

УДК 617.735-006.487-085.28

Підвищення абластичності інтравітреальної хіміотерапії ретинобластоми

Н. Ф. Боброва, д-р мед. наук, професор; Т. А. Сорочинська, канд. мед. наук;
С. А. Троніна, канд. мед. наук; О. Ю. Братішко, лікар

ДУ «Інститут очних хвороб і
тканинної терапії ім.
В.П. Філатова НАМН
України»

Одеса (Україна)

E-mail: filatov.detskoe7@gmail.com

Ключові слова:

ретинобластома, хіміотерапія,
інтравітреальне введення

Актуальність. Інтравітреальне (ІВ) введення цитостатиків на думку ряду дослідників є перспективним напрямком локальної хіміотерапії (ХТ) ретинобластоми (РБ), оскільки дозволяє досягти найбільш високої концентрації хіміотерапевтичного агента при введенні його безпосередньо в порожнину ока. Водночас внутрішньоочний шлях введення є інвазивним. Одним з основних чинників, що перешкоджають впровадженню інтравітреальної хіміотерапії (ІВХ) РБ, поряд з ймовірністю виникнення внутрішньоочних ускладнень, є побоювання ймовірності екстерналізації внутрішньоочної пухлини через ін'єкційний канал та екстрабульбарного її поширення.

Мета. Розробити спосіб інтравітреальної хіміотерапії внутрішньоочної ретинобластоми з метою підвищення її абластичності шляхом профілактики екстрабульбарної дисемінації пухлини.

Матеріал і методи. У відділі офтальмопатології дитячого віку ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» розроблено спосіб абластичної ІВХ, з його використанням було виконано 253 інтравітреальних ін'єкцій у 30 дітей (37 очей) в Т1-Т3 стадіях РБ.

Результати. Перевагами розробленої техніки ІВХ є: досягнення внутрішньоочного гіпотонії без додаткового парацентезу; виключення рефлюксу склистого тіла за рахунок зміщення кон'юнктиви та косо-перпендикулярно спрямованого ін'єкційного каналу; тампонада місця проколу склери валиком субкон'юнктивальної ін'єкції; профілактика вітреального інфікування та витончення склери при повторних ІВХ. Операційні та післяопераційні ускладнення у всіх випадках були відсутні, ознак екстрабульбарного поширення РБ після ІВХ не спостерігалось. Кількість ІВ ін'єкцій в одне око складало за показаннями від 1 до 13.

Заключення. Абластичність розробленого методу ІВХ внутрішньоочної РБ досягається шляхом зменшення рефлюксу скловидного тіла низкою вище приведених маніпуляцій з одночасним зменшенням травматичності втручання та запобіганням розвитку ускладнень, що забезпечує малоінвазивність і безпеку ІВХ.

Актуальність. Інтравітреальне (ІВ) введення цитостатиків на думку ряду дослідників є перспективним напрямком локальної хіміотерапії (ХТ) ретинобластоми (РБ), оскільки дозволяє досягти найбільш високої концентрації хіміотерапевтичного агента при введенні його безпосередньо в порожнину ока, тоді як системна концентрація в організмі зберігається на можливо низькому рівні. [2, 4, 7-9, 14-17].

Разом з тим внутрішньоочний шлях введення є інвазивним. Одним з основних чинників, що перешкоджають впровадженню інтравітреальної хіміотерапії (ІВХ) РБ, поряд з підвищенням внутрішньоочного тиску (ВОТ), геморагіями, катарактою, ендоефтальмітом та ін. [10, 11], стало побоювання можливості екстерналізації внутрішньоочної пухлини через ін'єкційний канал [12, 13] і екстрабульбарного її поширення, що підвищує ризик прогресування росту пухлини в орбіті, розвитку метастазів, та сприяє підвищенню летальності. У зв'язку з цим, з метою профілактики екстрабуль-

барної дисемінації внутрішньоочної РБ при проведенні локальної хіміотерапії стала необхідною розробка комплексу заходів, що дозволять провести процедуру ІВХ максимально безпечно.

Мета. Розробити спосіб інтравітреальної хіміотерапії внутрішньоочної ретинобластоми з метою підвищення її абластичності шляхом профілактики екстрабульбарної дисемінації пухлини.

