



# Роль интравитреальной химиотерапии с мелфаланом в комбинированном лечении ретинобластомы с эндофитным характером роста

С.В. Саакян, д.м.н., проф., М.П. Харлампики, к.м.н.,  
О.А. Иванова, к.м.н., Р.А. Тацков, Е.Б. Мякошина, к.м.н.

Адрес для переписки: Елена Борисовна Мякошина, myakoshina@mail.ru

Для цитирования: Саакян С.В., Харлампики М.П., Иванова О.А. и др. Роль интравитреальной химиотерапии с мелфаланом в комбинированном лечении ретинобластомы с эндофитным характером роста // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 33. С. 8–12.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-33-8-12

**Цель** – оценить эффективность интравитреальной химиотерапии (ИВХТ) в комбинированном лечении ретинобластомы с эндофитным характером роста.

**Материал и методы.** За период 2013–2018 гг. на базе отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации проведено комбинированное лечение с включением ИВХТ с мелфаланом 19 детям (28 глаз). Средний возраст пациентов составил  $27 \pm 12$  месяцев. Количество инъекций (от одной до пяти) ИВХТ зависело от реакции на лечение. Процедуру проводили на фоне системной химиотерапии, в двух случаях одновременно с брахитерапией, в одном – в сочетании с транспупиллярной термотерапией, в четырех – после брахитерапии.

**Результаты.** У всех пациентов отмечалась положительная динамика в виде частичной или полной регрессии опухолевых отсеков в стекловидное тело, уменьшения объема диссеминации опухолевых очагов по сетчатке. На фоне системной полихимиотерапии наблюдался стойкий эффект.

При невозможности проведения системной химиотерапии положительный эффект носил временный характер, что потребовало назначения повторной ИВХТ или применения локальных методов лечения. По завершении процедуры у двух пациентов зафиксировано кратковременное снижение зрения, обусловленное отеком сетчатки и диска зрительного нерва и тромбозом центральной вены сетчатки, которые были купированы после инстилляции противовоспалительных препаратов и дегидратационной терапии. В двух случаях увеличилось преретинальное кровоизлияние.

У всех пациентов на глазном дне выявлены хориоретинальные дистрофические изменения.

**Выводы.** Несмотря на побочные явления, ИВХТ в схеме комбинированного лечения ретинобластомы групп С, D и E считается эффективным методом при запущенных формах ретинобластомы с эндофитным характером роста и массивной диссеминацией опухолевых клеток по сетчатке.

**Ключевые слова:** ретинобластома, интравитреальная химиотерапия, мелфалан



## Введение

Ретинобластома (РБ) – нейроэктодермальная злокачественная опухоль сетчатки, относящаяся к одним из наиболее тяжелых заболеваний глаз у пациентов младшего возраста. По последним данным, частота РБ составляет 1 : 15 000 живых новорожденных [1].

Алгоритм комбинированного лечения РБ включает в себя лекарственные, лазерные, лучевые и хирургические методы. При РБ применяются хирургическое ликвидационное (энуклеация) и локальное (разрушающая лазеркоагуляция, транспупиллярная термотерапия, криодеструкция, брахитерапия) органосохраняющее лечение. Одним из компонентов лечения РБ является системная (адьювантная и неоадьювантная) и локальная (суперселективная интраартериальная (СИАХТ), интравитреальная (ИВХТ), периокулярная) химиотерапия [2–16].

Впервые ИВХТ применили L. Ericson и В. Rosengren. В 1961 г. они ввели тиотеп в стекловидное тело при РБ с опухолевыми клонами [8]. Преимущество данного метода заключается в обеспечении максимальной концентрации химиопрепарата (мелфалана) внутри глаза без системного воздействия на организм [13]. В начале 2000-х гг. метод стал широко применяться при эндофитных формах РБ с преретинальными и диффузными отсевами в стекловидное тело [9–16].

Цель данной работы – оценить эффективность ИВХТ с мелфаланом в комбинированном лечении ретинобластомы с эндофитным характером роста.

