



УКРАЇНА

(19) UA (11) 55690 (13) U
(51) МПК-2011.01
A61F 9/007МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ РЕТИНОБЛАСТОМИ

1

2

(21) u201006138

(22) 21.05.2010

(24) 27.12.2010

(46) 27.12.2010, Бюл.№ 24, 2010 р.

(72) БОБРОВА НАДІЯ ФЕДОРІВНА, СОРОЧИН-
СЬКА ТЕТЯНА АНАТОЛІЇВНА(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ОЧНИХ
ХВОРОБ І ТКАНИННОЇ ТЕРАПІЇ ІМ. В.П. ФІЛАТО-
ВА АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"(57) Спосіб комбінованого лікування ретиноблас-
томи, що полягає в призначенні хеморедуктації -
системної поліхіміотерапії препаратами карбопла-

тин, етопозид, вінкрестин, за відомою схемою, який **відрізняється** тим, що паралельно прово-
дять інтравітреальне введення алкілувального
протипухлинного препарату "Алкеран" (діюча ре-
човина мелфалан), ін'єкцією 0,1-0,2 мл (0,01 мг) в
3-4 мм від лімба на ділянці плоскої частини циліа-
рного тіла під контролем мікроскопа з контактною
призматичною фундус-лінзою поруч з пухлиною,
повторення курсів лікування проводять при необ-
хідності в залежності від зменшення розмірів пух-
лини.

Корисна модель належить до медицини, конк-
ретно до офтальмології, і може бути використай
для лікування дітей з внутрішньоочною пухлиною -
ретинобластомою.

Ретинобластома (РБ) - високоезлояснісна внут-
рішньоочна пухлина дитячого віку. До недавнього
часу основним методом лікування РБ була ену-
клеація хворого ока. З 1994 року з метою збере-
ження ока і зменшення розмірів пухлини почали
застосовувати неад'ювантну поліхіміотерапію (хе-
моредуктацію) для лікування одно- і двосторонніх
(у першу чергу) РБ як первинної монотерапії, або з
подальшою (після зменшення розмірів РБ) лока-
льною деструкцією пухлини (С. Shields et al., 1996;
Murphree et al., 1996; Gallie, 1996). Заснована хе-
моредуктація на застосуванні препарату групи
платинових похідних - карбоплатину, який прони-
кає через гематоофтальмічний бар'єр і вибірково
діє на гермінативні пухлинні клітини, пригнічуючи
біосинтез нуклеїнових кислот, що призводить до
загибелі клітин ретинобластоми. Найбільш відо-
мим є протокол, розроблений американськими
вченими - С. Shields із співавт. (1996), за яким вну-
трішньовенне введення карбоплатину поєднується
з етопозидом і вінкрестином.

На думку більшості дослідників (Gorabos DS et
al., 2002; Shields C. et al., 2002; 2004; Боброва
Н.Ф., Сорочинська Т.А., 2008; Саакян С.В., 2008)
саме хеморедуктація повинна бути тим первинним
впливом на РБ при великих розмірах пухлини (T2 і
T3 стадії за міжнародною класифікацією ВОЗ), або

розташовану в задньому полюсі ока - макулярній
області, поряд з головкою зорового нерва, при
інфільтративному або мультифокальному типі
зростання - так звану ретинобластою середнього
та високого ризику за класифікацією Reese-
Ellsworth.

Послідовні курси поліхіміотерапії (ПХТ), приз-
водять до зменшення пухлини в обсязі, дозволя-
ють приступити до методів локальної деструкції,
кожен з яких має свої показання в залежності від
розмірів і локалізації пухлини (лазеркоагуляція,
кріодеструкція, брахітерапія, транспупілярна тер-
мотерапія) (Shields C, 1996; Murphree et al, 1996;
Gallie, 1996; Боброва Н.Ф., Гавронська Н.М., 1998).

Поряд з досить високою ефективністю хемо-
редуктації, доведеною багатьма авторами (Ghose
S. et al., 2002; Shields C. et al., 2002; 2005; Боброва
Н.Ф., 2008; Саакян С.В., 2008), використання її не
позбавлене недоліків у вигляді загальних побічних
реакцій, таких як порушення з боку шлунково-
кишкового тракту, мієлосупресія, приєднання вто-
ринної інфекції, виражена нейротоксичність та ін.
(Friedman D. et al., 2000; Abramson D. et al., 2005).

