНИ АКАДЕМИКА С.Н. ФЕДОРОВА"
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТИТУТ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

на правах рукописи

Котова Елена Сергеевна

**ОПТИМИЗИРОВАННАЯ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩАЯ ТЕХНОЛОГИЯ
БРАХИТЕРАПИИ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ РЕТИНОБЛАСТОМЫ**

Научный доклад

по направлению подготовки 31.06.01 Клиническая медицина

по специальностям 3.1.5. Офтальмология

3.1.6 – Онкология, лучевая терапия

Научные руководители:

д.м.н. Яровой Андрей Александрович

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор

Голанов Андрей Владимирович

Рецензенты:

к.м.н. Булгакова Е.С.

к.м.н. Ветлова Е.Р.

Москва 2022

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Ретинобластома (РБ) – это злокачественная внутриглазная опухоль нейроэктодермального происхождения, являющаяся одним из наиболее тяжелых заболеваний глаз у детей младшего возраста. Удельный вес РБ среди всех педиатрических злокачественных новообразований у детей составляет около 3% и 90–95% от всех злокачественных опухолей глаза (Мень Т.Х., 2014; Rao R., 2017; Катаргина Л.А., 2018).

Первое описание РБ датируется 1809 годом и принадлежит J. Wardrop, который впервые применил энуклеацию в качестве метода лечения (Fabian I.D., 2018). Важнейший этап в органосохраняющем лечении наступил в 1950-х годах и был связан с внедрением в клиническую практику дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). Данный метод лечения впервые позволил добиться сохранения глаза при достижении полной регрессии опухоли. ДЛТ являлась основным методом органосохраняющего лечения РБ на протяжении практически полувека, тогда как энуклеация применялась только в далеко зашедших случаях и при развитии вторичных изменений глазного яблока (субатрофия, тотальная отслойка сетчатки) (Горовцова О.В., 2018; Ancona-Lezama D., 2020).

Однако после многолетнего опыта применения ДЛТ было признано, что лучевое воздействие значительно увеличивает риск развития вторичных радиоиндуцированных опухолей в зоне облучения, а также постлучевой деформации орбиты (Kim J-Y., 2015). С появлением системной химиотерапии (СХТ) в 1990-х годах и ее внедрением в клиническую практику ДЛТ перестала применяться как основной метод лечения РБ. Несмотря на большие успехи СХТ, в ряде случаев она сопровождается развитием нежелательных системных побочных эффектов, таких как панцитопения, ото- и нефротоксичность и др., и не позволяет добиться полной регрессии опухоли на более поздних стадиях заболевания (Shields C.L., 2012; Kaliki S., 2015).

Новой вехой в истории лечения РБ стало появление локальной химиотерапии (ХТ) - селективной интратеральной химиотерапии (СИАХТ), позволяющей доставить химиопрепарат непосредственно в глазную артерию, минуя другие органы и системы, а также интравитреальной химиотерапии (ИВХТ), позволяющей воздействовать на витреальные опухолевые отсеки (Shields C.L., 2014; Suzuki S., 2015). Данные методики в сочетании с локальными офтальмологическими методами — брахитерапией (БТ), криодеструкцией (КД) и лазерной термотерапией (ТТТ) позволили увеличить выживаемость пациентов с РБ в развитых странах за последние 50 лет почти до 100% (Fabian I.D., 2020).

В настоящее время одно из ключевых мест в схеме комбинированного органосохраняющего лечения РБ занимает БТ – метод контактного облучения опухоли радиоактивными пластинками (Simpson E.R., 2014; Яровой А.А., 2015; Саакян С.В., Вальский В.В., 2018).

Идея контактного облучения опухоли была впервые предложена Moore P. и Stallard H. в 1929 году. Lommatzsch P. впервые применил офтальмоаппликатор (ОА) с рутением (Ru-106) для проведения БТ у детей с РБ, в свою очередь Sealy R. впервые использовал изотоп йода (I-125) для лечения интраокулярных опухолей (Яровой А.А., 2016; Echegaray J.J., 2020). ОА с данными изотопами получили наиболее широкое распространение ввиду их эффективности и радиационной безопасности (Chawla B., Singh R., 2017).

По данным литературы, в настоящее время изотопы I-125 и Pd-103 используются в офтальмоонкологических центрах США и Канады, I-125 и Ru-106 – в странах Европы, исключительно Ru-106 – в Японии, Ru-106 и Sr-90 – на территории России (Simpson E.R., 2014). При этом, по результатам публикуемых исследований и практической деятельности этих центров, существует значительный разброс данных, касающихся эффективности метода, оптимальных параметров доз облучения. Так, рекомендуемые апикальные дозы для рутениевых ОА находятся в диапазоне от 40-100 Гр, при этом эффективность лечения по данным литературы составляет от 33,7% до

100% (Murakami N., 2012; Яровой А.А., 2016; Саакян С.В., Вальский В.В., 2018). Рекомендуемые апикальные дозы для стронциевых ОА варьируют в диапазоне от 115-130 Гр до 180-200 Гр, при этом отдельно эффективность данного изотопа в представленных исследованиях не оценивалась (Яровой А.А., 2015; Саакян С.В., 2019). Столь разрозненные сведения о дозах, малочисленность публикаций, посвященных Ru-106, и отсутствие публикаций по БТ со Sr-90 не позволяют адекватно оценить эффективность данного метода, в результате чего возникает необходимость определения оптимальных параметров облучения для рутениевых и стронциевых ОА.

Операция подшивания ОА в целом является отработанной и общепринятой во всем мире (Simpson E.R., 2014; Саакян С.В., 2019). Тем не менее, существуют технические сложности в точной локализации ОА, особенно при малых размерах опухолевого очага и расположении в заднем полюсе глаза, в маркировке границ опухоли ввиду отсутствия пигментации и, как следствие, ограничении использования трансиллюминации, необходимости склерокомпрессии в случае периферического расположения опухоли. Вышеперечисленные факторы могут приводить к некорректному положению ОА и, как следствие, неполной регрессии опухоли, в результате чего возникает необходимость в повторной БТ либо использовании других методов локального лечения – ТТТ и КД, что, в свою очередь, требует усовершенствования хирургической техники и инструментального обеспечения.

