

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2020-3-68-70>
УДК 617.735-002

Морфогенез ретинобластомы при локальном введении цитостатиков

С.В. Саакян¹, И.П. Хорошилова-Маслова¹, С.С. Тадевосян¹, А.Ю. Цыганков¹, Г.П. Захарова¹, О.А. Иванова¹, А.А. Жаруа²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца», Москва

²Глазная клиника доктора Беликовой, Москва

РЕФЕРАТ

Цель. Определение характера резорбции опухоли и возможных осложнений, связанных с ретинотоксическим действием мелфалана и карбоплатина, при локальной химиотерапии в сочетании с системной химиотерапией (СХТ).

Материал и методы. Морфологически изучено 19 энуклеированных глаз с ретинобластомой от 19 пациентов, получавших комбинированную химиотерапию, включая системную и локальную, в различных дозах, обеспечивающую органосохранное лечение.

Результаты. Полную резорбцию опухоли выявили в 3 из 19 глаз, частичную – в 13 глазах. В 3 глазах признаков резорбции не выявлено. Отмечена инвазия опухоли в хориоидею (n=5), в передний отдел глаза (n=3), в зрительный нерв до линии отсечения (n=3). Формиро-

вание ретробульбарного очага опухоли выявлено в 1 случае. Отмечены геморрагические изменения, связанные с некрозом сосудистой стенки при интраартериальной химиотерапии, и деструктивные изменения ретинального пигментного эпителия, приводящие к атрофическим процессам в сетчатке.

Заключение. Локальная химиотерапия эффективна при ретинобластоме. Однако при патогистологическом исследовании удаленных глаз наряду с резорбцией опухоли выявлены интраокулярные осложнения в результате токсического эффекта препарата и активная ткань следует относить к резистентным формам ретинобластомы.

Ключевые слова: ретинобластома, морфогенез, химиотерапия. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2020;3:68–70.

ABSTRACT

Retinoblastoma morphology after local chemotherapy

S.V. Saakyan¹, I.P. Khoroshilova-Maslova¹, S.S. Tadevosyan¹, A.Yu. Tsygankov¹, G.P. Zakharova¹, O.A. Ivanova¹, A.A. Zharua²

¹Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow

²Eye Clinic of Dr. Belikova, Moscow

Purpose. Determine the nature of tumor regression and possible complications associated with the retinotoxic effect of melphalan and carboplatin with local chemotherapy in combination with systemic chemotherapy.

Methods. A histological analysis of 19 enucleated eyes from 19 patients with retinoblastoma was performed after combined organ-preserving treatment, including systemic chemotherapy and local chemotherapy in various doses.

Results. Complete regression of the tumor was detected in 3 out of 19 eyes, partial in 13 eyes. There were no signs of regression in 3 eyes. Tumor invasion into the choroid was found in 5 cases, into the anterior sector - in 3 cases, into the optic nerve - in 3 cases. The retrobulbar tu-

mor was presented in 1 case. Hemorrhagic changes associated with necrosis of the vascular wall during intraarterial chemotherapy and destruction of retinal pigment epithelium, leading to atrophic processes in the retina, were revealed.

Conclusions. Retinoblastoma can be controlled with local chemotherapy, but morphology of enucleated eyes reveals ocular complications, including severe vascular complications, fibrosis, glaucoma and the possibility of persisting vital tumour cells. Cases in which therapeutic pathomorphosis has not been identified should be attributed to resistant forms of retinoblastoma.

Key words: retinoblastoma, morphology, chemotherapy. ■

Point of View. East – West. 2020;3:68–70.

За последние 20 лет лечение ретинобластомы (РБ) – наиболее злокачественной опухоли сетчатки у детей – значительно изменилось. Главным направлением стало не только сохранение жизни ребенка и глазного яблока как органа, но и сохранение остаточного зри-

тельного потенциала. Метод системной химиотерапии (СХТ), успешно применяемый при лечении солидных опухолей и сохранении глазного яблока, не давал возможности контролировать распространение опухоли в полости глаза в виде отсевов в стекловидное тело. В связи с

этим в последнюю декаду для повышения концентрации химиопрепарата внутри глаза и повышения эффективности начали использовать локальное введение цитостатиков в виде интраартериальной (СИАХТ) и интравитреальной химиотерапии (ИВХТ) для избежания при этом по-

явления нежелательных эффектов, связанных с системным введением химиотерапевтического агента [1-2].

