

УДК 617.735-006.487-089:615.28.032]:001.895

Високодозна інтравітреальна хіміотерапія в лікуванні ретинобластоми високого ризику

Н. Ф. Боброва, д-р мед. наук; Т. А. Сорочинська, канд. мед. наук; С. А. Троніна, канд. мед. наук;
Т. В. Романова, канд. мед. наук; О. Ю. Братішко, молод. наук. співр.

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

Актуальність. Найбільш перспективним напрямком поліхіміотерапії (ПХТ) ретинобластоми (РБ) є локальне інтравітреальне введення цитостатиків – інтравітреальна хіміотерапія (ІВХТ), яка у поєднанні з системною поліхіміотерапією дозволяє забезпечити максимальний вплив на пухлину.

Мета – удосконалити методику первинної поєднаної ПХТ шляхом підвищення дози та скорочення інтервалу ІВХТ цитостатиком мелфалан у випадках ретинобластоми високого ризику.

Матеріал та методи. Згідно з удосконаленою методикою інтравітреальну ін'єкцію цитостатика мелфалан здійснювали у дозі 20 або 30 мкг в 0,1 мл в залежності від розмірів пухлини та типу вітреальних клонів при скороченні термінів ІВ ін'єкцій до 10-11 діб. Запропонований спосіб лікування був застосований у 7 хворих у віці від 2 до 60 місяців (в середньому $42 \pm 4,1$ місяців) на 8 очах з високоризиковими пухлинами великого розміру – в стадії Т3 на 7 очах, в стадії Т2 на 1 оці.

Результати. Запропонований спосіб лікування високоризикових РБ Т3 стадії +/- з вітреальними клонами, який передбачає локальну хіміотерапію в підвищеній дозі 20 мкг або 30 мкг в 0,1 мл кожні 10-14 днів на фоні розробленого способу поєднаної ПХТ з проведенням системної ПХТ – хеморедуктації кожні 3 тижні, дозволяє забезпечити регресивні зміни ретинобластоми – зменшення розмірів, ущільнення та кальцинацію пухлини, розсмоктування, кальцинацію та некротичні зміни вітреальних клонів у випадках, коли стандартна доза інтравітреальної хіміотерапії 10 мкг в 0,1 мл не є достатньою.

Основними показаннями для збільшення дози ІВ мелфалана є:

- 20 мкг – пухлини великого розміру Т2-Т3 стадії з порушенням цілостності капсули пухлини, вітреальні клони класу «пил» або «хмари», макулярна або юкстамакулярна локалізація вогнищ РБ;

- 30 мкг – пухлини великого розміру Т3 стадії з розривом капсули і виходом фрагментів пухлини в скловидне тіло, вітреальні клони класу «сфери», відсутність зору і перспектив для його відновлення, в якості альтернативи енуклеації при відмові батьків від неї.

Ключові слова:

ретинобластома, інтравітреальна хіміотерапія, поєднана хіміотерапія, діти

Актуальність. Найбільш перспективним напрямком поліхіміотерапії (ПХТ) ретинобластоми (РБ) є локальне інтравітреальне введення цитостатиків – інтравітреальна хіміотерапія (ІВХТ), яка у поєднанні з системною поліхіміотерапією дозволяє забезпечити максимальний вплив на пухлину. Розроблений в відділенні дитячої офтальмології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМНУ» метод первинної поєднаної ПХТ [1, 2], який передбачає застосування цих двох шляхів введення хіміопрепаратів, дозволяє досягти найбільш високої концентрації хіміотерапевтичного агенту при введенні його безпосередньо в порожнину ока, з можливим зменшенням загального токсичного навантаження на організм дитини [4, 13].

Особлива увага має приділятися вибору цитостатика та оптимального його режиму введення та дозу-

вання, що пошкоджує пухлинні клітини, але є не катастрофічно шкідливим для нормальних тканин ока. На даний час загально визнаним цитостатиком для ІВ ХТ є мелфалан, однак оптимальні дози та терміни його введення до теперішнього часу остаточно не визначені.