Кроме того, важную проблему представляет мультифокальная форма РБ как вариант наиболее тяжелого течения заболевания. Данная форма характеризуется наследственным характером поражения, высоким риском рецидивирования, поражением нескольких квадрантов глазного дна, возможностью метакронного поражения парного глаза, частота встречаемости среди пациентов с бинокулярной РБ составляет 67-70% (Яровой А.А., 2016). При этом совершенно не изучен вопрос безопасности повторного применения

БТ, облучения с нескольких полей, не разработаны подходы для лечения данной категории пациентов.

В настоящее время БТ, как правило, используется в качестве вторичного метода лечения – после предшествующей ХТ с целью консолидации опухоли (Яровой А.А., 2015; Горовцова О.В., 2018). Несмотря на многолетнюю историю использования данного метода, особенности проведения БТ на фоне СИАХТ как наиболее современного метода химиотерапевтического лечения РБ не описаны. Вопросы оптимальных сроков проведения БТ после СИАХТ, влияния БТ, проводимой на фоне локальной ХТ, на развитие радиоиндуцированных осложнений остаются открытыми. В литературе о них имеются единичные сведения (Francis J.H., 2013), в связи с чем они требуют дополнительного изучения.

В ряде случаев БТ сопровождается лучевыми осложнениями, которые значительно снижают эффективность проведенного лечения. По мнению разных авторов, ведущую роль в развитии постлучевых осложнений могут играть те или иные факторы: ДЛТ, повторная БТ (Murakami N., 2012), склеральная доза облучения более 1200 Гр (Murakami N., 2012; Саакян С.В., Вальский В.В., 2018), локализация опухоли в центральных отделах глазного дна, вблизи диска зрительного нерва (Яровой А.А., 2016), предшествующая локальная ХТ (Francis J.H., 2013). Отсутствие достоверных факторов риска развития постлучевых осложнений и малочисленность данных требуют дополнительного изучения данного вопроса.

Таким образом, представляется актуальным тщательное изучение в различных аспектах и совершенствование метода БТ РБ.

Цель исследования

Повысить эффективность органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы методом брахитерапии.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие **задачи:**

1. На основании ретроспективного исследования определить эффективность брахитерапии у пациентов с ретинобластомой, пролеченных по стандартной технологии.
2. На основании полученных клинических данных ретроспективного исследования разработать хирургический этап оптимизированной органосохраняющей технологии брахитерапии интраокулярной ретинобластомы.
3. Разработать варианты проведения брахитерапии с рутениевыми и стронциевыми ОА по оптимизированной технологии, в том числе для лечения пациентов с мультифокальной формой ретинобластомы.
4. На основании клинико-функциональных исследований провести анализ результатов брахитерапии по оптимизированной технологии в системе современного лечения интраокулярной ретинобластомы и рассчитать оптимальные параметры облучения с рутениевыми и стронциевыми ОА.
5. На основании анализа клинико-статистических данных провести сравнительную оценку эффективности брахитерапии интраокулярной ретинобластомы по стандартной и оптимизированной технологии.

Научная новизна

1. Впервые оптимизирована органосохраняющая технология БТ, в том числе разработан хирургический инструментарий для сокращения времени оперативного вмешательства, предложена новая модель ОА для конформного облучения опухолей периферической локализации и коллимирующее устройство для формирования дозного поля заданной формы и размера.
2. Впервые предложены варианты проведения БТ, в том числе для лечения пациентов с мультифокальной формой РБ, показана возможность и безопасность облучения с нескольких полей, одновременного использования нескольких ОА.
3. Впервые определены эффективные и безопасные дозы для БТ с рутениевыми и стронциевыми ОА.

4. Впервые обоснованы оптимальные сроки для проведения БТ после СИАХТ.
5. Впервые определены факторы риска развития интраокулярных осложнений при БТ РБ с Ru-106, среди которых статистически достоверно значимыми стали высота и протяженность опухолевого очага, его локализация, склеральная доза облучения и размер используемого ОА.
6. Впервые проведен сравнительный анализ результатов БТ с рутениевыми и стронциевыми ОА, на основании которого сделан вывод о высокой эффективности обоих изотопов при статистически достоверно меньшем числе осложнений при проведении БТ со Sr-90.
7. Впервые проведен сравнительный анализ результатов многопольной и однопольной БТ, в результате которого показаны высокие показатели локального контроля и органосохраняющей эффективности многопольной БТ при закономерно большем числе постлучевых осложнений в сравнении с однопольной БТ.

Практическая значимость

1. Оптимизирована органосохраняющая технология БТ интраокулярной РБ и разработан инструментарий, позволяющий с высокой точностью локализовать ОА при отсутствии возможности определить тень на поверхности склеры ввиду наличия беспигментного новообразования, что достоверно позволяет снизить риск некорректного положения ОА и, следовательно, повысить эффективность проводимого лечения.
2. Предложены варианты проведения БТ, в том числе для лечения пациентов с мультифокальной формой РБ, показавшие достоверно высокую эффективность.
3. Определены эффективные и безопасные дозы для БТ с изотопами Ru-106 и Sr-90, установлен оптимальный срок для проведения БТ после СИАХТ.
4. Определены ведущие факторы риска развития радиоиндуцированных осложнений, что позволяет минимизировать их число при последующем применении метода БТ.