Несмотря на фундаментальные клинические исследования в этом направлении, сведения относительно морфологических изменений РБ при локальном воздействии химиопрепаратов у человека весьма ограничены.

ЦЕЛЬ

Определение характера резорбции опухоли и возможных осложнений, связанных с ретиноктоксическим действием мелфалана и карбоплатина, при локальной химиотерапии РБ в сочетании с системной химиотерапией (СХТ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования были 19 энуклеированных глаз от 19 пациентов с диагностированной ретинобластомой (11 девочек и 8 мальчиков) после комбинированного органосохранного лечения, включающего СХТ в сочетании с локальной химиотерапией (СИАХТ и/или ИВХТ). В 13 случаях отмечали монокулярную форму, в 6 – бинкулярную. Средний возраст детей на момент начала лечения составил $8,95 \pm 2,1$ месяцев. Энуклеированные глаза фиксировали в 10%-м формалине и подвергали рутинной обработке для гистологического исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ результатов проведенного исследования выявил существенные изменения в опухолевой ткани в виде резорбции опухолевых узлов, связанной с разрушением ткани опухоли и замещением ее фиброзной тканью, разрастанием глии, образованием петрификатов. В 3 из 19 глаз выявили полную резорбцию опухоли (рис. 1).

Активная ткань опухоли выявлена в 16 глазах, из них в 13 отмечена частичная резорбция опухоли, в 3 глазах признаков резорбции не выявлено. Инвазия опухоли в хориоидею отмечена в 5 случаях, в передний отдел глаза – в 3 случаях, в зрительный нерв до линии отсечения – в 3 случаях. Формирование ретробульбарного очага опухоли выявлено в 1 случае (рис. 2).

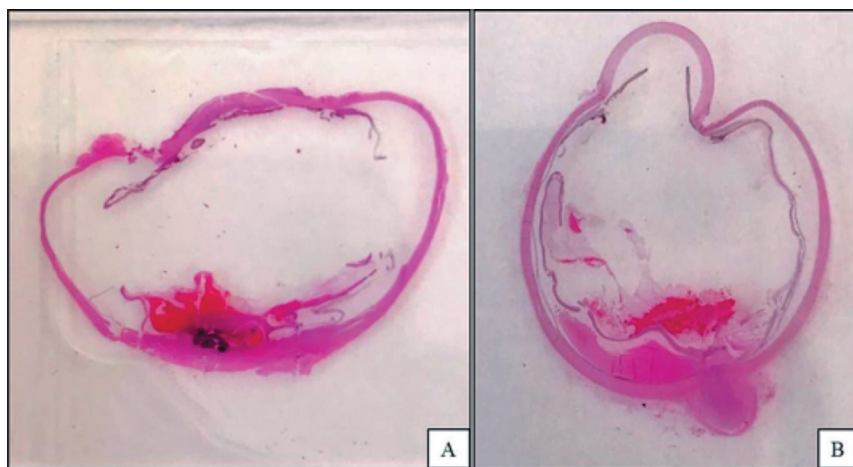


Рис. 1. А, В. Полная регрессия опухоли на фоне лечения. Окраска гематоксилин-эозином, общий вид