У зв'язку з вищевказаним триває пошук нових
засобів і шляхів введення хіміопрепаратів з метою
локального впливу на пухлину, що дозволяють
зменшити негативний вплив на організм дитини
системної поліхіміотерапії.

Одним з таких методів є т.з. хемохірургія -
пряма інфузія потужного хіміотерапевтичного аге-
нта безпосередньо в а.ophthalmica. Японські авто-

(13) U
(11) 55690
(19) UA

ри Yamane T, Kaneko A, Mohri M. (2004) повідомили про створення системи селективної інфузії цитостатику мелфалану в а.ophthalmica шляхом катетеризації шийного сегмента внутрішньої сонної артерії з тимчасовою її оклюзією. Вибір мелфалану ґрунтувався на дослідженнях Inomata M. (1987), згідно з якими ретинобластома найбільш чутлива до цього препарату з 12 протипухлинних засобів. Технічний успіх селективної інтравітреальної інфузії був досягнутий в 97,51 %. Серйозних ускладнень, включаючи інфаркт мозку через тимчасову оклюзію внутрішньої сонної артерії, відзначено не було. Автори вважають, що розроблена система безпечна, а її застосування запобіжить побічні дії системної ПХТ і знизить необхідність застосування зовнішнього опромінення та енуклеації. Американські автори Abramson D, Dunkel I, Brode et al. (2008), Gobin P. (2008) вводили мелфалан в а.ophthalmica через мікрокатетер, пунктуючи стегову артерію. Відзначали значну регресію пухлини, вітреальних і субретинальних клонів поряд зі зменшенням дози препарату в порівнянні з внутрішньовенним введенням на 10-30 %. Не було відзначено серйозних загальних ускладнень (сепсису, анемії, нейтропенії, лихоманки або смерті), а також токсичного впливу на рогівку, передній сегмент ока, рухливість зіниці та очних м'язів. У більш пізньому повідомленні (2009) тих же авторів аналіз віддалених спостережень (3-14 місяців) показав, що у дітей з ретинобластоми після канюлювання а.ophthalmica з введенням мелфалану або карбоплатину, поряд з регресією пухлинних мас і вітреальних клонів відзначали розвиток відшарування сітківки. Подальші свої зусилля автори направляють на визначення оптимальної дози, максимально толерантної дози і можливості досягнення зорових функцій у цих пацієнтів.

Недоліком селективної артеріальної інфузії хіміопрепаратів при РБ є технічна складність проведення процедури, пов'язана з тимчасовою оклюзією внутрішньої сонної артерії при її катетеризації і можливістю розвитку внаслідок цього інфаркту мозку, а при пункції стегової артерії з необхідністю проведення катетера через серце, що вимагає участі, крім офтальмологів, онкогематологів і анестезіологів, а також інших спеціалістів - радіологів, кардіологів та нейрохірургів.

Найбільш раціональним методом з точки зору адресної доставки хіміопрепаратів безпосередньо до пухлини є локальні методи хіміотерапії, такі як субкон'юнктивальні і субтеннонові ін'єкції карбоплатину як самостійного виду лікування (E. Elsayu, O. Zico, L. Murphree, 2004), а також субтеннонові ін'єкції топотекама з попередньою кріоаплікацією склери в зоні введення, що покращує проникнення препарату в око (Manzitti Y, 2009).

Однак періокулярні ін'єкції можуть супроводжуватись гострим реактивним запаленням в зоні введення з розвитком фіброзу періокулярних тканин, що викликають обмеження рухливості ока, некроз періорбітального жиру і енофтальм (Abramson et al, 1999). Фіброз і зрощення можуть ускладнювати подальшу енуклеацію з теоретичним ризиком розриву очного яблука і обсіменіння пухлинними клітинами навколишніх тканин

(Mulvihill et al, 2003). Перспективним напрямком локальної хіміотерапії є інтравітреальне введення, що дозволяє досягти найбільш високої концентрації хіміотерапевтичного агента безпосередньо всередині ока, тоді коли системна концентрація в організмі зберігається на можливо низькому рівні (Ericson, Rosengren, 1961; Seregard et al, 1995). Kaneko A, Suzuki S (2003, 2004) застосували інтравітреальне введення мелфалану для лікування РБ з клонами у склоподібному тілі і отримали позитивний результат збереження ока в середньому в 51,3 % випадків. У експерименті на очах кроликів була встановлена оптимальна концентрація мелфалану - 5 microgr/ml, що не є токсичною для сітківки (Shimoda Y et al, 2008). З 95 очей з РБ, в які вводили мелфалан, тільки в 1 випадку відзначено ускладнення у вигляді дифузної хоріоретинальної дегенерації. Ні в одному випадку не було відзначено екстраокулярного поширення пухлини по ін'єкційним каналам.