Матеріал і методи

У відділі офтальмопатології дитячого віку ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» розроблений спосіб абластичної ІВХ, з його використанням було виконано 253 ІВ ін'єкцій у 30 дітей (37 очей) в Т1-Т3 стадіях РБ. На етапах передопераційної діагностики у всіх дітей проводилось ретельне офтальмологічне обстеження

обох очей в умовах загальної анестезії, що включало тонометрію, біомікроскопію переднього відділу ока на щілинній лампі 30 SL-M фірми «Opton», при необхідності – гоніоскопію з лінзою Гольдмана на щілинній лампі або з чотирихдзеркальною дитячою гоніолінзою діаметром 10 мм фірми Volk під операційним мікроскопом. Дослідження заднього відділу ока здійснювалося з максимально розширеною зіницею і використанням декількох способів офтальмоскопії – бінокулярної офтальмоскопом фірми Keeler Spectra IRIS Spectacle Indirect Ophthalmoscope з лінзою +20 D фірми Volk, офтальмобіомікроскопію на щілинній лампі з Digital Wide Field лінзою або 3 Mirrogonio / fundus лінзою фірми Volk, а також за допомогою ретинальної камери Pano Cam з реєстрацією зображень очного дна. Ультразвукове сканування заднього, при необхідності і переднього відділу ока, проводилось на апараті Aviso фірми Quantel Medica датчиками 10 МГц і 20 МГц. Визначали кількість, локалізацію, топографію, розміри і висоту промінності вогнищ пухлини, наявність, тип та поширеність вітреальних клонів, наявність ділянок, вільних від вогнищ пухлини і клонів РБ. МРТ головного мозку і орбіт для виключення пінеалобластоми та поширення пухлини на орбіту. Віддалені результати простежені в строки від 6 місяців до 2-х років у 30 дітей.

Всі дослідження проводилися з дотриманням положень Гельсінської декларації прав людини (1964, 2000 р.), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідних Законів України.

Результати

Розроблена методика абластичної ІВХ виконується в операційній в умовах загальної анестезії і максимального мідріазу під операційним мікроскопом і полягає в наступному.

– для зниження ВОТ попередньо за 30 хв до ІВ ін'єкції проводиться внутрішньом'язова ін'єкція діуретика у віковому дозуванні;

– огляд очного дна і склистого тіла під операційним мікроскопом з контактною призматичною фундус-лінзою (рис. 1а) для визначення місця ІВ ін'єкції, вільного від пухлини і вітреальних клонів, в 3,5-4 мм від лімба; при повторних ІВХ – в різних часових меридіанах;

– прокол кон'юнктиви на відстані 1-1,5 мм від передбачуваного прокола склери та її зміщення над місцем інтравітреального введення (рис. 1б);

– прокол склери з формуванням косо-перпендикулярного ін'єкційного каналу голкою 31 G (рис. 1в);

– контроль положення голки у вітреальній порожнині, щоб уникнути травмування кришталика і контакту з пухлиною, повільне струйне введення приготовленого extempore цитостатика в об'ємі 0,1 мл в різних розведеннях в залежності від показань;

– швидке вилучення голки з одночасною тампонадою місця ін'єкції ватним тупфером (рис. 1в);

– введення під кон'юнктиву в зону ін'єкції розчину антибіотику до формування валика (рис. 1г);

– «струшування» ока пінцетом протягом 30-60 с для рівномірного розподілу цитостатика в склоподібному тілі;