Мета роботи – удосконалити методику первинної поєднаної ПХТ шляхом підвищення дози та скорочення інтервалу ІВХТ цитостатиком мелфалан у випадках ретинобластоми високого ризику.

Матеріал та методи

У відділі офтальмопатології дитячого віку Інституту був розроблений спосіб лікування ретинобластом в стадії Т3 (високоризикових та рецидивуючих), що по-

лягає у проведенні поєднаної поліхіміотерапії – системної хеморедуктації та інтравітреального введення алкілуючого протипухлинного препарату Алкеран (діюча речовина мелфалан) у підвищеній дозі 20 або 30 мкг в 0,1 мл, а термін між інтравітреальними введеннями зменшують до 10-14 днів в залежності від стадії і розмірів пухлини, розповсюдження та типу вітреальних клонів [6].

Запропонований спосіб лікування був застосований у 7 хворих у віці від 2 до 60 місяців (в середньому $42 \pm 4,1$ місяців) на 8 очах з високоризиковими пухлинами великого розміру – в стадії Т3 на 7 очах, в стадії Т2 на 1 оці. Серед яких у 3 дітей була двостороння РБ: в стадії Т3 – 3 ока, в стадії Т2 – 1 око та у 4 дітей РБ була односторонньою в стадії Т3 – 4 ока. Із загальної кількості у 3 дітей (3 ока) був виявлений мультифокальний ріст, у 4 (4 ока) – вітреальні клони класу хмари та сфери, серед яких у 3 дітей (3 ока) внаслідок пошкодження.

ІВ ХТ виконувалась всім дітям (8 очей) у складі первинної поєднаної ПХТ у кількості 1-6 курсів. Доза мелфалану 20 мкг введена на 6 очах, при чому на 2 очах дозування 20 мкг використовувалось після попереднього введення дози 10 мкг та її недостатньої ефективності (рис. 1 а – див. 3 стор. обкладинки). Дозування 30 мкг введено на 2 очах, на 1-му з яких лікування починалось з ІВ ін'єкції мелфалану в дозі 20 мкг і в наслідок недостатньої її ефективності була підвищена. Інтервали між ІВ ХТ склали від 10 до 14 днів (в середньому $10,7 \pm 1,2$ днів). Кількість ІВ ін'єкцій на одне око в дозуванні 20 мкг становило від 3 до 10 (в середньому $5,1 \pm 1,6$ ін'єкцій) та в дозуванні 30 мкг від 4 до 12 (в середньому 8 ± 3 ін'єкцій).

Результати

Після проведеного лікування розміри пухлин зменшились в середньому до $5,7 \pm 1,35$ мм на $5,9 \pm 1,7$ мм з проміненцією до $1,57 \pm 1,07$ мм (рис. 1 б – див. 3 стор. обкладинки). В ході операції та в ранньому післяопераційному періоді ускладнень не спостерігалось.

У якості консолідуючої терапії у 6 дітей (8 очей) була виконана додаткова фокальна лазерна коагуляція пухлинних вогнищ, 1 – інтраартеріальна хіміотерапія (алкеран + топотекан), у 2 – брахітерапія. Термін спостереження становить від 4 місяців до 5 років.

Ускладненням у віддаленому періоді були дистрофічні зміни сітківки різного ступеня виразності. Гострота зору збереженого ока становила від світловідчуття до 0,13.

В результаті лікування всі очі були збережені з досягненням контролю пухлини у вигляді зменшення її розмірів, консолідації та розсмоктування клонів. У 8 дітей (9 очей) досягнутий повний регрес пухлинних вогнищ, та у 1 дитини пухлина і вітреальні клони в стані вираженого регресу, вона продовжує лікування.