До недоліків інтравітреальної локальної хіміотерапії належить можливість рецидиву ретинобластоми, який виникає, на думку самих авторів, внаслідок збереження живих клітин пухлини в склоподібному тілі і (або) первинному фокусі пухлини, що побічно свідчить про недостатню радикальність методу (Seregard, Kock, Trampe, 1995; Ohshima et al, 2009).

Найбільш близьким до пропонованого способу є метод хеморедукції - системної поліхіміотерапії за протоколом Shields C et al. (1996), що полягає в:

- повторних циклах поліхіміотерапії, що складаються з 2-х курсів з перервою 2 тижні, перерви між циклами - 1 місяць;

- Кожен курс включає внутрішньовенне краплинне введення карбоплатину в дозуванні 18,6 mg/kg ваги, етопозиду 5 mg/kg ваги, вінкристину - 0,05 mg/kg ваги - основне введення в 0-й день, етопозид 5 mg/kg ваги в 1-й день, вінкристин - 0,05 mg/kg ваги - на 7-й, 14-й і 21-й дні;

- Курси ПХТ тривають до зменшення пухлини до розмірів, при яких можливе застосування локальних методів деструкції пухлини (лазер-, кріотерапії, брахітерапії, транспульлярної термотерапії).

Однак цей спосіб не дозволяє отримати значну ефективність лікування.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу хеморедукції - системної поліхіміотерапії шляхом застосування комбінованого методу лікування, за рахунок чого відбувається безпосередня пряма дія на пухлину з боку її вершини та системне - з боку основи з використанням протипухлинних препаратів різного механізму дії і з різним способом введення, що дозволить підвищити ефективність лікування РБ (регресу і кальцинації пухлини, резорбції клонів в склоподібному тілі та сітківці), знизити обсяг та токсичність хіміотерапії.

Поставлена задача вирішується тим, що в спосіб комбінованого лікування ретинобластоми, що полягає в призначенні хеморедукції - системної поліхіміотерапії препаратами карбоплатин, етопозид, вінкристин, за відомою схемою, відповідно до корисної моделі паралельно проводять

інтравітреальне введення алкілувального проти-пухлинного препарату «Алкеран» (діюча речовина Мелфалан), ін'єкцією 0,1-0,2мл (0,01 мг) в 3-4мм від лімба на ділянці плоскої частини циліарного тіла під контролем мікроскопа з контактною приз-

матичною фундус-лінзою поруч з пухлиною, повторення курсів лікування проводять при необхідності в залежності від зменшення розмірів пухлини.

Причинно-наслідкові зв'язки:

Причина	Слідство
1 - Інтравітреальне введення «Алкерану» (Мелфалану)	1 - безпосередньо прямий вплив препарату на пухлинні клітини в склоподібному тілі у сітківці
2 - паралельно із застосуванням хеморедукції	2 - сприяє зменшенню загального обсягу системної поліхіміотерапії і зниженню її побічної дії на організм дитини
3 - комбіноване лікування	3 - підвищує ефективність лікування (регрес пухлини - зменшення розмірів і проміненції, кальцифікація та фіброзні зміни, резорбція клонів в сітківці і склоподібному тілі) за рахунок застосування протипухлинних препаратів різного механізму дії з різним способом введення по відношенню до пухлини - з боку основи і вершини.

Препарат «Alkeran TM», міжнародна та хімічна назва «Melphalan» затверджений до застосування наказом МОЗ України 28.04.07 № 218. Реєстраційний № U A/4713/02/01.

