

Mirxalikov F.R., Yusupov A.F.

UŞAQLARDA KİMYATERAPİYAYA REZİSTENT RETİNOBLASTOMANIN TRANSPUPİLLYAR TERMOTERAPİYANIN KLİNİK EFFEKTİVLİYİ

*Respublika İxtisaslaşdırılmış Elmi-Praktik Göz Mikrocərrahiyyəsi Tibb Mərkəzi, Daşkənd,
Özbəkistan Respublikası*

E-mail: Farrux.m.d@gmail.com; maftun.abdukarimova1995@gmail.com

<https://www.doi.org/10.71110/km8028042026234238>

Giriş

Retinoblastoma uşaq yaşlarında ən çox rast gəlinən, tor qişanın embrional neyroektodermal hüceyrələrindən inkişaf edən bədxassəli gözdaxili şişdir. Xəstəliyin ən yüksək rastgəlmə tezliyi həyatın ilk iki ilinə təsadüf edir (halların 90%-dən çoxu 5 yaşınadək uşaqlarda) [1]. Son illərdə retinoblastomanın aşkarlanma dərəcəsinə sabit artım tendensiyası müşahidə olunur ki, bu da həm diaqnostik üsulların təkmilləşdirilməsi, həm də xəstələrin ümumi sağqalma göstəricisinin artması ilə bağlıdır [1].

Patogenetik baxımdan xəstəliyin irsi və sporadik formaları var. Retinoblastoma 1 geninin allellərindən birində embrional mutasiyası nəticəsində yaranan irsi forma halların təxminən 40%-ni təşkil edir; o, daha erkən başlanğıc və tez-tez rast gəlinən ikitərəfli zədələnmə ilə xarakterizə olunur. Retinoblastomanın sporadik forması isə Retinoblastoma 1 geninin hər iki allelinin somatik mutasiyaları nəticəsində inkişaf edir və təxminən 60% hallarda baş verir [2].

Müalicə üsullarını və proqnozunu qiymətləndirilməsini standartlaşdırmaq məqsədilə Beynəlxalq Gözdaxili Retinoblastoma Təsnifatı (A–E qrupları) işlənib hazırlanmışdır ki, bu da xüsusilə ikitərəfli xəstəliyi olan xəstələrdə orqan qoruyucu strategiyanın seçilməsində geniş istifadə olunur [3, 4].

Müasir mərhələdə retinoblastomanın müalicəsində əsas istiqamət şişin yerli destruksiya üsulları ilə birlikdə sistemli və yerli kimyaterapiyanı əhatə edən orqan qoruyucu yanaşmadır. Sistemli polikimyaterapiyanın (PKT) ən çox yayılmış sxemi VEC protokolu (vinkristin, etopozid, karboplatin) olaraq qalır ki, bu da şiş kütləsinin azaldılmasına və yerli müalicə üsullarının tətbiqi üçün şərait yaradılmasına imkan verir [5].

Lakin bəzi xəstələrdə sistemli PKT-yə, o cümlədən modifikasiya olunmuş müalicə sxemlərinə qarşı şiş rezistentliyi yaranır. Belə klinik hallarda yerli müalicə üsullarının əhəmiyyəti xeyli artır, çünki onlar çox vaxt enukleasiyaya yeganə alternativ olaraq qalır.

Transpupilyar termoterapiya (TTT) retinoblastomanın yerli müalicəsində ən qoruyucu və funksional yönümlü üsullardan biridir. Bu metod qeyri-invazivliyi, aşağı reaktogenliyi, texniki əlçatanlığı və prosedur zamanı daimi vizual nəzarət imkanı ilə xarakterizə olunur. TTT-nin effektivliyi xorioideanın melanoması

və hemangioması, habelə tor qişanın vaskulyar zədələnmələri də daxil olmaqla müxtəlif gözdaxili şişlərin müalicəsində sübut edilmişdir [6].