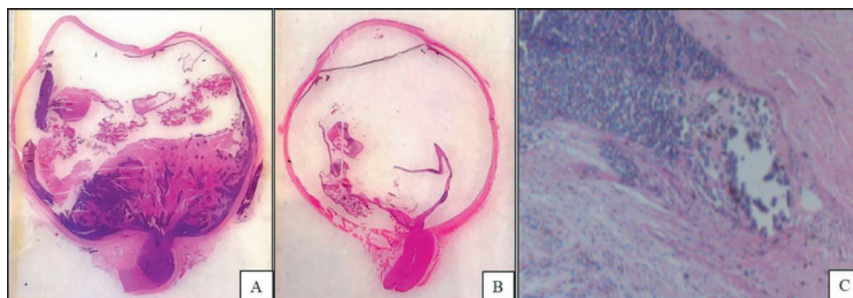


Рис. 2. А – обширный опухолевой узел заполняет 1/3 объема глазного яблока. Прорастание опухоли в переднюю камеру, цилиарное тело, хориоидею, в ствол зрительного нерва, по эмиссариям с формированием ретробульбарной ткани. В, С – небольшая резорбция опухолевой ткани с кальцификатами и фиброзом, очаги активного разрастания опухолевых клеток среди фиброза

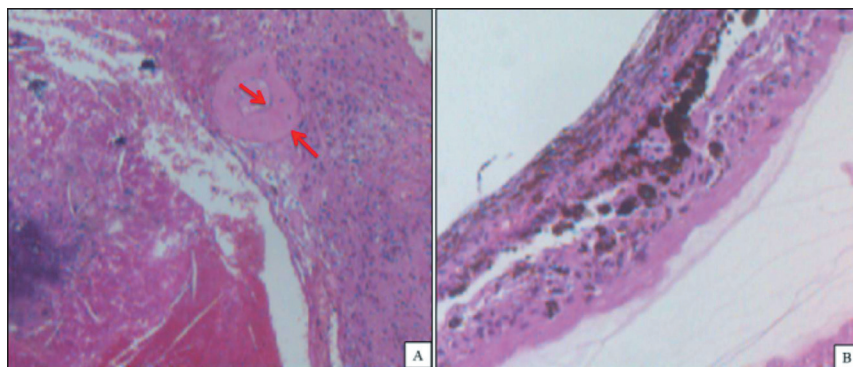


Рис. 3. А – некротические изменения в стенках сосудов. В – значительная деструкция РПЭ. Окраска гематоксилин-эозином, x20

У пациентов, получивших локально мелфалан, наряду с положительным эффектом в виде уменьшения размеров опухоли, площади диссе-

минации, возникали осложнения ретиноктоксического характера в виде геморрагических изменений, связанных с очаговым некрозом центральных сосудов сетчатки (рис. 3А) при интраартериальном введении мелфалана, деструктивных изменений ретинального пигментного эпителия (РПЭ; рис. 3В), связанных с накоплением мелфалана в нем и при-

водящих к атрофическим процессам в сетчатке. Осложнения, возникшие в процессе резорбции опухоли, которые способствовали развитию патологических процессов (вторичная глаукома, выраженный фиброз, отслойка сетчатки), приводили к потере зрения, нивелируя результаты лечения и препятствуя визуализации глазного дна, обосновывали необходимость энуклеации в 3 случаях. В остальных случаях энуклеация проведена по причине продолженного роста опухоли (n=16) или отрицательной динамики на фоне лечения (n=3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В многочисленных работах, посвященных органосохранному лечению ретинобластомы с локальным введением цитостатиков, показан дозозависимый эффект мелфалана при ИВХТ [3-5] и СИАХТ [6]. S.J. Smith et al. обнаружили выраженные побочные эффекты, включая атрофию радужки, хориоретинальную атрофию, кровоизлияние в стекловидное тело и отслоение сетчатки [7]. Н.А. Aziz et al. в статье описали 2 случая острой геморрагической ретинопатии, приводящей к диффузной хориоретинальной атрофии после интравитреального введения мелфалана в дозе 25-30 мкг [8]. По нашим данным, ИВХТ мелфаланом проводили в дозах 16-20 мкг, что могло быть причиной недостаточного терапевтического эффекта, однако привело к ретинотоксическому действию, что может быть объяснено комбинированием данного метода с СИАХТ и локальной разрушающей терапией. При проведении СИАХТ, доза мелфалана варьировала от 3 до 7,5 мг, карбоплатин использовали в дозе 30-50 мг, в 3 случаях помимо мелфалана вводили еще и топотекан в дозировке 1 мг.