## Материал и методы

За период 2013–2019 гг. на базе отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России проведе-

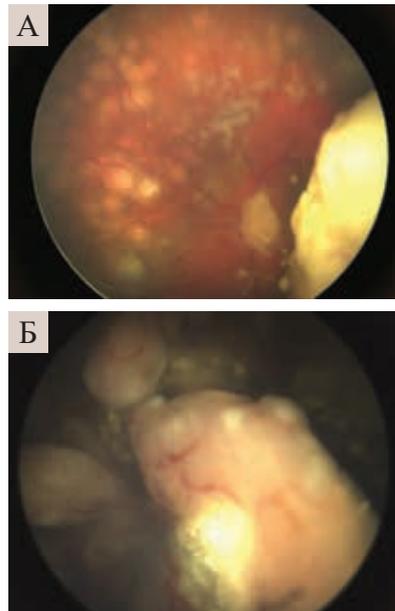


Рис. 1. Ретинобластома группы D (А) и группы E (Б) с эндофитным характером роста до лечения

но комбинированное лечение с включением ИВХТ с мелфаланом 19 детям (28 глаз). Средний возраст пациентов составил  $27 \pm 12$  месяцев. У всех больных имела место эндофитная форма РБ с преретинальными и диффузными отсевами в стекловидное тело групп С, D и E (рис. 1). Для проведения ИВХТ использовали тонкие иглы (30 или 32 G). Мелфалан вводили через плоскую часть цилиарного тела (рис. 2) [17]. Доза препарата составила от 16 до 25 мкг на один курс. В зависимости от реакции на лечение проводили от одной до пяти инъекций мелфалана один раз в три-четыре недели (всего 33 процедуры). Процедуры ИВХТ выполняли на фоне системной химиотерапии, в двух случаях одновременно с брахитерапией, в одном – одновременно с транспупиллярной термотерапией, в четырех – после брахитерапии. Срок наблюдения составил  $36 \pm 1,2$  месяца.

## Результаты и обсуждение

Во всех случаях отмечалась положительная динамика в виде частичной или полной регрес-

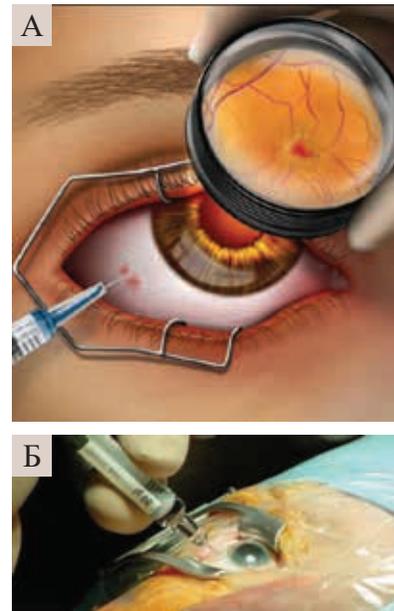


Рис. 2. Схема (А) и техника ИВХТ (Б) при ретинобластоме

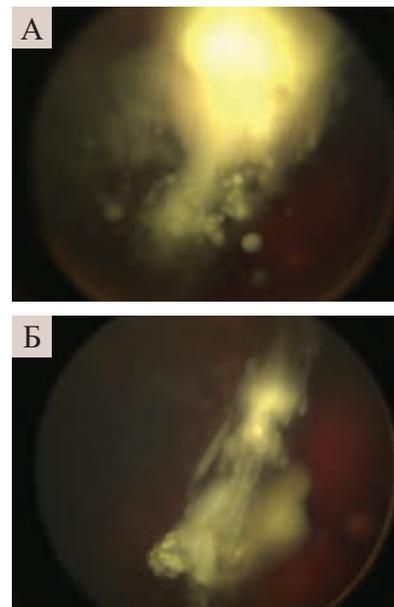


Рис. 3. Ретинобластома с эндофитным характером роста и опухолевыми клонами в стекловидном теле (А – до лечения, Б – после одного курса ИВХТ)

сии опухолевых отсевов в стекловидное тело, уменьшения объема диссеминации опухолевых очагов по сетчатке (рис. 3). На фоне системной полихимиотерапии регистрировался стой-

Офтальмология



Рис. 4. Ретинобластома с эндофитным характером роста и множественными опухолями в сетчатке (А – до лечения, Б – после двух курсов ИВХТ)



Рис. 5. Отек диска зрительного нерва и папиллярное кровоизлияние после комбинированного лечения ретинобластомы с включением ИВХТ

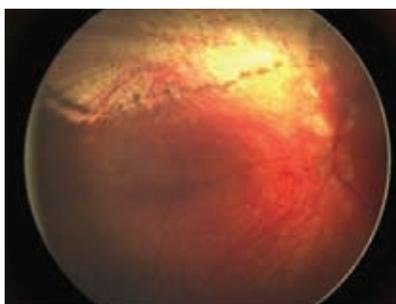


Рис. 6. Хориоретинальная атрофия после нескольких курсов ИВХТ

кий эффект. При невозможности проведения системной химиотерапии положительный эффект носил временный характер, что потребовало назначения повторной ИВХТ или использования локальных методов лечения (рис. 4).

