

УДК: 617.735-006.487-085.277-053.2

ИНТРАВИТРЕАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПО НОВЫМ МЕТОДИКАМ В ОРГАНОСОХРАННОМ ЛЕЧЕНИИ РЕТИНОБЛАСТОМЫ**Боброва Н.Ф., Сорочинская Т.А.***ДУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П.Филатова НАМН Украины». Одесса, Украина***Summary*****Intravitreal chemotherapy using new techniques in organo-saving treatment of retinoblastom****Bobrova N.F., Sorochinskaya T.A.**State Institution "Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy V.P. Filatov NAMS of Ukraine", Odessa, Ukraine*

A promising method of local CT is the intravitreal (IV) administration of cytostatics, of which melphalan is recognized as the most effective. IVCh allows the highest concentration of the chemotherapeutic agent to be obtained in the tissues of the eye with its minimum systemic concentration in the body, which reduces the risk of a general cytostatic side effect. 59 children were treated - 31 boys, 28 girls. The doses of melphalan and the time of administration were calculated according to tumor parameters. Indications have been developed for high-dose local chemotherapy (intravenous administration of melphalan at doses of 20 and 30 μg), which in combination with systemic chemoreduction and consolidation therapy has made it possible to save the eye in 92.3% of cases even with advanced T3 stages of retinoblastoma.

Keywords: *retinoblastoma, intravitreal chemotherapy, melphalan*

Введение. Органосохранная терапия в настоящее время является основным направлением лечения ретинобластомы (РБ) и базируется на полихимиотерапии (ПХТ) - системной внутривенной хеморедукции и локальной - интравитреальной (ИВХ), интраартериальной (ИАХ) и периокулярной химиотерапии (ХТ) [2, 3, 7, 15]. Перспективным методом локальной ХТ является интравитреальное (ИВ) введение цитостатиков, из которых наиболее эффективным признан мелфалан [3, 7, 11 - 13]. ИВХ позволяет достичь максимально высокой концентрации химиотерапевтического агента в тканях глаза при минимальной его системной концентрации в организме, что снижает риск общего побочного действия цитостатика. [3, 7, 12, 13].

Однако внутриглазной путь введения химиопрепаратов, несмотря на свою эффективность, является инвазивным и связан с риском диссеминации РБ за пределы глазного яблока, что требует повышения абластичности ИВХ. Также до настоящего времени не установлены оптимальные дозы и режимы ИВ введения мелфалана при различных стадиях РБ.

Цель. Разработать оптимальные методики ИВХ: абластичную, дозировки цитостатика и режимов в органосохранном лечении РБ различных стадий.

Материал и методы. Пролечено 59 детей (80 глаз) с монологатеральной - 22 ребенка (22 глаза) и билатеральной РБ - 37 детей (58 глаз, 16 из которых были единственными после энуклеации парного худшего глаза с далекозашедшей стадией РБ, подлежащей органосохранному лечению). Возраст детей при первичном обращении составил от 1 до 105 месяцев (18.26 ± 16.34 мес.). Мальчиков было 31, девочек - 28. Превалировали глаза с далекозашедшей Т3 стадией РБ (53.8%), чаще с монологатеральной РБ (63.6%). 30% глаз с РБ были в стадии Т2, с одинаковой частотой при моно- и билатеральных опухолях, и меньше всего (16.2%) РБ Т1 стадии.

Органосохранное лечение начиналось с сочетанной ПХТ по разработанной оригинальной методике [1], включающей первичную ИВХ цитостатиком мелфалан в различных дозировках с системной хеморедукцией на следующий день. ИВХ проводилась по новой абластичной методике [4], суть которой будет изложена ниже. Дозы мелфалана и сроки введения рассчитывались в зависимости от параметров опухоли [6]. Дополнительно проводилась консолидирующая терапия: лазер, крио-, брахитерапия, в редких случаях - наружное облучение. Отдаленные наблюдения составили 6 мес. - 125 мес. (в среднем 56.7 ± 24.8мес.).

Результаты. Нами разработан новый метод

абластичной ИВХ, согласно которому снижение ВГД достигается предоперационной внутримышечной инъекцией диуретика в возрастной дозировке; выбор места ИВ инъекции осуществляется под операционным микроскопом в свободном от опухоли и клонов квадранте в 3,5-4 мм от лимба; при повторных ИВХ - в разных часовых меридианах; прокол конъюнктивы на расстоянии 1-1,5мм от предполагаемого прокола склеры со смещением ее над местом ИВ введения; прокол склеры с формированием косо-перпендикулярного инъекционного канала иглой 31 G; контроль положения иглы в витреусе для предотвращения контакта с опухолью и травмирования хрусталика, медленное струйное введение приготовленного ex tempore цитостатика в объеме 0,1 мл в разных разведениях в зависимости от показаний; быстрое извлечение иглы с одномоментной тампонадой места инъекции ватным тупфером; введение под конъюнктиву в зону инъекции раствора антибиотика до формирования валика; «встряхивание» глаза пинцетом в течение 30-60 сек для равномерного распределения цитостатика в стекловидном теле; стерильная повязка до следующего дня. [4]