По данным литературы, морфологически всего изучено 36 энуклеированных глаз после проведения СИАХТ. Из них в общей сумме полную резорбцию опухоли выявили в

трети случаев (n=12), в остальных случаях – активную ткань. Инвазия в зрительный нерв выявлена в 16 случаях (из них до линии отсечения – в 7 глазах), в хориоидею – в 10 случаях, в передний отдел глаза – в 4 глазах [9-12]. По нашим данным, в 3 из 19 глаз (в 15% случаев) выявили полную резорбцию опухоли, что в два раза меньше, чем по данным литературы [9-12]. Активная ткань опухоли выявлена в 16 глазах, при этом в 3 из них отмечен частичный ответ на проводимое лечение, в 3 глазах признаков регресса не было выявлено. Инвазия опухоли в хориоидею отмечена в 5 случаях, в передний отдел глаза – в 3 случаях, в зрительный нерв до линии отсечения – в 3 случаях. Формирование ретробульбарного очага опухоли выявлено в 1 случае. Такой агрессивный рост и тенденция к диссеминации опухоли по главному дну, возможно, были обусловлены резистентностью ее к химиопрепаратам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Локальная химиотерапия эффективна при ретинобластоме. Однако при патогистологическом исследовании удаленных глаз наряду с резорбцией опухоли выявлены интраокулярные осложнения в результате токсического эффекта препарата и активная ткань опухоли. Случаи, при которых не отмечен лечебный патоморфоз, следует относить к резистентным формам ретинобластомы. Нарушение протоколов химиотерапии, как локальной, так и системной, не позволяет достигнуть положительного результата лечения в виде полной резорбции ретинобластомы и может привести к резистентности опухоли. В связи с этим, при выборе тактики ведения необходимо учитывать показания к методам лечения. Необходим поиск новых препаратов, способов пролонгации терапевтического эффекта и уменьшения токсического эффекта препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kaneko A, Suzuki S. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2003; 33 (12): 601-607.
2. Munier FL, Gaillard MC, Balmer A et al. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications. *Br. J. Ophthalmol.* 2012; 96 (8): 1078-1083.
3. Ghassemi F, Shields CL. Intravitreal melphalan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *Arch. Ophthalmol.* 2012; 130 (10): 1268-1271.
4. Francis JH, 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; 121: 1810-1817.
5. Ghassemi F, Amoli FA. Pathological findings in enucleated eyes after intravitreal melphalan injection. *Int. Ophthalmol.* 2014; 34: 533-540.
6. Daniels AB, Froehler MT, Nunnally AH et al. Rabbit Model of Intra-Arterial Chemotherapy Toxicity Demonstrates Retinopathy and Vasculopathy Related to Drug and Dose, Not Procedure or Approach. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2019; 60 (4): 954-964.
7. Smith SJ, Smith BD, Mohny BG. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review. *Br. J. Ophthalmol.* 2014; 98 (3): 292-297.
8. Aziz HA, Kim JW, Munier FL, Berry JL. Acute Hemorrhagic Retinopathy following Intravitreal Melphalan Injection for Retinoblastoma: A Report of Two Cases and Technical Modifications to Enhance the Prevention of Retinal Toxicity. *Ocular Oncology and Pathology.* 2016; 3 (1): 34-40.
9. Eagle RC, Shields CL, Bianciotto C, Jabbour P, Shields JA. Histopathologic Observations After Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma. *Arch. Ophthalmol.* 2011; 129 (11): 1416-1421.
10. Biewald EM, Bornfeld N, Metz KA et al. Histopathology of retinoblastoma eyes enucleated after intra-arterial chemotherapy. *Br. J. Ophthalmol.* 2019; 10: 1-5.
11. Vajzovic LM, Murray TG, Aziz-Sultan MA et al. Clinicopathologic review of enucleated eyes after intra-arterial chemotherapy with melphalan for advanced retinoblastoma. *Arch. Ophthalmol.* 2010; 128 (12): 1619-1623.
12. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Kim JW, Gobin YP. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology.* 2008; 115 (8): 1398-1404.