Клінічний приклад. Дівчинка Д., 4 років скерована до Інституту після обстеження за місцем проживання у зв'язку зі скаргами на світіння зіниці. При обстежен-

ні в умовах загальної анестезії на очному дні виявлено велике пухлинне вогнище в нижньо-зовнішньому квадранті, яке розповсюджувалось по всьому задньому полюсу та було повністю прикрито аморфною часткою пухлини, котра коливалась над вогнищем внаслідок розриву капсули пухлини і виходом великої кількості об'єму пухлини у порожнину скловидного тіла (рис. 2 – див. 3 стор. обкладинки). По даним УЗ-сканування: пристінково, примикаючи до ДЗН об'ємне утворення з проміненцією 7 мм та протяжністю до 17 мм з осумкованою зависсю дрібнодисперсних структур низької ехогенності розміром 4,5 мм на 9,5 мм над ним. На підставі клініко-інструментального дослідження встановлений діагноз: молатеральна ретинобластома правого ока в стадії Т3в.

Враховуючи результати обстеження була рекомендована енуклеація ураженого ока, від якої батьки відмовились. В якості крайньої спроби з метою органозберігаючої терапії була проведена локальна хіміотерапія з використанням інтравітреальної ін'єкції цитостатика мелфалану в дозі 30 мкг в праве око, після чого пухлина значно зменшилась в розмірі, по даним УЗ сканування проміненція її становила 3,5 мм, протяжність 5,0 x 5,5 мм (рис. 3 – див. 3 стор. обкладинки).

Через 10 днів була виконана друга ІВ ін'єкція мелфалану в тій же дозі, яка була доповнена системним курсом ВВ ПХТ (СЕV-протокол). Всього було виконано 19 ІВ ін'єкцій цитостатика мелфалану в дозі 30 мкг з терміном введення препарату 10 днів та 4 курса хеморедуктації (СЕV-протокол) з досягненням значного регресу пухлини (рис. 4 – див. 3 стор. обкладинки). За даними УЗ-сканування максимальна проміненція пухлини зменшилась до 0,82 мм, з протяжністю 2,88 мм, з її повною кальцинацією, а також розсмоктуванням та консолідацією пухлинних клонів з класу «сфера» до класу «пил» та «хмара».

Термін віддаленого спостереження один рік з повним регресом пухлини І типу (кальцинація) та вітреальних клонів – зберігаються помутніння скловидного тіла у вигляді тяжів, що поступово розсмоктуються та зменшуються.

Обговорення

Закордонними дослідниками проводилось вивчення впливу різних дозувань цитостатика мелфалану в лікуванні РБ. Так, Suzuki S. та Kaneko A. починали лікування рецидивуючих або резидуальних РБ з вітреальними клонами з дози 8 мкг ІВ мелфалану (43 ока - 154 ін'єкції) і отримали 55,8 % органозберігаючого ефекту за методом Каплан-Меєра. Згодом доза ІВ мелфалану була збільшена ними до 24-30 мкг на 1 ін'єкцію [15]. На 68 % очах досягнуто повний контроль вітреальних клонів, але в 19 % відзначено рецидив через (10,0±4,9) місяців. 47 % і 27 % очей без первинної макулярної локалізації зберегли гостроту зору > 0,5 і > 1,0 відповідно. У той же час відмова від системної ПХТ призвела до розвитку віддалених метастазів або інтра-

краніальної інвазії у 11 пацієнтів з РБ високого ризику, в т.ч. з інвазією зорового нерва [16].

Munier з співавт. зробили висновок про мінімальні токсичність та ускладнення при ІВ введенні 20-30 мкг в 0,1 мл мелфалана з інтервалом в 1 тиждень 23 пацієнтам з рецидивом вітреальних клонів РБ після попередньої інтенсивної терапії. У 87 % вдалося уникнути енуклеації і зовнішнього опромінення в термін до 22 місяців спостереження [12]. Ghassemi і Shields [10] повідомили про 12 очей, пролікованих ІВ ін'єкціями мелфалана з приводу рецидиву вітреальних клонів після попередньої ВВ та ІА ХТ. При малих дозах мелфалана (8-10) мкг вони відзначали слабку реакцію пухлини (43 % регресу у строки більше 6 місяців спостереження) і мінімальні ускладнення, в той час, як великі дози 30-50 мкг надавали значного ефекту на пухлину (100 % регресу), але доза 50 мкг була токсичною і викликала стійку гіпотонію з наступною атрофією очного яблука. Пізніше Shields з співавт. [14] опублікували результати додаткових 55 ІВ ін'єкцій мелфалана в дозі 20-30 мкг з інтервалом 1 місяць в 16 випадках РБ з рецидивом вітреальних клонів. 100 % органозберігаючий ефект був отриманий після 2-6 ІВ ХТ (в середньому 4).