Ənənəvi olaraq, TTT retinoblastomanın erkən mərhələləri və ya kiçik qalıq şiş ocaqlarının (əsasının diametri 3 mm-ə qədər, hündürlüyü 1-1,5 mm-ə qədər) mövcudluğu zamanı seçim üsulu hesab olunur və 85-95% hallarda şişin tam reqressiyasını təmin edir [6, 7]. Lakin xəstəliyin kimyaterapiyaya rezistent formalarında, hətta sistemli müalicənin çoxsaylı kurslarından sonra belə bu parametrlər çox vaxt əlçatmaz qalır. Şişin mərkəzi lokalizasiyası zamanı əlavə çətinliklər yaranır ki, burada kriodestruksiya və ya braxiterapiyanın istifadəsi yüksək funksional itki riski ilə məhdudlaşır.

Belə klinik şəraitdə TTT, orqan qoruyucu müalicənin texniki cəhətdən yeganə mümkün və nisbətən təhlükəsiz üsulu hesab edilə bilər. Bu kontekstdə, ənənəvi olaraq tövsiyə edilən şiş ölçüləri xəstə seçimi üçün mütləq deyil, nisbi meyarlar kimi qəbul edilməlidir.

Məqsəd – sistemli polikimyaterapiyaya rezistent retinoblastoması olan uşaqlarda TTT-nin klinik effektivliyini və təhlükəsizliyini qiymətləndirmək.

Material və metodlar

2020-ci ilin fevral ayından 2023-cü ilə qədər, Respublika Ana və Uşaq Sağlamlığı Elmi-Praktik Tibb Mərkəzinin (RSRPMC MCH) Lazer Cərrahiyyəsi şöbəsində retinoblastoma diaqnozu qoyulmuş 12 uşaq (14 göz) müalicə olunmuşdur. TTT zamanı xəstələrin orta yaşı 21 ay (10 aydan 48 aya qədər) təşkil etmişdir. Bütün uşaqlar əvvəllər qənaətbəxş klinik effekt verməyən çoxsaylı sistemli PKT kursları keçmişdirlər. 5 xəstədə birtərəfli, 7 xəstədə isə ikitərəfli patoloji proses aşkar edilmişdir. Bunlardan 5 uşaq əvvəllər retinoblastomanın ağırlaşmış formaları səbəbindən digər gözün enukleasiyasına məruz qalmışdı. ABC təsnifatına görə paylanma aşağıdakı kimi olmuşdur: A qrupu – 4 göz, B qrupu – 8 göz, C qrupu – 2 göz. VEC sxemi üzrə sistemli PKT kurslarının sayı 6-dan 11-ə qədər dəyişmişdir; iki xəstə əlavə olaraq intravitreal kimyaterapiya almışdır. PKT-dən sonra ya şişin minimal dərəcədə kiçilməsi (3 göz), ya da stabil vəziyyət (11 göz) müşahidə olunmuşdur. TTT ümumi anesteziya altında, skanetmə rejimində, şiş toxumasının ağarmasına vizual nəzarət etməklə 810 nm diod lazerlə icra edilmişdir. Seanslar arasındakı interval 1-1,5 ay, ümumi prosedurların sayı isə 2-dən 5-ə qədər olmuşdur. Orta izləmə müddəti 18 ay (6-24 ay arası) təşkil etmişdir.

Nəticələr

Bütün hallarda şişin reqressiyası müşahidə edilmişdir. 10 gözdə (72%) I tip və IV tip reqressiya modelinin formalaşması ilə tam reqressiyaya nail olunmuşdur. İki xəstədə müalicə davam edir. Bir halda xəstəliyin residivi qeydə alınmış və bu, sonradan gözün enukleasiyasına səbəb olmuşdur; digər halda isə papillomakulyar zonanın massiv zədələnməsi səbəbindən ilk TTT seansından sonra enukleasiya qərarı verilmişdir. Ağırlaşmalar məhdud xarakter daşımış və bura hissəvi hemoftalm (1 hal), vitreoretinal traksiya (2 hal) və yerli xorioidal yırtıq (1 hal) daxil olmuşdur. Heç bir ciddi radiasiya fəsadı aşkar edilməmişdir.