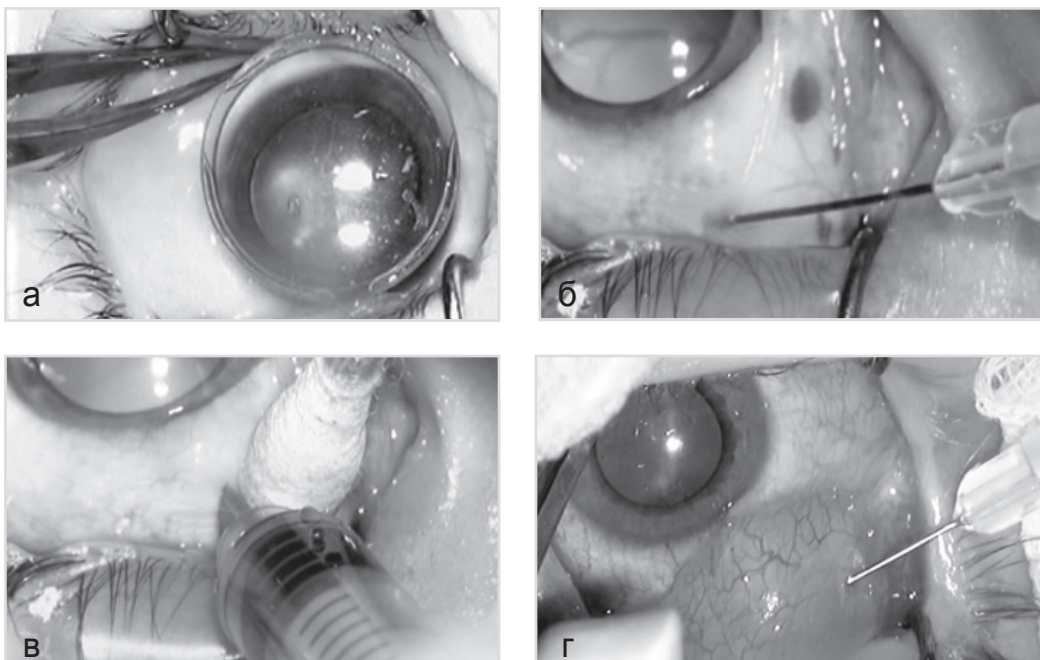


Рис. 1. Етапи виконання ІВХ за розробленою методикою: а) огляд очного дна і скловидного тіла під операційним мікроскопом з контактною призматичною фундус-лінзою; б) прокол кон'юнктиви в 3,5 мм від лімба на відстані 1-1,5 мм від передбачуваного прокола склери; в) прокол склери з формуванням косо-перпендикулярного ін'єкційного каналу голкою 31 G з одномоментною тампонадою місця ін'єкції ватним тупфером під час швидкого вилучення голки; г) введення розчину антибіотику під кон'юнктиву в зону ін'єкції.

– стерильна пов'язка на око до перев'язки на наступний день.

Кількість ІВ ін'єкцій в І око складала за показаннями від 1 до 13. Операційні і післяопераційні ускладнення у всіх випадках були відсутні, за період спостереження пацієнтів ознак екстрабульбарного поширення РБ, рецидиву в орбіті, віддалених метастазів після ІВХ не спостерігалось.

В якості демонстрації ефективності розробленої методики наводимо наступний клінічний випадок.

Дитина С. віком 16 місяців прооперована у відділі офтальмопатології дитячого віку ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» з приводу далеко розвиненої РБ Т3 стадії правого ока. Виконана енуклеація з використанням методу ВЕБТ за розробленою у відділі методикою [6], формуванням опорно-рухової кукси шляхом імплантації орбітального імплантату «Екофлон», протезуванням. Патогістологічне заключення: РБ без інвазії. Ліве око було здоровим. Через 10 місяців при плановому огляді єдиного лівого ока під наркозом на очному дні виявлена РБ з мультифокальним ростом (6 вогнищ різного розміру): в ділянці верхньої темпоральної судин-

ної аркади на 2 год – промінююче пухлинне вогнище сіро-білого кольору розміром біля 4 діаметрів диску зорового нерву (ДД), на 3, 3.30, 4, 10 і 10.30 год – дрібні сірі вогнища. Гострота зору лівого ока за оптотипами Телера – 0,13. VOT – 18 мм рт. ст. (рис. 2 а).

Діагноз змінено на білатеральну ретинобластому, праворуч – анофтальм, ліве око – ретинобластома Т2N0M0 з мультифокальним ростом.

Проведено лікування: 3 курси поєднаної поліхіміотерапії (ППХТ) за розробленою у відділі методикою [3], що включали три ІВХ мелфаланом в дозі 10 мкг з паралельною хеморедуктацією (СЕV-протокол), додаткова консолідуєча терапія за розробленою у відділі методикою [1] у вигляді інтравітреальної ін'єкції 10 мкг мелфалана та лазерної коагуляції пухлинних вогнищ. Сумарно було виконано 4 ІВХ за розробленою методикою в різних меридіанах (з 1030 до 1230 год.).