После проведения процедуры в двух случаях зарегистрировано кратковременное снижение зрения, обусловленное отеком сетчатки и диска зрительного нерва (рис. 5) и тромбозом центральной вены сетчатки, которые были купированы после инстилляций противовоспалительных препаратов и дегидратационной терапии.

В двух случаях увеличилось преретинальное кровоизлияние. У всех пациентов на глазном дне выявлены хориоретинальные дистрофические изменения (рис. 6). Экстраокулярного роста опухоли по раневым каналам не зафиксировано.

Противоопухолевая химиотерапия предполагает применение лекарственных средств, способных тормозить пролиферацию опухолевых клеток или необратимо их повреждать. Первое сообщение об использовании химиотерапии при РБ появилось в 1953 г. [18], но в практику лечения пациентов с РБ она была внедрена чуть менее 50 лет назад [1–16, 18].

В последние годы часто используется системная полихимиотерапия на основе препарата платины – карбоплатина в комбинации с цитостатиком винкристином и полусинтетическим производным подофилотоксина – этопозидом. Комбинированное воздействие этих препаратов направлено на разрушение ДНК опухолевой клетки, нарушение процесса ее репликации, снижение биологической и ферментативной активности ядер опухолевых клеток, торможение пролиферации клеток и подавление нуклеотидного транспорта, уменьшение параметров первичной

опухоли, увеличение резектабельности, повышение абластики, предотвращение развития метастазов [1–4, 13].

Широкое применение системной химиотерапии обусловлено ее эффективностью в разрушении опухоли и предотвращении метастатической болезни. Тем не менее на фоне такой терапии неизбежно возникают побочные эффекты. Как следствие – ухудшается соматический статус пациентов, нарушается режим проведения терапии, снижается ее эффективность [19]. Кроме того, со временем возрастает частота запущенных форм и развиваются рефрактерные формы РБ.

В целях усовершенствования видов химиотерапии, облегчения переносимости системной химиотерапии, уменьшения количества и тяжести ее осложнений были разработаны методы доставки химиопрепаратов непосредственно к опухолевому очагу. В связи с этим особую значимость приобрели методы локальной химиотерапии (СИАХТ, ИВХТ) [5, 9–16].

В начале 2000-х гг. был возрожден и усовершенствован метод селективного интраартериального введения препарата, предложенный в 1987 г. японскими врачами [20]. Однако он не нашел широкого распространения в мире [21]. Развитие высоких технологий в XXI в. позволило усовершенствовать методику и снизить риск возможных осложнений. Первые публикации с анализом результатов применения суперселективной химиотерапии у детей с запущенными формами РБ появились в 2006 г. [22].

Опубликованные результаты лечения методом СИАХТ подтверждают его эффективность при бинокулярных формах РБ со смешанным характером роста [22].

Данные исследований, проведенных в отделе офтальмоонкологии и радиологии Национального медицинского исследовательско-



го центра глазных болезней им. Гельмгольца, также подтвердили эффективность ИАХТ с мелфаланом при резистентных опухолях с экзофитным характером роста, локализирующихся в постэкваториальной зоне [5]. Эффект цитостатика алкилирующего типа действия из группы производных бис-бета-хлорэтиламина – мелфалана обусловлено образованием иона этиленимония, алкилирующего связи многих внутриклеточных молекул, в том числе нуклеиновых кислот (посредством связывания с гуанином в 7-й позиции), с блокированием их полимеризации и редупликации, формированием дефектных форм ДНК и блокадой митоза быстро делящихся опухолевых клеток. Препарат активен в отношении находящихся в покое и активно делящихся опухолевых клеток. Его действие фазонеспецифично, но наиболее чувствительны клетки, находящиеся в конце фазы G2 и переходе G2-1, при применении в более высоких дозах – в переходе S-G2 и фазе синтеза ДНК [23].

М. Ueda и соавт. изучали влияние мелфалана на эритроциты кролика и человека *in vitro*

для определения его токсичной концентрации при РБ путем проведения электроретинографии (ЭРГ). Мелфалан не оказывал существенного влияния на альфа- и бета-волну или колебательный потенциал, что позволило говорить о применении препарата *in vivo* [24].