Yekun

Transpupillyar termoterapiya sistemli PKT-yə dözümlü retinoblastomanın yerli müalicəsi üçün effektiv və təhlükəsiz üsuldur. Bu metod, hətta nisbətən böyük ocaqlar və onların göz dibinin funksional əhəmiyyətli zonalarında yerləşməsi zamanı şişin yüksək rəqressiya dərəcəsini nümayiş etdirir. Ənənəvi şiş parametrlərindən kənara çıxmaq TTT-nin klinik effektivliyini azaltmır və uşaqlarda retinoblastomanın orqan qoruyucu müalicə çərçivəsində tətbiq sahəsini genişləndirir.

Açar sözlər: retinoblastoma, transpupillyar termoterapiya, kimyaterapiyaya rezistentlik, orqan qoruyucu müalicə, pediatrik oftalmoonkologiya

Mirkhalikov F.R., Yusupov A.F.

CLINICAL EFFICACY OF TRANSPUPILLARY THERMOTHERAPY FOR CHEMORESISTANT RETINOBLASTOMA IN CHILDREN

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Eye Microsurgery, Tashkent, Republic of Uzbekistan

E-mail: Farrux.m.d@gmail.com; maftun.abdukarimova1995@gmail.com

<https://www.doi.org/10.71110/km8028042026234238>

Introduction

Retinoblastoma is the most common malignant intraocular tumor of childhood, developing from embryonic neuroectodermal cells of the retina. The peak incidence of the disease occurs in the first two years of life, with more than 90% of cases diagnosed in children under 5 years of age [1]. In recent years, there has been a steady trend towards an increase in the detection rate of retinoblastoma, which is associated both with the improvement of diagnostic methods and with the increase in overall patient survival [1].

From a pathogenetic point of view, hereditary and sporadic forms of the disease are distinguished. The hereditary form, caused by a germline mutation in one of the alleles of the Retinoblastoma1 gene, accounts for about 40% of cases and is characterized by an earlier onset and frequent bilateral involvement. The sporadic form of retinoblastoma develops due to somatic mutations of both alleles of the Retinoblastoma1 gene and occurs in approximately 60% of cases [2].

To standardize treatment tactics and prognosis assessment, the International Intraocular Retinoblastoma Classification (groups A–E) was developed, which is widely used in choosing an organ-preserving strategy, especially in patients with bilateral disease [3, 4].

At the present stage, the main direction in the treatment of retinoblastoma is an organ-preserving approach, including systemic and local chemotherapy in combination with methods of local tumor destruction. The most common regimen of systemic polychemotherapy (PCT) remains the VEC protocol (vincristine, etoposide, carboplatin), which allows achieving a reduction in tumor mass and creating conditions for the application of local treatment methods [5].

However, some patients develop pronounced tumor resistance to systemic PCT, including to modified treatment regimens. In such clinical situations, the importance of local treatment methods increases significantly, as they often remain the only alternative to enucleation.

Transpupillary thermotherapy (TTT) is one of the most gentle and functionally oriented methods of local treatment for retinoblastoma. The method is characterized by non-invasiveness, low reactogenicity, technical accessibility, and the possibility of constant visual control during the procedure. The efficacy of TTT has been proven in the treatment of various intraocular tumors, including choroidal melanoma and hemangioma, as well as retinal vascular lesions [6].

Traditionally, TTT is considered the method of choice for early stages of retinoblastoma or in the presence of residual small tumor foci (base diameter up to 3 mm, height up to 1-1.5 mm), providing complete tumor regression in 85-95% of cases [6, 7]. However, in chemoresistant forms of the disease, these parameters often remain unattainable even after multiple courses of systemic therapy. Additional difficulties arise with central tumor localization, where the use of cryodestruction or brachytherapy is limited by a high risk of functional losses.