5. Доказано преимущество стронциевых ОА перед рутениевыми, заключающееся в развитии меньшего числа интраокулярных осложнений при одинаково высоких показателях эффективности.
6. Показаны высокий уровень локального контроля и органосохраняющей эффективности многопольной БТ в лечении мультифокальной формы РБ в сравнении с однопольной БТ при закономерно большем числе постлучевых осложнений.

Положения, выносимые на защиту

1. Оптимизированная органосохраняющая технология брахитерапии интраокулярной ретинобластомы, включающая способ точного позиционирования офтальмоапликатора, разработанный хирургический инструментарий для сокращения времени оперативного вмешательства, рассчитанные оптимальные параметры облучения, позволяет улучшить локальный контроль над опухолью, сократить сроки регрессии опухоли, снизить число радиоиндуцированных осложнений и повысить количество сохраненных глаз.
2. Разработанные варианты многопольной брахитерапии с рутениевыми и стронциевыми ОА для лечения пациентов с мультифокальной формой ретинобластомы позволяют достичь сопоставимого уровня локального контроля над опухолью и органосохраняющей эффективности проводимого лечения в сравнении с однопольной брахитерапией.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 13 статей – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационного исследования, получено 3 патента РФ на изобретение и 1 патент РФ на полезную модель.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике материала и методов исследования, четырех глав собственных исследований,

заклучения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы. Работа иллюстрирована 57 рисунками, содержит 22 таблицы. Указатель литературы включает 162 источника, из них 42 – отечественных и 120 – зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России на базе отделения офтальмоонкологии и радиологии. В исследование включено 146 глаз 136 пациентов с РБ. Работа носила ретроспективно-проспективный характер. Родители пациентов были проинформированы об установленном диагнозе, об особенностях используемого метода лечения, его достоинствах и недостатках, а также о возможных осложнениях. От всех родителей пациентов было получено письменное информированное согласие на обработку персональных данных, диагностическое обследование и лечение.

Из 136 пациентов с РБ мальчиков было 72 (53%), девочек – 64 (47%). Медиана возраста пациентов на момент лечения составила 26 месяцев (от 4 до 109 мес.).

Распределение по стадиям и группам согласно классификации TNM и ABC-классификации РБ было следующим: T1a стадия, группа А – 24 глаза; T1b, группа В – 55; T2a, группа С – 28; T2b, группа D – 39.

На первом этапе лечения до проведения БТ 85% пациентов (n=116) получали комбинированную СХТ (в объеме от 4 до 12 курсов) и локальную ХТ – СИАХТ (в объеме от 1 до 7 курсов) и ИВХТ (в объеме от 1 до 9 курсов), 8% пациентов (n=11) получали исключительно локальную ХТ и лишь в 7% случаев (n=9) БТ использовалась в качестве самостоятельного метода лечения. ДЛТ предшествовала проведению БТ в 5% случаев (n=7).

Всего методом БТ было пролечено 206 опухолевых очагов. Высота опухолей составляла от 0,7 до 7,5 мм, медиана $2,6 \pm 1,1$ мм; протяженность основания очагов - от 2 до 12 мм, медиана $6 \pm 2,4$ мм.

Для проведения БТ применяли ОА, содержащие изотопы Ru-106+Rh-106 и Sr-90+Y-90. С использованием рутениевых ОА пролечен 91 пациент (96 глаз), стронциевых ОА – 33 пациента (34 глаза), 12 пациентов (16 глаз) пролечено с использованием как рутениевых, так и стронциевых ОА. Медиана срока наблюдения составила 55 месяцев (от 3 до 157 мес.). Системного метастазирования и экстраокулярного распространения опухоли до лечения не выявлено ни у одного пациента.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от используемой технологии БТ:

- Контрольная группа (КГ) составила 30 пациентов (30 глаз – 30 опухолевых очагов), которым БТ проводилась по стандартной технологии;
- Основная группа (ОГ) составила 106 пациентов (116 глаз – 176 опухолевых очагов), которым БТ проводилась по оптимизированной органосохраняющей технологии.

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерных программ MedCalc 19.5.3 («MedCalc Software Ltd», Бельгия) и Microsoft Office Excel 2019 («Microsoft», США). Рассчитывали медиану – Me, стандартное отклонение – σ . Данные полученных результатов представлены в виде $Me \pm \sigma$. Учитывая распределение данных, отличное от нормального, для проверки достоверности различий между средними рангами двух выборок использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков между группами использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Для расчета оптимальных параметров облучения, определения критериев риска развития постлучевых осложнений и критериев риска продолженного роста опухоли использовали ROC-анализ, при котором анализировали площадь под кривой, оценивающей качество модели. Чем

выше площадь под ROC-кривой, тем лучше качество модели: 0,9-1,0 – отличное качество; 0,8-0,9 – очень хорошее; 0,7-0,8 – хорошее; 0,6-0,7 – среднее; 0,5-0,6 – неудовлетворительное. Для определения уровня локального контроля над опухолью, общей выживаемости пациентов, оценки сохранности глаз по группам, выявления факторов риска развития радиоиндуцированных осложнений использовали метод Каплана-Мейера, метод пропорциональной регрессии рисков Кокса. Для проведения корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически достоверными считали различия, при которых уровень значимости (p) $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оптимизация хирургической техники и инструментария

Несмотря на многолетнюю историю применения технологии БТ и отработанность операции подшивания ОА при внутриглазных опухолях, основным этапом которой является определение тени границ опухоли на склере путем трансиллюминации, существуют сложности в точной локализации ОА у пациентов с РБ. Последнее обусловлено беспигментным характером опухоли, не образующей тень на склере, что затрудняет маркировку ее границ и, как следствие, ограничивает использование трансиллюминации. Особые трудности возникают при малых размерах опухолевого очага и расположении в заднем полюсе глаза.