Попытки интравитреального введения цитостатиков предпринимались давно, однако показания к этому методу были сформулированы в 2010–2012 гг. В Российской Федерации ИВХТ применяют в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике, мониторингу и лечению детей с ретинобластомой, утвержденными Ассоциацией врачей-офтальмологов [25]. Появление новых цитостатиков сделало возможным разрушение опухолевых клонов в стекловидном теле при эндофитной РБ путем интравитреального введения химиопрепаратов [9–16, 26], что резко расширило показания для органосохраняющего лечения.

### Заключение

Интравитреальная химиотерапия с мелфаланом в составе

Интравитреальная химиотерапия с мелфаланом в составе комбинированного лечения считается методом выбора при далеко зашедших формах ретинобластомы групп С и D с эндофитным характером роста и массивной диссеминацией опухолевых клеток по сетчатке и в стекловидное тело

комбинированной терапии считается методом выбора при далеко зашедших формах РБ групп С и D с эндофитным характером роста и массивной диссеминацией опухолевых клеток по сетчатке и в стекловидное тело. Несмотря на побочные эффекты, подобная терапия обеспечивает частичную или полную резорбцию либо кальцификацию узлов РБ в сетчатке и опухолевых клонов в стекловидном теле. Метод исключает развитие системных осложнений и позволяет сохранить зрение. ☺

### Литература

1. Kivela T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death // Br. J. Ophthalmol. 2009. Vol. 93. № 9. P. 1129–1131.
2. Саакян С.В. Современные подходы к лечению ретинобластомы // Российский офтальмологический журнал. 2008. Т. 1. № 1. С. 33–38.
3. Бровкина А.Ф., Пантелеева О.Г. Результаты лечения ретинобластомы // Вестник офтальмологии. 1995. Т. 111. № 3. С. 12–14.
4. Саакян С.В., Тацков Р.А., Мякошина Е.Б. Начальная ретинобластома: ранняя диагностика и комбинированное органосохраняющее лечение // Вестник офтальмологии. 2012. Т. 128. № 2. С. 55–60.
5. Саакян С.В., Жаруа А.А., Мякошина Е.Б. и др. Суперселективная интраартериальная химиотерапия в лечении резистентных и далекозашедших форм ретинобластомы: возможные осложнения и меры их профилактики // Российская педиатрическая офтальмология. 2013. № 1. С. 31–34.
6. Саакян С.В., Вальский В.В. Эффективность брахи-терапии в комплексном лечении ретинобластомы // Альманах клинической медицины. 2018. Т. 46. № 2. С. 132–136.
7. Саакян С.В., Тацков Р.А., Мякошина Е.Б. и др. Эффективность транспупиллярной термотерапии в комбинированном лечении малых кальцифицированных ретинобластом // Российский офтальмологический журнал. 2017. Т. 10. № 3. С. 71–78.
8. Ericson L., Rosengren B. Present therapeutic resources in retinoblastoma // Acta Ophthalmol. 1961. Vol. 39. P. 569–576.
9. Abramson D.H., Ji X., Francis J.H. et al. Intravitreal chemotherapy in retinoblastoma: expanded use beyond intravitreal seeds // Br. J. Ophthalmol. 2019. Vol. 103. № 4. P. 488–493.
10. Munier F.L., Gaillard M.C., Balmer A. et al. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications // Br. J. Ophthalmol. 2012. Vol. 96. № 8. P. 1078–1083.
11. Smith S.J., Smith B.D. 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.
12. Smith S.J., Smith B.D., Mohney B.G. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review // Br. J. Ophthalmol. 2014. Vol. 98. № 3. P. 292–297.