Ghassemi F. і Khodabande A. [11] проводять ІВ ХТ у випадках рецидиву або резидуальних вітреальних клонів після ВВ або ІА ХТ і монокулярним пацієнтам при будь-яких типах клонів після закінчення або під час ВВ або ІА ХТ кожні 2 тижні до повного їх зникнення або кристалізації.

Перед застосуванням високих дозувань цитостатика мелфалан в клінічній практиці в відділі офтальмопатології дитячого віку було проведено експериментальне дослідження з вивчення впливу різних доз мелфалану (від 5 мкг до 40 мкг) при різних режимах ІВ введення в око кролів [5, 9], яке показало що ступінь виразності змін сітківки ока кролика після ІВ введення мелфалана залежить від його дозування та кратності ін'єкцій. Електронна мікроскопія виявила деструктивні зміни в клітинах пігментного епітелію сітківки (ПЕС), фоторецепторних (ФК) та мюлеровських клітинах (МК). Мінімальні зміни структур ПЕС і ФК відзначалися при введенні мелфалана в дозуванні 5 мкг. З підвищенням дози і кратності введення цитостатика збільшувалась ступінь виразності і глибина ураження всіх шарів сітківки: повторне введення дози 10 мкг викликає більш значні зміни в клітинах ПЕС і ФК, у порівнянні з 5 мкг, при збереженні гіпертрофії відростків МК. Дозування 20 мкг мелфалана як при одно- так і при дворазовому введенні викликає грубі зміни структур сітківки, гліоз, некроз і т. д. Введення 30 мкг і 40 мкг мелфалану призводить до пошкодження не тільки всіх структур сітківки, а й хоріокапілярного шару з заміщенням зруйнованих елементів сітківки гіпертрофованими відростками МК.

Застосування дози мелфалана 10 мкг показало хороші клінічні результати при органозберігаючому

лікування ретинобластом [3, 7, 8]. Ефективність первинної ППХТ з ІВ Х в дозі 10 мкг мелфалана склала 100% при РБ в стадії Т1, 95,2% в стадії Т2, але тільки в (60-71,4) % в стадії Т3 [4]. Підвищення ефективності органозберігаючого лікування пухлин великого розміру та вітреальних клонів при Т3 стадіях РБ може бути досягнуто тільки при підвищенні дози ІВ введення цитостатика, оскільки збільшувати дозування системної ПХТ не є можливим у зв'язку з її токсичним впливом на весь організм дитини.

Таким чином, не дивлячись на цитотоксичне ураження клітин сітківки з розвитком її гліозу при ІВ введенні великих доз мелфалана (20 мкг і більше) [5], що погіршує прогноз відновлення зору, у випадках великих пухлин, розташованих в задньому полюсі, що перекривають ДЗН та вражають макулу, первісно обумовлюючи низькі зорові функції, для деструкції пухлини зі збереженням ока можлива високодозова ІВ ХТ з ігноруванням негативного впливу цитостатика на сітківку.

Необхідність збільшення дози мелфалану при ІВ ХТ ретинобластом великого розміру Т3 стадії обумовлено випадками, коли органозбережна терапія проводиться у вигляді крайньої спроби в якості альтернативи енуклеації. Ретинобластоми високого ризику, що супроводжуються розривом капсули пухлини, вітреальними та субретинальними клонами, а також рецидивуючі пухлини потребують більш агресивного впливу, якого можна досягнути тільки збільшенням ІВ дози цитостатика.