Для точной локализации ОА при отсутствии возможности определить тень на поверхности склеры ввиду наличия беспигментного новообразования был предложен способ определения положения ОА при БТ новообразований глазного дна (патент РФ № 2734137 от 13.10.2020г.), который осуществлялся следующим образом (рисунок 4.1): с целью детальной визуализации структур глазного дна достигали максимально возможного расширения зрачка путем трехкратного закапывания в конъюнктивальную полость препарата ирифрин (альфа-адреномиметик, фенилэфрин 2,5%) за 30-40 минут до проведения БТ. Обработку операционного поля (кожи век и окологлазничной области)

выполняли антисептиком для наружного применения (0,5% спиртовой раствор хлоргексидина биглюконата) с последующей инстилляцией 0,05% раствор пиклоксидина дигидрохлорида.

Под общей анестезией производили разрез конъюнктивы в квадранте локализации опухоли в 6 мм от лимба, слизистую оболочку отсепаровывали кзади. Для создания большей маневренности на две соседние прямые мышцы накладывали лигатуры (шелк 5-0). Далее определяли центр проекции очага на склере предварительно изогнутым по кривизне глазного яблока световодом диаметром 23G. В случае периферического расположения опухолевого очага либо плохой визуализации деталей глазного дна, например, по причине частичного гемофтальма, использовали метод обратной офтальмоскопии, и определяли центр проекции очага путем диафаноскопии либо трансиллюминации. При центральном расположении опухоли и хорошей визуализации использовали контактные скошенные линзы и возможность изменения положения оптического блока операционного микроскопа Haag-Streit Surgical под любым углом, имеющего три степени свободы. Далее торцом световода проводили склерокомпрессию в области найденного ранее центра проекции очага в течение 15 секунд до появления темной точки склерального вдавления. Затем осуществляли поворот глазного яблока за две прямые мышцы путем тракций за ранее наложенные лигатуры. Не позднее 60 секунд проводили маркировку красителем точки склерального вдавления, соответствующей центру проекции очага на склере. В качестве красителя использовали бриллиантовый зеленый либо генциановый фиолетовый. Заранее выбранный ОА фиксировали к склере в зоне маркировки двумя узловыми швами, проведенными через его кольца. После фиксации ОА к склере на конъюнктиву накладывали непрерывный обвивной шов (викрил 8-0).

Снятие ОА проводили после достижения необходимой поглощенной дозы облучения на вершине опухоли. Операция снятия ОА проводилась под общей анестезией, удалялся конъюнктивальный шов, визуализировался ОА,

удалялись фиксационные швы и снимался ОА. Завершающим этапом накладывался непрерывный обвивной шов на конъюнктиву (викрил 8-0).

Разработка вариантов проведения брахитерапии ретинобластомы

Мультифокальная форма РБ является вариантом наиболее тяжелого течения заболевания, что объясняется высоким риском рецидивирования, поражением нескольких квадрантов глазного дна нередко с двух сторон, возможностью метакронного поражения парного глаза.

В случае одновременного или последовательного появления опухолевых очагов в разных отделах глазного дна было предложено облучение с нескольких полей: с двух, трех, четырех и пяти.

Возможными вариантами облучения с 2-х полей являлись одновременная фиксация двух ОА или последовательное перемещение одного ОА в смежную или контралатеральную зону. При этом выбор подхода - одновременное или последовательное подшивание ОА, зависел от расчета оптимальной дозы облучения, наличия подходящего вида и типа ОА, что, в свою очередь, определялось размерами опухолевых очагов и локализацией.

В случае локализации нескольких крупных опухолевых очагов в одном отделе глазного дна было предложено использовать одномоментное облучение с использованием одного ОА, что позволяло минимизировать лучевую нагрузку на здоровые ткани и добиться локального контроля над опухолью в короткие сроки.

При появлении множественных рецидивных очагов малого размера, в случае неэффективности других локальных методов лечения – КД и ТТТ, было предложено одномоментное облучение с использованием одного ОА, что позволяло добиться полной регрессии опухоли в короткие сроки, минимизировать риск продолженного роста либо рецидива опухоли в зоне облучения, сократить время лечения за счет одномоментного облучения всех очагов в сравнении, например, с проведением ТТТ на каждый подобный очаг.

В случае преретинального расположения опухолевого очага стандартным подходом является применение ИВХТ. Как правило, требуется

несколько интравитреальных инъекций, что зависит от размеров опухолевого очага и его химиорезистентности. Нами было предложено использование метода БТ для лечения подобного вида очагов.

Результаты брахитерапии интраокулярной ретинобластомы по оптимизированной технологии

В результате БТ по оптимизированной органосохраняющей технологии полная регрессия опухоли была достигнута в 71% случаев (n=124), что соответствует I типу (n=18) регрессии – формирование кальцината и IV типу (n=106) – формирование плоского хориоретинального рубца.

Частичная регрессия опухоли была достигнута в 25% случаев (n=44), что соответствует II (n=16) типу регрессии – наличие остаточной опухолевой ткани без формирования кальцината и III типу (n=28) – наличие остаточной ткани с формированием кальцината в толще опухоли.

В 11% случаев (n=20) наблюдался неполный локальный контроль, что потребовало проведения дополнительного лечения в виде повторной БТ (n=2), ТТТ (n=16) и КД (n=2). Показанием для выполнения дополнительного локального лечения стали наличие офтальмоскопических признаков высокой дифференцировки опухоли, обладающей радиорезистентностью (n=9) – малая доля кальцификации относительно общего объема опухоли, присутствие «кистоидных» полостей в толще очага, более выраженная прозрачность ткани и офтальмоскопических признаков возможной активности опухоли (n=11), которые включали в себя увеличение опухолевой ткани в размерах по сравнению с данными предыдущих осмотров, появление новообразованной сосудистой сети на поверхности опухоли. Случаев некорректного положения ОА не выявлено.

Продолженный рост опухоли был зарегистрирован в 3% случаев (n=6), что потребовало повторного проведения БТ (n=3), проведения БТ совместно с ТТТ и КД (n=2), удаления глазного яблока в связи с прогрессией опухоли (n=1).