Мелфалан є біфункціональним алкілюючим з'єднанням. Алкілюючи багато внутрішньоклітинних молекул, включаючи ДНК і РНК, створює перехресні зв'язки молекул ДНК, що призводить до порушення поділу клітин пухлини або клітин лімфоїдної тканини та їх загибелі. Застосовується методом регіональної артеріальної перфузії та внутрішньовенного введення для лікування малігнізованих меланом і сарком м'яких тканин, множинної мієломи, пізніх стадій раку яєчника і пізніх стадій нейроblastоми у дітей.

Опис способу.

За запропонованим способом комбінованого лікування ретинобластоми призначають проведення хеморедукції за відомою схемою з паралельним інтравітреальним введенням алкілюючого протипухлинного препарату Алкеран (діюча речовина Мелфалан).

З 2009 року у відділі дитячої офтальмопатології ГУ Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова АМН України після дозволу Комісії з біоетики інституту і при отриманні інформованої згоди батьків інтравітреальні ін'єкції «Алкерану» включені в протокол лікування ретинобластоми.

Всього методом комбінованої локальної та системної хіміотерапії проліковано 18 дітей (19 очей) у віці 6 міс. - 6 років (29±13 міс) з ретинобластою. РБ була односторонньою - у 11 дітей, двосторонньою - у 7 (8 очей). Згідно з TNM-класифікацією переважала Т3 стадія - 10 очей, Т2 була на 6, Т1 - тільки в 3 випадках. Пухлинні клітини у склоподібному тілі були виявлені на 10 очах з різною стадією РБ. У всіх дітей з білатеральною і у 7 з монологічною РБ інтравітреальні введення Алкерану зроблені після первинної хеморедукції, у 4-х дітей з монологічною РБ - як первинна терапія з наступною хеморедукцією. Віддалені спостереження від 2-х до 10-ти місяців (у середньому 4,6±2,1 міс.) Простежені у 12 дітей (13 очей). Ускладнень при введенні препарату і в післяопераційному періоді не спостерігалось. Через 2-3 тижні на 15 очах була відзначена позитивна динаміка, що виявляється зменшенням розмірів і

проміненції пухлини, розфрагментації і кальцинації вогнищ, резорбцією клонів в склоподібному тілі та сітківці. В 1 випадку з проривом пухлини в склоподібне тіло позитивної динаміки не було, ще у 1 дитину в результаті виражених некротичних процесів в пухлині розвинувся увеїт. 2 дитини вибули з спостереження. Стабілізація стану з повним припиненням зростання і кальцинації пухлини через 2-10 місяців відзначена в 2 випадках, частковий регрес - на 8 очах, у зв'язку з чим хеморедукція була продовжена на 5, брахітерапія проведена на 1, транспупілярна термотерапія з використанням діодного лазера з довжиною хвилі 810nm - на 2. 3 ока в стадії Т3 були енуклеювані: 1- у зв'язку з продовженим ростом пухлини, 1 - з розвитком гемфталъму, 1 - у зв'язку з увеїтом та помутнінням склоподібного тіла і відшаруванням сітківки. При патогістологічних дослідженнях продовженого росту пухлини в області ін'єкції та в оболонки ока не виявлено ні в одному випадку, в оці з увеїтом відзначений повний некроз і кальцинація РБ. У якості ілюстрації повної резорбції ретинобластоми наводимо наступний клінічний приклад.

Дитина А., 6 років, поступила в дитяче відділення ДУ Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова АМН України зі скаргами на відсутність зору, зміну кольору і «світіння» зіниці лівого ока, що з'явилися 3 тижні тому. За місцем проживання лікарі поставили діагноз відшарування сітківки. За 2 місяці до цього при профогляді перед оформленням у школу гострота зору обох очей була 1,0 і патології очей виявлено не було.

Об'єктивно: Гострота зору лівого ока знижена до 0,01. На лівому оці виявлено початкове помутніння задніх шарів кришталика в нижньо-зовнішній крайній периферії, де до нього доторкалося сіро-жовтого кольору пухлинне вогнище, що займає всю зовнішню і частково нижню половину очного яблука. При офтальмоскопії: було виявлено у зовнішній половині вторинне відшарування сітківки, що доходить до макули. Під відшарованою сітківкою в зовнішній і нижній половині були високі горби пухлини з проривом у склоподібне тіло. Вся внутрішня половина сітківки в екваторіальній зоні була в пухлинних сірих осередках різного розміру і проміненції. При ультразвуковому дослідженні: в нижньо-зовнішньому квадранті визначалася него-

могенна середньої і високої ехогенності «плюс»- тканина висотою 10 мм, довжиною 17,5×16,5 мм, вторинне відшарування сітківки.