Був досягнутий повний регрес всіх вогнищ пухлини з формуванням плоских атрофічних пігментованих рубців (IV тип регресу) (рис. 2 б). Термін спостереження 29 місяців. Стан стабільний. Гострота зору становить 0,7.

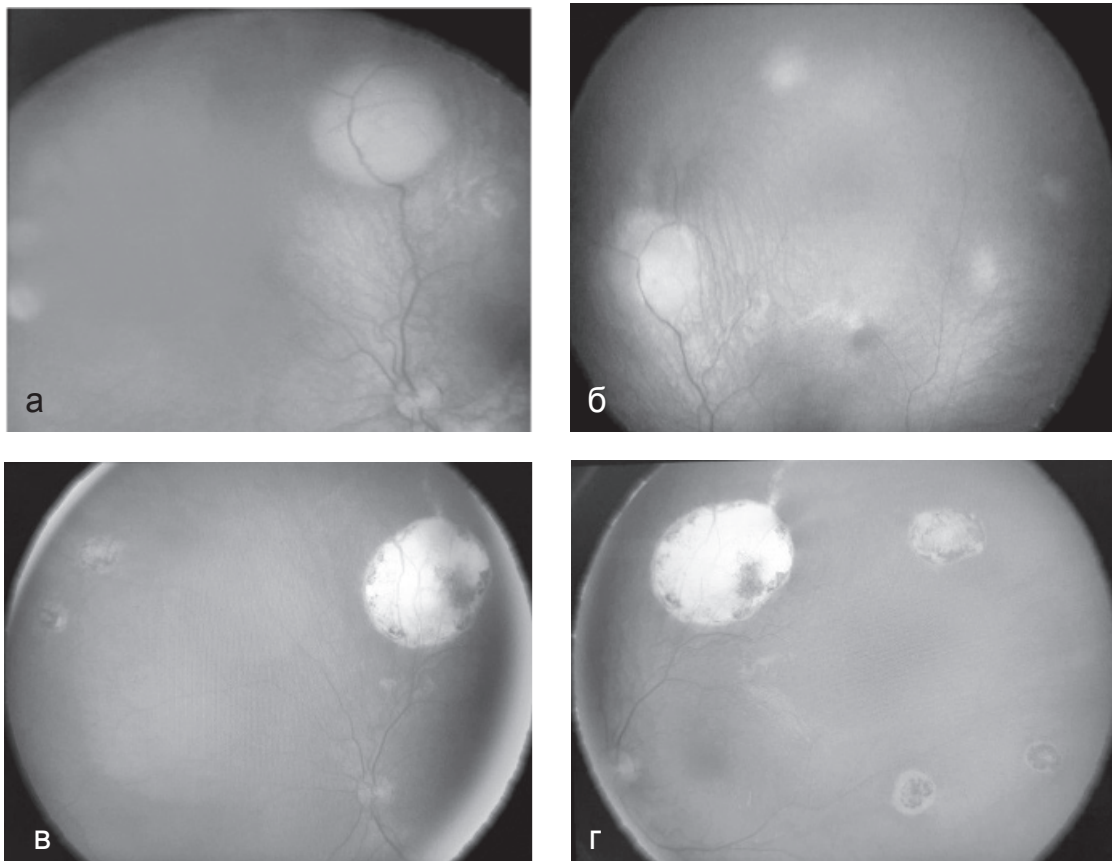


Рис. 2. Фото єдиного лівого ока дитини С. з ретинобластою в стадії Т2N0M0: а, б) до лікування – в ділянці верхньої темпоральної судинної аркади на 2 год промінююче пухлинне вогнище сіро-білого кольору розміром біля 4ДД, на периферії на 3, 3.30, 4, 10 і 10.30 год. дрібні сірі вогнища; в, г) повний регрес усіх пухлин IV типу після комбінованого лікування – 3 поєднаних ПХТ, інтравітреальної хіміотерапії і лазеркоагуляції, з формуванням 6 атрофічних вогнищ ретинобластоми різного розміру на 2, 3, 3.30, 4, 10 і 10.30 год.