В 1% случаев (n=2) наблюдался рецидив опухоли в сроки 4 и 6 месяцев после БТ, что потребовало проведения дополнительного сеанса ГТТ в 1-м случае и стереотаксической радиохирургии на установке «Гамма-нож» во 2-м случае.

Полный локальный контроль над опухолью после проведения БТ по оптимизированной технологии был достигнут в 85% случаев, неполный локальный контроль в 11%, продолженный рост был зарегистрирован в 3%, рецидив опухоли – в 1%.

Радиоиндуцированные осложнения наблюдались в различных комбинациях в 34% случаев (40 глаз). Каждый вид постлучевого осложнения представлен отдельно в таблице 1.

Таблица 1 – Радиоиндуцированные осложнения

Вид осложнения	Количество глаз, n (%)
Оптическая нейропатия (папиллопатия)	28 (24%)
Частичный гемофтальм	19 (16%)
Непролиферативная ретинопатия	18 (16%)
Лучевая катаракта	10 (9%)
Экссудативная отслойка сетчатки	7 (6%)
Тотальный гемофтальм	2 (2%)
Пролиферативная ретинопатия	1 (1%)
Вторичная глаукома	1 (1%)

Медиана возникновения радиоиндуцированных осложнений после окончания лечения составила 5 месяцев (от 3 до 15 мес.). Осложнения, связанные с хирургической техникой подшивания ОА, не зарегистрированы.

При проведении многофакторного анализа рисков развития радиоиндуцированных осложнений методом Каплана-Мейера было показано, что высота очага более 2,5 мм (рисунок 2), протяженность более 7,3 мм (рисунок 3), склеральная доза более 626 Гр (рисунок 4), а также центральная

локализация опухоли (рисунок 5) с высокой степенью достоверности влияют на их развитие.