При МРТ головного мозку і орбіт виявлено, що в лівому очному яблуці є гетерогенна ділянка неправильно-овоїдної форми з нерівними контурами розміром 17×8×16 мм з поширенням на задній полюс і нижньо-медіальні відділи, прикриваючи зовні ДЗН. Даних за поширення процесу в зоровий нерв і екстрабугальбарно не виявлено. Ознак об'ємних і вогнищевих змін головного мозку не виявлено.

На підставі даних обстеження був поставлений діагноз: Праве око - Здорове. Ретинобластома лівого ока Т3аN0M0, з прогресуючим зростанням, проривом у склоподібне тіло. Вторинне відшарування сітківки.

У зв'язку з далекозайшовшою швидко зростаючою ретинобластою, ускладненою проривом пухлини в склоподібне тіло та його обсіменінням, була запропонована енукеація лівого ока, від якої мати категорично відмовилася.

У вигляді крайньої спроби стабілізації процесу після інформованої згоди батьків було здійснено трансїліарне інтравітреальне введення Алкерану. Операція і післяопераційний період протікали без ускладнень. Дитині був призначений курс системної поліхіміотерапії - хеморедукції (карбоплатин, етопозид, вінкристин) по стандартному протоколу С. Shields et al. (1996).

При контрольному обстеженні через 1 місяць було встановлено, що великий пухлинний осередок у зовнішній половині ока значно зменшився за площею і промінністю і являє собою грядку кальцифікатів з вторинним периферичним відшаруванням сітківки з сірою невисокою пухлинною тканиною, під нею з'явилися множинні дрібні різнокаліберні жовті вогнища.

Враховуючи позитивну динаміку з метою впливу на решту пухлинних елементів була проведена повторна інтравітреальна ін'єкція Алкерану і призначений 2-й курс хеморедукції.

Через 4 місяці після зробленої комбінованої (локальної і системної ПХТ) встановлено, що око спокійне, передній відділ не змінений, зіниця круг-

ла, розширюється рівномірно до 7мм. Кришталик прозорий. Деструкція і дрібнокрапкова взвись в склоподібному тілі. При офтальмоскопії: ДЗН блідо-рожевий, межі нечіткі, промінює в скловидне тіло. По всьому задньому полюсу, в зовнішній і нижній половині сітківки є множинні дрібні жовті, за типом ексудативних, і кальциновані вогнища різного розміру, що частково розсмокталися в порівнянні з попереднім оглядом. У зовнішній половині в екваторіальній зоні залишки пухлини у вигляді скупчення кальцифікатів. На 2,30-3 год. і на 5 год преекваторіально сіра з нечіткими межами тканина за типом гліальної. Зсередини в екваторіальній зоні дрібні депозити під сітківкою. Відшарування сітківки немає.

Гострота зору лівого ока підвищилася до =0,09-0,1.

При УЗ-скануванні заднього відділу лівого ока: в передніх 2/3 склоподібного тіла визначається розріджена взвись дрібнодисперсних структур низької ехогенності, обмежена ззаду задній гіалоїдною мембраною, пов'язаною з ДЗН. На 3-4 год в екваторіальній області визначається плоский високої ехогенності (з кальцифікатами) субстрат з максимальним вистоянням 1 мм протяжністю 13×4 мм. На 2 год. в екваторіальній області визначається середньої ехогенності субстрат з максимальним вистоянням 0,8 мм протяжністю 3 мм. Оптична когерентна томографія сітківки лівого ока: визначається вистояння ДЗН, зниження товщини сітківки у фовеолі з незначною деформацією розташування субфовеальних структур базального комплексу.

З метою впливу на можливі залишки пухлинних клітин в товщі кальцифікатів і в основі пухлини була проведена брахітерапія стронцієвим р-аплікатором. Спостереження за станом ока в динаміці триває.

Представлений випадок свідчить про можливість успішного лікування тяжкої (Т3а) стадії ретинобластоми з інвазією склоподібного тіла за допомогою комбінованої ПХТ - локальної інтравітреальної та загальної системної (хеморедукції) на основі комплексного використання препаратів різної протипухлинної дії.