In these clinical conditions, TTT can be considered as the only technically feasible and relatively safe method of organ-preserving treatment. In this context, the traditionally recommended tumor sizes should be considered as relative, not absolute, criteria for patient selection.

Purpose – to evaluate the clinical efficacy and safety of TTT in childrens with retinoblastoma resistant to systemic PCT.

Material and Methods

From February 2020 to 2023, 12 children (14 eyes) diagnosed with retinoblastoma were managed in the Laser Surgery Department of the Republican Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health (RSRPMC MCH). The average age of patients at the time of TTT was 21 months (range: 10 to 48 months). All children had previously undergone multiple courses of systemic PCT, which did not lead to a satisfactory clinical effect. Unilateral involvement was detected in 5 patients, while bilateral involvement was found in 7. Of these, 5 children had previously undergone enucleation of the fellow eye due to complicated forms of RB. According to the ABC classification, the distribution was as follows: Group A – 4 eyes, Group B – 8 eyes, Group C – 2 eyes. The number of systemic PCT courses ranged from 6 to 11 using the VEC regimen; two patients additionally received intravitreal chemotherapy. Following PCT, either minimal tumor reduction (3 eyes) or no change (11 eyes) was observed. TTT was performed using an 810 nm

diode laser under general anesthesia, in scanning mode, with visual control for tumor tissue whitening. The interval between sessions was 1-1.5 months, with a total number of procedures ranging from 2 to 5. The mean follow-up period was 18 months (range: 6-24 months).

Results

Tumor regression was observed in all cases. Complete regression with the formation of type I and type IV regression patterns was achieved in 10 eyes (72%). Treatment is ongoing for two patients. In one case, disease recurrence was registered, leading to subsequent enucleation of the eye; in another case, the decision to perform enucleation was made after the first TTT session due to massive involvement of the papillomacular zone. Complications were limited in nature and included partial hemophthalmos (1 case), vitreoretinal traction (2 cases), and a local choroidal rupture (1 case). No serious radiation complications were identified.

Conclusion

Transpupillary thermotherapy is an effective and safe method for the local treatment of retinoblastoma resistant to systemic PCT. The method demonstrates a high rate of tumor regression even with relatively large foci and their location in functionally significant zones of the fundus. The possibility of deviating from the traditionally recommended tumor parameters does not reduce the clinical efficacy of TTT and allows for expanding the indications for its use within the framework of organ-preserving treatment of retinoblastoma in children.

Keywords: *retinoblastoma, transpupillary thermotherapy, chemoresistance, organ-preserving treatment, pediatric ocular oncology*

ӘДӘБИYYAT | REFERENCES

1. Dimaras, H. *Retinoblastoma* / H.Dimaras, K.Kimani, E.A.Dimba [et al.] // *Lancet*, – 2012. *Apr*; 14. 379(9824), – p. 1436-46. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61137-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61137-9)
2. Fabian, I.D. *Primary and salvage focal therapies for retinoblastoma* / I.D.Fabian, A.W.Stacey, T.Chowdhury [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.*, – 2022.
3. Munier, F.L. *International classification and treatment strategies for retinoblastoma* / F.L.Munier, M.Beck-Popovic // *Surv. Ophthalmol.*, – 2023.
4. Shields, C.L. *Laser therapy in resistant retinoblastoma* / C.L.Shields, S.Kaliki, S.Al-Dahmash // *Retina*, – 2023.
5. Francis, J.H. *Chemotherapy-resistant retinoblastoma: current approaches* / J.H.Francis, D.H.Abramson // *Eye*, – 2023.
6. Shields, C.L. *Management of retinoblastoma: advances in laser and focal therapies* / C.L.Shields, J.A.Shields // *Indian J. Ophthalmol.*, – 2022.
7. Abramson, D.H. *Retinoblastoma: recent advances in diagnosis and treatment* // *Ophthalmology*, – 2022.