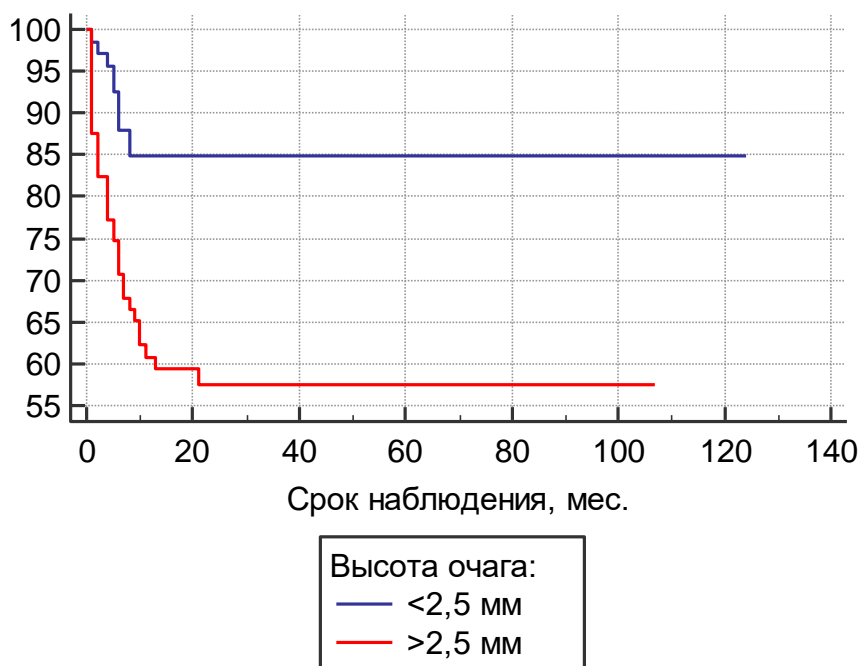


Рисунок 2 – Связь высоты очага с риском развития постлучевых осложнений

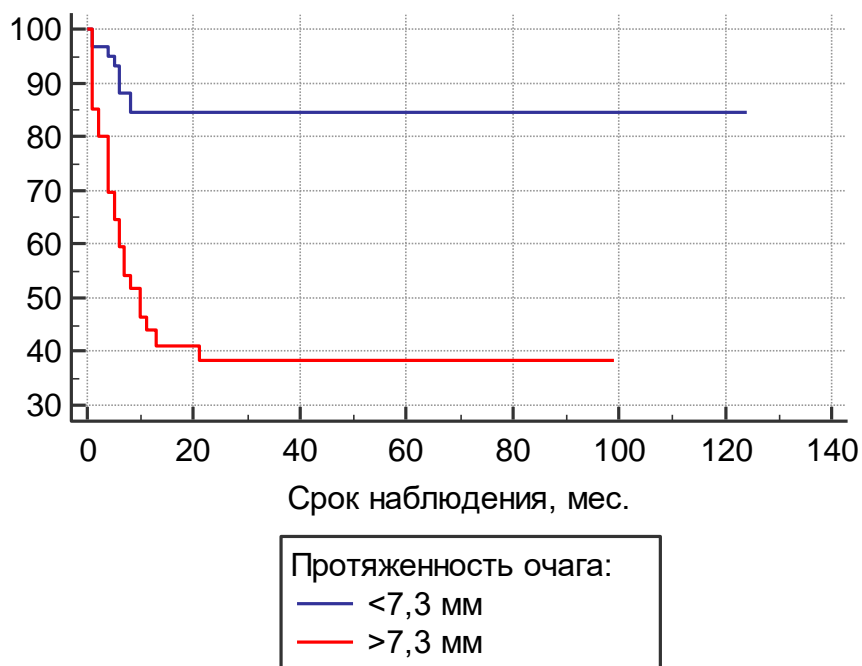


Рисунок 3 – Связь протяженности очага с риском развития постлучевых осложнений

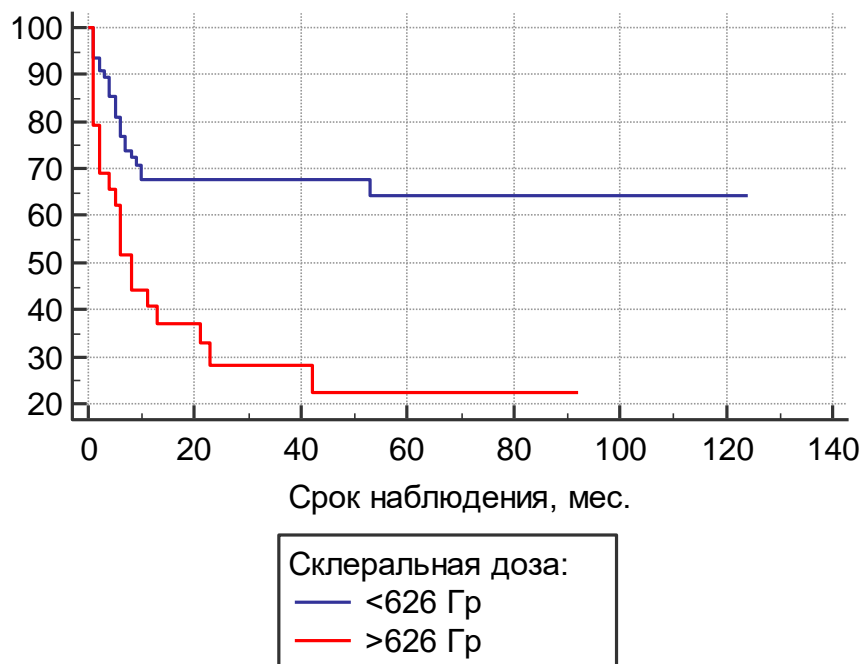


Рисунок 4 – Связь склеральной дозы с риском развития постлучевых осложнений

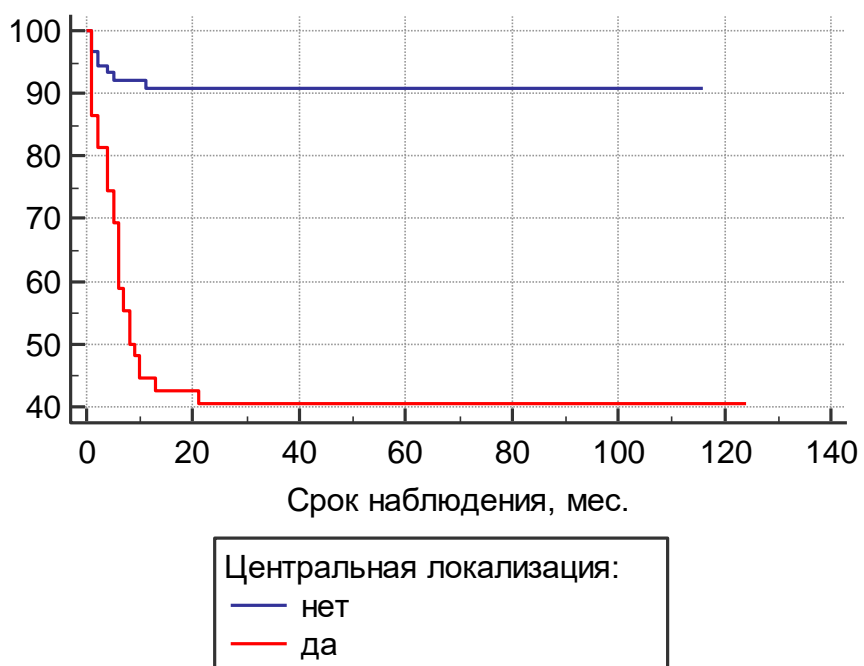


Рисунок 5 – Связь центральной локализации очага с риском развития постлучевых осложнений

Сравнительный анализ результатов брахитерапии интраокулярной ретинобластомы по стандартной и оптимизированной технологии

Для проведения сравнительного анализа результатов БТ по стандартной и оптимизированной технологии были сформированы две независимые группы – ОГ и КГ. Группы были стандартизированы (приведены к статической однородности) по возрасту пациентов на момент проведения лечения, высоте и протяженности опухолевого очага, его локализации (центральной – вблизи ДЗН и МЗ, либо периферической), срокам наблюдения и проведения СИАХТ до БТ.

В результате стандартизации ОГ пациентов, пролеченных по оптимизированной технологии, составила 64 пациента (64 глаза), а КГ пациентов, пролеченных по стандартной технологии, 30 пациентов (30 глаз). В ОГ вошло 33 мальчика и 31 девочка в возрасте от 4 до 109 месяцев (медиана возраста – 24,4 мес.), в КГ – 12 девочек и 18 мальчиков в возрасте от 4 до 62 месяцев (медиана возраста – 24,5 мес.).

В ОГ полная регрессия опухоли была достигнута в 75% случаев (n=48), частичная регрессия – в 25% (n=16), продолженный рост опухоли не наблюдался; в КГ полная регрессия опухоли – в 10% (n=3), частичная регрессия – в 70% (n=21), продолженный рост – в 20% (n=6). Локальный контроль над опухолью при проведении БТ по оптимизированной технологии составил 100%, в то время как при использовании стандартной технологии – 80%, что имело статистически значимые различия ($p < 0,0001$ * по критерию χ^2).

Дополнительно оценивался фактор некорректного положения ОА, который играет важную роль в достижении локального контроля над опухолью. Как было показано ранее, частичная регрессия опухоли в КГ по причине некорректного положения ОА наблюдалась в 33% (n=10), в ОГ подобных случаев не наблюдалось, что имело статистически значимые различия ($p < 0,0001$ * по критерию χ^2).