С применением абластической методики пролечено 23 глаза. Количество ИВ инъекций в 1 глаз составило по показаниям от 1 до 19. Операционные и послеоперационные осложнения во всех случаях отсутствовали. В отдаленном периоде экстрабульбарного распространения РБ и отдаленного метастазирования не выявлено ни в одном случае, что свидетельствует о безопасности и абластичности разработанной методики ИВХ.

При больших опухолях с витреальной инвазией в 13 случаях нами была применена высокодозная ИВХ (20мкг - 8 глаз и 30 мкг - 5 глаз) каждые 10-12 дней. Были разработаны показания для ИВХ различными дозами мелфалана:

- 10 мкг - Т1 стадия РБ с мультифокальным или эндофитным ростом, лучший глаз при билатеральном поражении, дети первых месяцев жизни;

- 20 мкг - опухоли Т2-Т3 стадии, витреальные клоны класса «пыль» или «облако», макулярная или юкстапапиллярная локализация очагов РБ;

- 30 мкг - большие очаги РБ Т3 стадии с разрывом капсулы и выходом фрагментов опухоли в стекловидное тело, витреальные клоны класса «сферы», отсутствие зрения и перспектив для его восстановления, в качестве альтернативы энуклеации при отказе родителей от последней.

Количество высокодозных ИВХ в 1 глаз составило от 3х до 18.

В отдаленном периоде наблюдения (6 - 42 месяца) после сочетанной ПХТ с ИВХ мелфала-

ном в дозе 10 мкг удалось сохранить 85,1% глаз с РБ, в дозе 20 и 30 мкг – 92.3%.

Обсуждение. Определяющим моментом ИВ инъекций является обеспечение их абластичности. Munier с соавт. [14] с целью исключения рефлюкса стекловидного тела во время ИВХ предложили парацентез передней камеры с аспирацией ее влаги и криоаппликации в месте прокола склеры. Наша методика абластичной ИВХ отличается простотой, меньшей травматичностью, отсутствием интра-, послеоперационных и отдаленных осложнений, связанных с криодействием и нарушением анатомических структур переднего отдела глаза.

С момента разработки метода ИВХ японскими учеными Kaneko и Suzuki мелфалан применялся ими для лечения рецидивирующих или резидуальных РБ с витреальными клонами в дозе 8 мкг [12]. Со временем авторы увеличили дозу до 24-30 мкг на 1 инъекцию [17]. На 68 % глаз был достигнут полный контроль витреальных клонов, но в 19 % наблюдался рецидив через (10,0±4,9) месяцев.

Нами в 2010 г впервые в Европе предложено проводить ИВХ мелфаланом в дозе 10мкг каждые 3 недели в сочетании с системной внутривенной ПХТ – хеморедуктацией, при РБ различных стадий в качестве первичной терапии [1, 2, 7] и получен положительный эффект сохранения глазного яблока в 77,3% случаев [3]. Однако в далекозашедшей стадии Т3а РБ с витреальными клонами процент контроля над опухолью составил 62,5% [3], что послужило поводом для увеличения дозы мелфалана при ИВХ.

Анализ данных литературы показал, что Munier с соавт. [13] применяют ИВ мелфалан для лечения витреальных клонов в дозе 20–30 мкг каждые 7 - 10 дней, а Shields С с соавт. [16] ту же дозировку - 1 раз в месяц. По мнению Ghassemi и Shields С. [10], малые дозы мелфалана (8-10) мкг оказывают слабое воздействие на опухоли (43% регресса через 6 месяцев) при минимальных осложнениях, в то время как большие дозы (30-50) мкг оказывали выраженный эффект на опухоль (100 % регресса), но доза 50 мкг была токсичной и вызвала стойкую гипотонию с последующей атрофией глазного яблока. Ghassemi F. и Khodabande A. [9] проводят ИВХ в случаях рецидива или резидуальных витреальных клонов после внутривенной ХТ или ИАХ и монокулярным пациентам при любых типах клонов после окончания или во время системной ХТ или ИАХ каждые 2 недели до полной их резорбции или кристаллизации.