Обговорення

Для максимально безпечного проведення ІВХ необхідно дотримуватися цілого ряду заходів. На етапах передопераційної діагностики ретельне офтальмоскопічне і сонографічне обстеження проводиться з метою локалізації та поширеності пухлинних вогнищ і вітреальних клонів та вибору вільного від них місця ІВ ін'єкції [3-5, 14, 15]. Наступним етапом профілактики є абластичність техніки ІВХ.

Найбільш близьким до розробленого способу ІВХ при РБ є методика інтравітреального введення цитостатика, розроблена Munier F. з співав. [13], яка полягає в наступному: забезпечення тимчасової гіпотонії ока за допомогою парацентеза передньої камери з аспірацією того ж обсягу камерної вологи (0,1-0,15 мл), що і ін'єкція в склисте тіло; інтравітреальна ін'єкція голкою 32G, якою під мікроскопом проводиться перпендикулярний прокол кон'юнктиви і склери в 2,5-3,5 мм від лімба в меридіані, вільному від пухлини та вітреальних клонів, поки кінчик голки не досягне центру порожнини склистого тіла; перед видаленням голки в місці ін'єкції проводиться три цикли криоаплікації – заморожування і відтаювання; око обережно струшують пінцетом у всіх напрямках, щоб забезпечити рівномірний розподіл препарату в вітреусі.

Недоліками такої техніки ІВХ, на нашу думку, є:

- додаткова інтраокулярна маніпуляція на оці з внутрішньоочною пухлиною – парацентези передньої камери, що ускладнює техніку проведення ІВ ін'єкції за рахунок гіпотонії ока і зміщення ірідокришталікової діафрагми до переду, що змінює топографію внутрішньоочних співвідношень;

- часті парацентези при ІВХ сприяють зменшенню глибини передньої камери і формуванню передніх синехій із закриттям кута передньої камери та можливо-му розвитку вторинної глаукоми;

- перпендикулярний напрямок ін'єкційного каналу створює прямий шлях рефлюксу із склистого тіла;

- три цикли криоаплікації в місці ін'єкції подовжують час операції, підсилюють після операційний запальний процес і створюють умови для локального стоншування склери, що особливо актуально при проведенні неодноразових ІВ введень.

- трьохразова криоаплікація склери в зоні плоскої частини циліарного тіла також може викликати подальшу його атрофію з розвитком прогресуючої гіпотонії, особливо при частих ін'єкціях.

В розробленому нами способу ІВХ (Патент України № 144595 від 12.10.2020р., бюл. №19) [5] гіпотонія ока досягається шляхом передопераційної внутрішньом'язової ін'єкції діуретика, профілактика рефлюксу із скловидного тіла здійснюється за рахунок низки маніпуляцій: зміщення кон'юнктиви над місцем інтравітреального введення, створення косо-перпендикулярного напрямку ін'єкційного каналу, тампонади місця проколу склери тупфером та субкон'юнктивальним введенням розчину антибіотика, що також запобігає інфікуванню склистого тіла; вибір різних часових меридіанів при повторних ІВХ є профілактикою стоншення склери. Усі ці заходи дозволяють удосконалити техніку інтравітреальної хіміотерапії РБ, підвищити абластику втручання і знизити ризик інтра- і післяопераційних ускладнень при проведенні ІВХ РБ (табл. 1).

Таким чином, відмінними від запропонованого Munier з співав. [13] способу ІВХ, є:

- неінвазивне передопераційне досягнення внутрішньоочної гіпотонії;

- профілактика рефлюксу з скловидного тіла за рахунок:

- а) проколу кон'юнктиви на відстані 1,0-1,5 мм від передбачуваної склеротомії з подальшим її зміщенням;

- б) формування косо-перпендикулярного склерального ін'єкційного каналу;

- в) тампонада місця ін'єкції ватним тупфером при вилученні голки;