При оценке сроков и типов регрессии опухоли в группах сравнительного анализа так же были выявлены статистически значимые различия ($p=0,001$ по критерию χ^2): в ОГ I тип регрессии наблюдался в 11% ($n=7$), II - 6% ($n=4$), III - 16% ($n=10$) и IV - 67% ($n=43$); в КГ I тип регрессии составил 13% ($n=4$), II - 13% ($n=4$), III - 4% ($n=1$) и IV - 50% ($n=15$), в случае продолженного роста опухоли тип регрессии не оценивался.

В ОГ постлучевые осложнения наблюдались в 17% ($n=11$), в КГ – в 40% ($n=12$), что имело статистически значимые различия ($p=0,017$ по критерию χ^2).

При проведении сравнительного анализа сохранности глаз в каждой из групп выявлены статистически достоверные различия ($p=0,03$ по точному критерию Фишера): в КГ энуклеация была выполнена в 5 случаях, в ОГ энуклеация была проведена в 2 случаях по причине отдаленной прогрессии опухоли.

Таким образом, данные, полученные в работе, свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности проведения БТ у пациентов с интраокулярной РБ по оптимизированной органосохраняющей технологии, позволяющей в сравнении со стандартной технологией БТ достоверно повысить локальный контроль над опухолью, сократить сроки регрессии опухоли, снизить долю радиоиндуцированных осложнений и повысить показатель сохранности глаз.

ВЫВОДЫ

1. БТ интраокулярной РБ, выполненная по стандартной технологии, позволила достичь полного локального контроля над опухолью в 27% случаев, неполного локального контроля в 53%, что достоверно было связано с некорректным положением ОА, продолженный рост опухоли был зарегистрирован в 20% и был достоверно обусловлен низкими апикальными дозами для Ru-106, составляющими <58 Гр.
2. Разработан хирургический этап органосохраняющей технологии БТ интраокулярной РБ, включающий способ точной локализации ОА при отсутствии возможности определить тень на поверхности склеры ввиду

наличия беспигментного новообразования, хирургический инструментарий для сокращения времени оперативного вмешательства, новую модель ОА для конформного облучения опухолей периферической локализации и коллимирующее устройство для формирования дозного поля заданной формы и размера, медикаментозное ведение пациентов после проведения БТ интраокулярной РБ, особенности послеоперационного периода.

3. Разработаны варианты проведения БТ с рутениевыми и стронциевыми ОА по оптимизированной органосохраняющей технологии, в том числе для лечения пациентов с мультифокальной формой РБ, включающие облучение с нескольких полей, одновременное подшивание двух ОА, перемещение ОА в смежную или контрлатеральную зону, одновременное облучение нескольких крупных очагов и множественных очагов малого размера.

4. Оптимизированная органосохраняющая технология БТ интраокулярной РБ позволила достичь полного локального контроля над опухолью в 85% случаев, неполного локального контроля в 11%, продолженный рост был зарегистрирован в 3%, рецидив опухоли – в 1%. Постлучевые осложнения наблюдались в 34% случаев. Выявлены факторы риска развития интраокулярных осложнений при БТ РБ с Ru-106, среди которых статистически достоверно значимыми стали высота более 2,5 мм и протяженность опухолевого очага более 7,3 мм, центральная локализация, склеральная доза облучения более 626 Гр, размер используемого ОА и сроки проведения лечения после СИАХТ ≤ 3 месяцам. На основании полученных результатов рассчитаны оптимальные параметры БТ интраокулярной РБ, которые составили для рутениевых ОА 85 Гр на вершину опухоли и 323 Гр на склере, для стронциевых ОА – 158 Гр на вершину и 662 Гр на склере.

5. Сравнительный анализ результатов БТ интраокулярной РБ показал, что применение стронциевых ОА в отличие от рутениевых позволяет достоверно минимизировать риск развития постлучевых осложнений при одинаково высоких показателях эффективности проводимого лечения обоими изотопами, составляющих 100% и 97% соответственно. Разработанные

варианты многопольной БТ у пациентов с мультифокальной формой РБ в сравнении с однопольной БТ позволяют достичь сопоставимого уровня локального контроля над опухолью, который составляет 94%, при закономерно большем числе постлучевых осложнений, что достоверно не оказывает влияния на органосохраняющую эффективность проводимого лечения, составляющую 83%.

6. Оптимизированная органосохраняющая технология БТ интраокулярной РБ позволяет достоверно повысить локальный контроль над опухолью до 100%, в том числе за счет ликвидации фактора некорректного положения ОА и рассчитанных оптимальных параметров облучения, сократить сроки регрессии опухоли до 4,3 месяцев, снизить долю радиоиндуцированных осложнений до 17% и повысить показатель сохранности глаз до 97%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение рутениевых и стронциевых ОА предпочтительно для облучения очагов РБ после системного или локального ХТ лечения, допустимым является наличие локальных витреальных опухолевых отсеков в проекции очага.
2. В случае центрального расположения очага (вблизи МЗ и ДЗН) предпочтение следует отдать стронциевым ОА с целью минимизации риска развития постлучевых осложнений, при периферическом расположении возможно применение как рутениевых, так и стронциевых ОА с одинаково высокой эффективностью.
3. При проведении операции подшивания ОА целесообразно применять оптимизированную органосохраняющую технологию и разработанный инструментарий с целью снижения риска некорректного положения ОА.
4. В случае использования рутениевых ОА целесообразно отдавать предпочтение ОА меньшего диаметра с целью минимизации риска развития радиоиндуцированных осложнений.
5. При расчёте апикальных и склеральных доз облучения целесообразно руководствоваться предложенными параметрами, которые составляют для

рутениевых ОА более 85 Гр на вершину опухоли и более 323 Гр на склеру, для стронциевых ОА - более 158 Гр на вершину и более 662 Гр на склеру.