13. Shields C.L., Fulco E.M., Arias J.D. et al. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intraarterial, periocular and intravitreal chemotherapy // Eye (Lond.). 2013. Vol. 27. № 2. P. 253–264.
14. Stathopoulos C., Say E.A.T., Shields C.L. Intra-arterial and intravitreal chemotherapy for retinoblastoma // Curr. Ophthalmol. Rep. 2017. Vol. 5. № 1. P. 73–84.
15. Shields C.L., Douglass A.M., Beggache M. et al. Intravitreal chemotherapy for active vitreous seeding from retinoblastoma: outcomes after 192 consecutive injections. The 2015 Howard Naquin Lecture // Retina. 2016. Vol. 36. № 6. P. 1184–1190.
16. Francis J.H., Schaiquevich P., Buitrago E. et al. Local and systemic toxicity of intravitreal melphalan for vitreous seeding in retinoblastoma: a preclinical and clinical study // Ophthalmology. 2014. Vol. 121. № 9. P. 1810–1817.
17. Rao R., Honavar S.G. Recent developments in retinoblastoma // Del. J. Ophthalmol. 2016. Vol. 27. № 1. P. 50–61.
18. Kupfer C. Retinoblastoma treated with intravenous nitrogen mustard // Am. J. Ophthalmol. 1953. Vol. 36. № 12. P. 1721–1723.
19. Benz M.S., Scott I.U., Murray T.G. et al. Complications of systemic chemotherapy as treatment of retinoblastoma // Arch. Ophthalmol. 2000. Vol. 118. № 4. P. 577–578.
20. Inomata M., Kaneko A. Chemosensitivity profiles of primary and cultured human retinoblastoma cells in a human tumor clonogenic assay // Jpn. J. Cancer Res. 1987. Vol. 78. № 8. P. 858–868.
21. Shields C.L., Mashayekhi A., Demirci H. et al. Practical approach to management of retinoblastoma // Arch. Ophthalmol. 2004. Vol. 122. № 5. P. 729–735.
22. Abramson D.H., Dunkel I.J., Brodie S.E. et al. Bilateral superselective ophthalmic artery chemotherapy for bilateral retinoblastoma: tandem therapy // Arch. Ophthalmol. 2010. Vol. 128. № 3. P. 370–372.
23. Facon T., Mary J.Y., Hulin C. et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial // Lancet. 2007. Vol. 370. № 9594. P. 1209–1218.
24. Ueda M., Tanabe J., Suzuki T. et al. Conservative therapy for retinoblastoma-effect of melphalan on in vitro electroretinogram // Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 1994. Vol. 98. № 4. P. 352–356.
25. Саакян С.В., Катаргина Л.А., Вальский В.В. и др. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика, мониторинг и лечение детей с ретинобластомой» // Российская педиатрическая офтальмология. 2015. № 4. С. 43–48.
26. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Поляков В.Г. и др. Макулопатия и хориоретинопатия у детей с ретинобластомой на фоне химиотерапии: клинико-морфометрические исследования // Российская педиатрическая офтальмология. 2018. Т. 13. № 4. С. 167–175.

### The Role of Intravitreal Chemotherapy with Melfalan in the Combined Treatment of Retinoblastoma with Endophytic Character of Growth

S.V. Saakyan, MD, PhD, Prof., M.P. Kharlampidi, PhD, O.A. Ivanova, PhD, R.A. Tatkov, Ye.B. Myakoshina, PhD

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases

Contact person: Yelena B. Myakoshina, myakoshina@mail.ru

**The Purpose** – to evaluate the efficiency of intravitreal chemotherapy (IVHT) in the combined treatment of retinoblastoma with endophytic growth.

**Material and methods.** For the period 2013–2018 on the basis of the department of ophthalmic oncology and radiology of the Helmholtz Moscow Research Institute conducted a combined treatment with the inclusion of IVHT with melphalan to 12 children (12 eyes). The average age was 27 months  $\pm$  12 months. IVHT was performed for children from 1 to 3 injections, depending on the response to the treatment. The procedure was performed on the background of systemic chemotherapy, in 2 cases with brachytherapy, in 1 case in combination with transpupillary thermotherapy, in 4 cases after brachytherapy.

**Results.** In all cases, positive dynamics was observed in the form of partial or complete regression of tumor screenings in the vitreous, a decrease in the dissemination rate of tumor foci on the retina was revealed. With systemic polychemotherapy, the effect remained stable, when it was impossible to carry out systemic chemotherapy, the positive effect was temporary, which necessitated repeated IVHT or local treatment methods. After the procedure, in 2 cases, a short-term decrease in vision was observed, associated with retinal edema and optic disc, and central vein thrombosis, which takes place after the instillation of anti-inflammatory drugs and dehydration therapy. In 2 cases, the existing preretinal hemorrhage increased. In all cases in the fundus revealed chorioretinal dystrophic changes.

**Conclusions.** Despite the identified side effects, IVHT is a valuable method of treating advanced forms of retinoblastoma with an endophytic growth pattern and massive dissemination of tumor cells in the retina, as part of the combined treatment of retinoblastoma groups D and E.

**Key words:** retinoblastoma, intravitreal chemotherapy, melphalan