Таблиця 1. Переваги розробленого способу ІВХ при РБ

Причина	Наслідки
Передопераційна внутрішньом'язова ін'єкція діуретика у віковій дозі.	Неінвазивне зневоднення склистого тіла діуретиком знижує ВОТ.
Прокол кон'юнктиви на відстані 1-1,5 мм із зміщенням її над місцем ІВ введення.	Створює клапан з кон'юнктивальної тканини, що блокує рефлюкс склистого тіла.
Утворення косо-перпендикулярного ін'єкційного склерального каналу.	Зменшує можливість рефлюксу склистого тіла за рахунок топографії склерального тунелю.
Тампонада місця ін'єкції ватним тупфером.	Здійснює одночасне тимчасове блокування рефлюксу склистого тіла.
Субкон'юнктивальне введення розчину антибіотика до формування валика.	Створює тривале блокування склерального каналу з одночасною профілактикою інфікування склистого тіла.
Здійснення ІВ ін'єкції в різних меридіанах при повторних ІВХ.	Профілактика стоншення склери при повторних ІВХ.

г) введення в зону ін'єкції під кон'юнктиву розчину антибіотику до формування валика.

– зниження ризику розвитку інтра- та післяопераційних ускладнень шляхом відмови від додаткових маніпуляцій (парацентеза передньої камери і криоаплікацій в зоні ін'єкції) та здійснення інтравітреальних ін'єкцій в різних меридіанах за необхідності їх повторення.

Заключення

Розроблена методика ІВХ внутрішньочної РБ є малоінвазивною, простою у виконанні та запобігає розвитку інтра- та післяопераційних ускладнень. Аблас-тичність, яка досягається шляхом зменшення рефлексу скловидного тіла, підтверджується відсутністю екстрабульбарного росту, рецидивів в орбіті і віддалених метастазів.

Література

1. **Боброва Н.Ф., Науменко В.О., Сорочинська Т.А., Комарницька Т.І.** Спосіб лікування резидуальних і рецидивуючих ретинобластом, що локалізуються постекваторіально. Патент України № 133456 від 10.03.2018, бюл. №7.
2. **Боброва Н.Ф., Науменко В.О., Сорочинська Т.А., Троніна С.А., Дембовецька Г.М.** Діагностика і лікування дітей із злоякісною пухлиною сітківки – ретинобластомою (протокол) // Офтальмол. журн. – 2012. – №1. – С.80-84.
3. **Боброва Н. Ф., Сорочинська Т. А.** Спосіб комбіновано-го лікування ретинобластоми. Патент України 55690 від 27.12.2010
4. **Боброва Н. Ф., Сорочинська Т. А.** Комбінована (інтравітреальна та внутрішньовенна) поліхіміотерапія в системі органозбережного лікування ретинобластоми // Офтальмол. журн. – 2011. – №2. – С.38-44.
5. **Боброва Н.Ф., Сорочинська Т.А., Братишко О. Ю.** Спосіб інтравітреальної хіміотерапії ретинобластоми. Патент України №144595 від 12.10.2020, бюл. №19.
6. Ретинобластома: моногр. / Під ред. Н.Ф. Бобрової. – Одеса: Издательский центр, 2020. – 324 с.:ил.
7. **Ericson L.A.** Present therapeutic resources in retinoblastoma. / L.A. Ericson, B.H. Rosengren // Acta Ophthalmol. – 1961. – V. 39. – P. 569–576.
8. **Frederici T.J.** Intravitreal injections. AAO's Focal Points. Clinical Modules for Ophthalmologists. – 2009. – V. 27 (8, module 2). – P. 1-12
9. **Ghassemi F, Khodabande A.** Risk definition and management strategies in retinoblastoma: current perspectives. Clinical Ophthalmology. – 2015:9 985–994
10. **Jager R.D., Aiello L.P., Patel S.C. et al.** Risks of intravitreous injection: a comprehensive review. // Retina. – 2004. – V. 24. – P. 676-698
11. **Kaneko A.** Eye-Preservation Treatment of Retinoblastoma with Vitreous Seeding. / A. Kaneko, Suzuki S. // Japanese Journal of Clinical Oncology. – 2003. – V. 33. – P. 601-607.
12. **Munier F.L.** Intravitreal chemotherapy for vitreous seeding in retinoblastoma: Recent advances and perspectives / F.L. Munier, M.C. Gaillard, A. Balmer, M. Beck-Popovic // Saudi Journal of Ophthalmology. – 2013. – V. 27. – P. 147–150.
13. **Munier F.L.** Profiling safety of intravitreal injections for retinoblastoma using an anti-reflux procedure and sterilization of the needle track. / F.L. Munier, S. Soliman, A. Moulin et al // Br. J. Ophthalmol. – 2012. – v. 96(8). – P. 1084–1086.
14. **Seregard S.** Intravitreal chemotherapy for recurrent retinoblastoma in an only eye. / S. Seregard, B. Kock, E. Trampe // Br J Ophthalmol. – 1995. – V. 79. – P. 194–195.
15. **Shields C.L.** Intravitreal melphalan for persistent or recurrent retinoblastoma vitreous seeds: preliminary results. / C.L. Shields, F.P. Manjandavida, S. Arepalli et al. // JAMA Ophthalmol. – 2014. – V. 132(3). – P. 319–325.
16. **Smith SJ, Smith BD.** Evaluating the risk of extraocular tumour spread following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review // Br J Ophthalmol. – 2013. – Vol. 97 (10). – P.1231-1236.
17. **Suzuki S., Aihara Y., Fujiwara M., Sano S., Kaneko A.** Intravitreal injection of melphalan for intraocular retinoblastoma // Jpn J Ophthalmol. – 2015. – Vol. 59(3). – P.164-72.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Зовнішні джерела фінансування відсутні.