Заключення

Таким чином, як свідчать проведені нами клінічні дослідження, запропонований спосіб лікування високоризикових РБ Т3 стадії +/- з вітреальними клонами, який передбачає локальну хіміотерапію в підвищеній дозі 20 мкг або 30 мкг в 0,1 мл кожні 10-14 днів на фоні розробленого способу поєднаної ПХТ з проведенням системної ПХТ – хеморедуктації кожні 3 тижні, дозволяє забезпечити регресивні зміни ретинобластоми – зменшення розмірів, ущільнення та кальцинацію пухлини, розсмоктування, кальцинацію та некротичні зміни вітреальних клонів у випадках, коли стандартна доза інтравітреальної хіміотерапії 10 мкг в 0,1 мл не є достатньою.

Основними показаннями для збільшення дози ІВ мелфалана є:

- 20 мкг – пухлини великого розміру Т2-Т3 стадії з порушенням цілостності капсули пухлини, вітреальні клони класу «пил» або «хмари», макулярна або юкстапапілярна локалізація вогнищ РБ;

- 30 мкг – пухлини великого розміру Т3 стадії з розривом капсули і виходом фрагментів пухлини в скловидне тіло, вітреальні клони класу «сфери», відсутність зору і перспектив для його відновлення, в якості альтернативи енуклеації при відмові батьків від неї.

Література

1. **Боброва Н.Ф.** Спосіб комбінованого лікування ретинобластоми/ Н.Ф.Боброва, Т.А.Сорочинская // ПУ 55690 2010 Промислова власність. Офіційний бюлетень. – 2010. – № 24. – С. 15-34
2. **Боброва Н.Ф.** Комбинированная (интравитреальная и внутривенная) полихимиотерапия в системе органосохранного лечения ретинобластоми / Н.Ф. Боброва, Т.А. Сорочинская // Офтальмол. журн. – 2011. – № 2. – С. 38-44.
3. **Боброва Н.Ф.** Локальная химиотерапия ретинобластом / Н.Ф.Боброва, Т.А.Сорочинская // Сб.науч. трудов, научно-практическая конференция офт. с международным участием «Восток-Запад», Уфа. –2011. – С. 374-376.
4. **Боброва Н.Ф.** Эффективность сочетанной полихимиотерапии ретинобластоми / Н.Ф. Боброва, Т.А. Сорочинская // Мат. Всеукраїнськ. наук.-практ. конф. «Актуальні питання офтальмології». – Одеса, Івано-Франківськ, 2019. – С. 9–11.
5. **Боброва Н. Ф.** Ультраструктурные изменения сетчатки кролика при однократном интравитреальном введении различных доз мелфалана / Н. Ф.Боброва, Т. А.Сорочинская, Н.И.Молчанюк, А. Ю. Братишко // Офтальмол. журн. – 2020. – № 4. – С. 50-55.
6. **Боброва Н.Ф., Сорочинська Т.А., Троніна С.А., Братишко О.Ю.** Спосіб лікування високоризикових та рецидивуючих ретинобластом; № 101618 Опубл. 04.01.2021, бюл. № 19.
7. **Bobrova N.** Current retinoblastoma management with intravitreal chemotherapy application / N. Bobrova, T. Sorochinskaya // Abstract Book Joint Congress of SOE/AAO. – 2011. – Geneva, Switzerland. – P.146-147
8. **Bobrova N.F.** Intravitreal Chemotherapy – the first line of Retinoblastoma salvage eye treatment. / N.F. Bobrova, T.A.Sorochinskaya, I.M. Levyskyu // Book of Abstracts 39th Annual Meeting of European Society, Germany. – 2013. – P. 82.
9. **Bobrova N.F.** Different melphalan dozes intravitreal influence on rabbit's retina /N.F. Bobrova, T.A. Sorochynska, I.M. Levyskyu // Abstract Book of Meeting Ophthalmic oncology group. – Moscow, Russia. – 2015.- P.51
10. **Ghassemi F.** Intravitreal melphalan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. / Ghassemi F, Shields C. // Arch Ophthalmol. – 2012. – V. 130. – P. 1268-1271.
11. **Ghassemi F.** Risk definition and management strategies in retinoblastoma: current perspectives / F. Ghassemi, A. Khodabande // Clinical Ophthalmology. – 2015. –V.9. – P. 985–994.
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. **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.
14. **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.
15. **Suzuki S.** Vitreous injection therapy of melphalan for retinoblastoma (abstract). / S Suzuki, A Kaneko // 15th Biennial Meeting. International Society of Ocular Oncology. – Buenos Aires, Argentina –2011. – November 14-17
16. **Suzuki S.** Intravitreal injection of melphalan for intraocular retinoblastoma/ S Suzuki, Y Aihara, M Fujiwara, S Sano, A Kaneko // Jpn J Ophthalmol. Epub 2015. – Mar.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор листування: Троніна Світлана Альфредівна - filatov.detskoe7@gmail.com