6. При наличии мультифокального поражения сетчатки целесообразно применять предложенные подходы БТ: облучение с нескольких полей, одновременное подшивание двух ОА, перемещение ОА в смежную или контралатеральную зону. При этом следует учитывать, что риск развития постлучевых осложнений возрастает с кратностью облучений и зависит от полученной тканями суммарной склеральной дозы, которая не должна превышать 626 Гр.

7. При проведении пациенту многокомпонентного лечения, включающего использование СИАХТ, следует воздержаться от последующего проведения БТ в течение 3 месяцев. При невозможности соблюсти указанный срок и необходимости в проведении БТ целесообразно отдать предпочтение стронциевым ОА с целью минимизации риска развития постлучевых осложнений.

Список статей и изобретений, опубликованных по теме диссертации

Опубликованные статьи:

1. Яровой А.А., Горшков И.М., Ушакова Т.Л., Яровая В.А., **Котова Е.С.**, Котельникова А.В. Хирургическое лечение гемофтальма с одновременной ирригацией мелфалана у пациентов с ретинобластомой // Российская детская офтальмология. – 2020. – №. 2. – С. 20-25.
2. Яровой А.А., Клеянкина С.С., Зубарева С.А., Ушакова Т.Л., Яровая В.А., Котельникова А.В., **Котова Е.С.** Ретробульбарная инфузионная терапия интраокулярных осложнений локального лечения ретинобластомы // Российская детская офтальмология. – 2020. – №. 2. – С. 26-30.
3. Tomar A.S. et al. A Multicenter, International Collaborative Study for AJCC-Staging of Retinoblastoma: Metastasis-Associated Mortality // Ophthalmology. 2020. № 8. doi: 10.1016/j.opthta.2020.05.051.

4. Tomar A.S. et al. A Multicenter, International Collaborative Study for AJCC-Staging of Retinoblastoma: Treatment Success and Globe Salvage // *Ophthalmology*. 2020. № 5. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.05.050.
5. Tomar A.S. et al. Global Retinoblastoma Treatment Outcomes: Association with National Income Level // *Ophthalmology*. 2020. Sep 29. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.09.032.
6. Tomar A.S. et al. Retinoblastoma seeds: impact on American Joint Committee on Cancer clinical staging. // *Ophthalmology*. 2021. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-318892.
7. Яровой А.А., **Котова Е.С.**, Левашов И.А. Комбинированные гамартомы сетчатки и ретинального пигментного эпителия: 8 клинических случаев // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2020. – Т. 15. – №. 4 (88). – С. 47-51.
8. Яровой А.А., **Котова Е.С.**, Котельникова А.В., Яровая В.А. Дифференциальная диагностика ретинита Коатса и ретинобластомы // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2020. – Т. 15. – №. 4 (88). – С. 44-47.
9. Яровой А.А., Голанов А.В., Ушакова Т.Л., Костюченко В.В., Яровая В.А., **Котова Е.С.**, Поляков В.Г. Стереотаксическая радиохирургия «Гамма-нож» при интраокулярной ретинобластоме: результаты пяти лет применения // *Офтальмохирургия*. – 2021. – №. 1. – С. 46-56.
10. Володин Д.П., Котельникова А.В., **Котова Е.С.**, Яровой А.А. Дифференциальная диагностика ретинобластомы и симулирующих состояний (псевдоретинобластом) // *Российская детская офтальмология*. – 2020. – № 4. – С. 53-60.
11. Яровой А.А., Яровая В.А., Володин Д.П., Котельникова А.В., **Котова Е.С.**, Городецкая Ю.Б. Псевдоретинобластомы: спектр патологии и частота в различных возрастных группах. Анализ 14-летнего опыта // *Российская детская офтальмология*. – 2021. – № 2. – С. 9-14.
12. Ушакова Т.Л., Волкова А.С., Горовцова О.В., Яровой А.А., Яровая В.А., **Котова Е.С.**, Матинян Н.В., Цинцадзе А.А., Трофимов И.А., Погребняков И.В., Долгушин Б.И., Поляков В.Г. Роль трехкомпонентной селективной

интраартериальной химиотерапии при неудачах стандартного органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой // Российский журнал детской гематологии и онкологии.–2020.–№. 4.– С.15-34.

13. Володин Д.П., **Котова Е.С.**, Чочаева А.М., Котельникова А.В., Яровой А.А. Транспупиллярная лазерная термотерапия ретинобластомы (обзор литературы) // Российская детская офтальмология. – 2021. – № 3. – С. 54-60.

14. Яровой А.А., Яровая В.А., Осокин И.Г., **Котова Е.С.**, Володин Д.П. Результаты хирургии катаракты у детей с ретинобластомой // Офтальмохирургия. – 2021. – №. 3. – С. 65-70.

15. Котельникова А.В., **Котова Е.С.**, Володин Д.П., Яровой А.А. Первичное эндопротезирование орбиты при энуклеации по поводу ретинобластомы: литературный обзор // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9. – №. 3-S1. – С. 145-146.

16. **Котова Е.С.** и др. Брахитерапия ретинобластомы (обзор литературы) // Российский журнал детской гематологии и онкологии.–2021.–№.1.–С. 50-56.

17. Яровой А.А., Яровая В.А., **Котова Е.С.**, Ушакова Т.Л., Голанов А.В., Чочаева А.М., Володин Д.П., Поляков В.Г. Брахитерапия ретинобластомы: результаты 13 лет применения // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11. – №. 2. – С. 5-12.

Патенты РФ:

1. Патент №2734137 от 13.10.2020г. «Способ определения положения офтальмоапликатора при брахитерапии новообразований глазного дна».

2. Патент № 2750968 от 07.07.2021г. «Устройство для определения проекции новообразования глазного дна на склеру».

3. Патент № 2754519 от 02.09.2021г. «Коллимирующее устройство при брахитерапии внутриглазных образований».

4. Патент на полезную модель № 205697 от 29.07.2021г. «Офтальмоапликатор для брахитерапии внутриглазных образований периферической локализации».