Надійшла 12.11.2021

Повышение аблас-тичности интравитреальной химиотерапии ретинобластомы

Боброва Н.Ф., Сорочинская Т.А., Тронина С. А., Братишко А.Ю.

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины»; Одесса (Украина)

Актуальность. Интравитреальное (ИВ) введение цитостатиков, по мнению ряда исследователей, является перспективным направлением локальной химиотерапии (ХТ) ретинобластомы (РБ), поскольку позволяет добиться наиболее высокой концентрации химиотерапевтического агента при введении его непосредственно в полость глаза. Вместе с тем внутривитреальный путь введения является инвазивным. Одним из основных факторов, препятствующих внедрению интравитреальной химиотерапии (ИВХ) РБ, наряду с

вероятностью возникновения внутриглазных осложнений, является опасение вероятности экстернализации внутриглазной опухоли через инъекционный канал и экстрабульбарного ее распространения.

Цель. Разработать способ интравитреальной химиотерапии внутриглазной ретинобластомы в целях повышения ее аблас-тичности путем профилактики экстрабульбарной диссеминации опухоли.

Материал и методы. В отделе офтальмопатологии детского возраста ГУ «Институт ГБ и ТТ им. В.П.

Филатова» разработана техника ИВХ при РБ. По предложенной методике было выполнено 253 ИВ инъекции у 30 детей (37 глаз) в T1-T3 стадиях РБ. ИВХ проводилась в операционной в условиях общей анестезии.

Результаты. Преимуществами разработанной техники ИВХ являются: достижение внутриглазной гипотонии без дополнительного парацентеза; исключение рефлюкса стекловидного тела за счет смещения конъюнктивы и косо-перпендикулярного направления инъекционного канала; тампонада места прокола склеры валиком субконъюнктивальной инъекции; профилактика витреального инфицирования и истончения склеры при повторных ИВХ. Операционные и послеоперационные осложнения во всех случаях от-

сутствовали, признаков экстрабульбарного распространения РБ после ИВХ не наблюдалось. Количество ИВ инъекций в 1 глаз составило по показаниям от 1 до 13.

Выводы. Разработанная техника ИВХ проста, безопасна, не требует дополнительных внутриглазных манипуляций, обеспечивает малоинвазивность и абластичность интравитреальных инъекций при РБ.

Абластичность разработанного метода ИВХ внутриглазной РБ достигается путем уменьшения рефлюкса стекловидного тела рядом выше приведенных манипуляций с одновременным уменьшением травматичности вмешательства и предотвращения развития осложнений, что обеспечивает малоинвазивность и безопасность ИВХ.

Ключевые слова: ретинобластома, химиотерапия, интравитреальное введение