Відмова від відповідальності: висловлені у поданій статті думки всіх авторів є їх власними

Джерело підтримки: відсутнє.

Декларація про конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність жодного реального чи потенційного конфлікту інтересів (фінансові, персональні, професійні та інші інтереси), які б могли вплинути на думку стосовно предмету чи матеріалів описаних та обговорених в даній рукописі.

Надійшла 20.05.2022

Высокодозовая интравитреальная химиотерапия в лечении ретинобластоми высокого риска

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

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

Актуальность. Наиболее перспективной областью полихимиотерапии ретинобластоми (РБ) является локальное интравитреальное введение цитостатика – интравитреальная химиотерапия (ИВХТ), которая в сочетании с системной полихимиотерапией позволяет оказывать максимальное влияние на опухоль.

Цель – усовершенствовать метод первичной комбинированной полихимиотерапии (ПХТ) за счет увеличения дозы и уменьшения интервала ИВХТ цитостатиком мелфалан в случаях ретинобластоми высокого риска.

Материал и методы. Согласно усовершенствованному методу, интравитреальная инъекция цитостатика мелфалан проводилась в дозе 20 или 30 мкг в 0,1 мл, в зависимости от размера опухоли и типа витреальных клонов при сокращении сроков инъекций до 10-11 дней. Предлагаемый метод лечения был применен у 7 пациентов в возрасте от 2 до 60 месяцев (в среднем 42±4,1 месяца) на 8 глазах с опухолями высокого риска большого размера – в стадии T3 – на 7 глазах, в стадии T2 – на 1 глазу.

Результаты. Предложенный метод лечения РБ высокого риска стадии T3 +/- с витреальными клонами, который включает в себя локальную химиотерапию в повышенной дозе 20 мкг или 30 мкг в 0,1 мл каждые 10-14 дней на фоне разработанного способа сочетанной ПХТ с проведением системной ПХТ – хеморедуктации каждые 3 недели, позволяет обеспечить регрессивные изменения ретинобластомы – уменьшение размера, уплотнение и кальцификацию опухоли, резорбцию, кальцификацию и некротические изменения витреальных клонов в случаях, когда стандартная доза интравитреальной химиотерапии 10 мкг в 0,1 мл является недостаточной.

Основными показаниями для увеличения дозы мелфалана являются:

- 20 мкг – опухоли большого размера T2 -T3 стадий с нарушением целостности опухолевой капсулы, витреальные клоны класса «пыль» или «облако», макулярная или юкстамакулярная локализация очагов РБ;
- 30 мкг – опухоли большого размера T3 стадии с разрывом капсулы и выходом фрагментов опухоли в стекловидное тело, витреальные клоны класса «сферы», отсутствие зрения и перспективы его восстановления, в качестве альтернативы энуклеации при отказе родителей от нее.

Ключевые слова: ретинобластома, интравитреальная химиотерапия, сочетанная химиотерапия, дети