Проведенные нами экспериментальные исследования влияния различных доз и режимов введения мелфалана на сетчатку кролика

показали, что даже дозы 5 и 10 мкг при неоднократном введении вызывают минимальные изменения фоторецепторов и клеток пигментного эпителия сетчатки, 20 мкг - изменения сетчатки с развитием глиоза и некроза, а 30 и 40 мкг приводят к деструкции всех структур сетчатки и хориокапиллярного слоя даже при однократной ИВХ. [5, 8]

Выводы. Разработанная методика малоинвазивной ИВХ отличается простотой исполнения, высокой абластичностью и безопасностью, что подтверждено результатами отдаленных наблюдений. Разработаны показания для высокодозной локальной химиотерапии (интравитреальные введения мелфалана в дозе 20 и 30 мкг), которая в сочетании с системной хеморедуктацией и консолидирующей терапией позволила в 92.3% случаев сохранить глаз даже при далекозашедших Т3 стадиях ретинобластомы.

Ключевые слова: ретинобластома, интравитреальная химиотерапия, мелфалан

Список литературы:

1. Боброва Н.Ф., Сорочинська Т.А., Спосіб комбінованого лікування ретинобластоми. Патент України 55690 У від 27.12.2010, бюлетень №24.
2. Боброва Н.Ф., Сорочинская Т.А. Комбинированная (интравитреальная и внутривенная) полихимиотерапия в системе органосохранного лечения ретинобластомы. Офтальмол. Журн.- 2011.- № 2.- С. 38-44.
3. Боброва Н.Ф., Сорочинская Т.А. Интравитреальная химиотерапия ретинобластомы (пятилетний опыт) // Офтальмол. журн. — 2015. - № 3. — С. 59-68
4. Боброва Н.Ф., Сорочинська Т.А., Братішко О.Ю. Спосіб інтравітреальної хіміотерапії ретинобластоми. Патент України №144595 від 12.10.2020 р., бюл. № 19.
5. Боброва Н. Ф., Сорочинская Т. А., Молчанюк Н.И., Братишко А. Ю. Ультроструктурные изменения сетчатки кролика при однократном интравитреальном введении различных доз мелфалана.// Офтальмол. журн. - 2020. - № 4. - С.50-55.
6. Боброва Н.Ф., Сорочинська Т.А., Троніна С.А., Братішко О.Ю., Севцова Д.С. Спосіб лікування високо ризикових та рецидивуючих ретинобластом. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір. Дата реєстрації 4 січня 2021р.
7. Bobrova N.F., Sorochinskaya T.A. Local retinoblastoma chemotherapy by intravitreal Melphalan injections (the preliminary report). / South-East European Journ of Ophthalmol. – 2009. – 2,(3-4); 28-34
8. Bobrova N.F., Sorochynska T.A., Levytskyu I.M. Different melphalan doses intravitreal influence on rabbit's retina// Abstract Book of Meeting Ophthalmic oncology group.- Moscow, Russia, 2015.- P.51
9. Ghassemi F, Khodabande A. Risk definition and management strategies in retinoblastoma: cur-

- rent perspectives. //Clin Ophthalmol. 2015 Jun 8;9:985-94.
10. Ghassemi F, Shields C. Intravitreal melphalan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. // Arch Ophthalmol. – 2012. – V. 130. – P. 1268-1271.
 11. Inomata M, Kaneko A. Chemosensitivity profiles of primary and cultured retinoblastoma cells in a human tumor clonogenic assay. // Jpn J Cancer Res. – 1987. – V. 78. – P. 858–868.
 12. Kaneko A, Suzuki S. Eye-Preservation Treatment of Retinoblastoma with Vitreous Seeding. // Japanese Journal of Clinical Oncology. – 2003. – V. 33. – P. 601-607.
 13. Munier F, Gaillard M, Balmer A, Beck-Popovic M. Intravitreal chemotherapy for vitreous seeding in retinoblastoma: Recent advances and perspectives // Saudi Journal of Ophthalmology. – 2013. – V. 27. – P. 147–150.
 14. Munier F, Soliman S, Moulin A et al Profiling safety of intravitreal injections for retinoblastoma using an anti-reflux procedure and sterilization of the needle track. // Br. J. Ophthalmol. – 2012. – v. 96(8). – P. 1084–1086.
 15. Shields C, Fulco E, Arias J et al. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. // Eye. – 2013. – V. 27. – P. 253–264.
 16. Shields C, Manjandavida F, Arepalli S et al. Intravitreal melphalan for persistent or recurrent retinoblastoma vitreous seeds: preliminary results. // JAMA Ophthalmol. – 2014. – V. 132(3). – P. 319–325.
 17. Suzuki S, Aihara Y, Fujiwara M, Sano S, Kaneko A. Intravitreal injection of melphalan for intraocular retinoblastoma. Jpn J Ophthalmol. Epub 2015